(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292598 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.17

(22) Дата подачи заявки
2021.03.15

(51) Int. Cl. ***C07D 307/81*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)

(54) БИАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ YAP/TAZ-TEAD

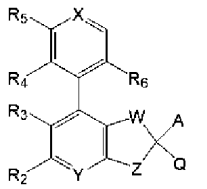
(31) **20163465.6; PCT/CN2021/075550**
(32) **2020.03.16; 2021.02.05**
(33) **EP; CN**
(86) **PCT/IB2021/052136**
(87) **WO 2021/186324 2021.09.23**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Борда Винсент, Броклехурст Кара, Шен Патрик (CH), Феи Чжунбо (CN), Фюре Паскаль, Гуаньяно Вито (CH), Имбах-Веезе Патриция (DE), Каллен Йорг, Ле Дуже Микаэль (CH), Ли Цзялян, Ли Вэй (CN), Лортиуа Эдвиж Лилиан Жанн, Маккенна Йозеф, Салем Баха, Шмельцле Тобиас, Зелльнер Хольгер, Солдерманн Николя, Фегтле Маркус, Вартманн Маркус (CH)

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

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



способ получения указанного соединения и пути его терапевтического применения. В настоящем изобретении дополнительно предложена комбинация фармакологически активных средств и фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение.

202292598 A1

202292598 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575473EA/022

БИАРИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ YAP/TAZ-TEAD

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение предусматривает биарильные производные соединения, их применение для ингибирования белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD (PPI) и способы лечения заболевания с применением указанных соединений.

Предпосылки к созданию изобретения

Рост нормальных тканей, а также восстановление и ремоделирование тканей требуют специфичного контроля и регулируемого баланса транскрипционной активности. Транскрипционный выход координируется через ряд ключевых сигнальных модулей, один из которых представляет собой путь Hippo. Генетические исследования с участием *Drosophila* и млекопитающих определили консервативную основную сигнальную кассету, состоящую из киназ MST1/2 и LATS1/2, которые подавляют транскрипционные коактиваторы YAP и TAZ (официальное название гена: WWTR1).

Активированный путь Hippo приводит к фосфорилированию и секвестированию/разложению YAP и TAZ в цитоплазме. При инактивации пути Hippo YAP и TAZ перемещаются в ядро и связываются с факторами транскрипции, а именно членами семейства TEAD (TEAD1-4). В свою очередь, комплексы YAP/TAZ-TEAD способствуют транскрипции нижестоящих генов, вовлеченных в клеточную пролиферацию, гибель и дифференциацию. Хотя YAP и TAZ также могут взаимодействовать с рядом других факторов, TEAD, как правило, считаются ключевыми медиаторами ростостимулирующего и онкогенного потенциала YAP и TAZ (путь, рассмотренный в Yu et al., 2015; Holden and Cunningham, 2018).

Соответственно гиперактивацию YAP и/или TAZ (и последующая гиперактивность транскрипционного комплекса YAP/TAZ-TEAD) обычно наблюдали в нескольких видах рака человека. Об этом свидетельствуют уровни и ядерная локализация YAP/TAZ, которые повышены во множестве опухолей, в том числе груди, легкого (например, немелкоклеточный рак легкого; NSCLC), яичника, колоректальных, поджелудочной железы, простаты, желудка, пищевода, печени и кости (саркомы) (Steinhardt et al., 2008; Harvey et al., 2013; Moroishi et al., 2015; подробно рассмотрены в Zanconato et al., 2016 и ссылках в нем).

В то время как генетические изменения основных компонентов пути Hippo до сих пор были обнаружены с ограниченной частотой в первичных образцах, наиболее распространенным злокачественным образованием рака, связанным с инактивирующими мутациями в NF2 или LATS1/2 и связанной гиперактивностью YAP/TEAD, является злокачественная мезотелиома плевры (MPM) (рассмотрено в Sekido, 2018). Точно так же ряд опухолей человека характеризуется амплификацией YAP в локусе 11q22.1 (например, гепатоцеллюлярные карциномы, медуллобластомы, плоскоклеточные карциномы пищевода), TAZ (WWTR1) в локусе 3q25.1 (например, рабдомиосаркомы, трижды негативный рак молочной железы) или слияниями генов с участием YAP или TAZ (эпителиоидные гемангиоэндотелиомы, эпендимальные опухоли) (рассмотрено в Yu et al., 2015 и ссылках в нем). Как и в случае с MPM, ожидается, что такие опухоли также будут зависеть от их повышенной активности YAP/TAZ-TEAD.

Ожидается, что нарушение белок-белкового взаимодействия (PPI) YAP/TAZ-TEAD как самого дистального эффекторного узла пути Hippo устранит онкогенный потенциал этого комплекса. Соединения согласно настоящему изобретению предназначены и оптимизированы для связывания с TEAD и селективного нарушения их взаимодействия с YAP и TAZ, что предположительно приводит к получению лекарственных средств, применимых в лечении вышеуказанных видов рака. В частности, такие виды рака могут характеризоваться (но без ограничения) некоторыми описанными аберрациями.

Примечательно, что опухолевые клетки с активированным YAP/TAZ-TEAD проявляют устойчивость к химиотерапевтическим лекарственным средствам, что, возможно, связанно с YAP/TAZ, который обуславливает характеристики раковых стволовых клеток. Более того, активация YAP/TAZ-TEAD также обуславливает устойчивость к молекулярно нацеленным терапевтическим средствам, таким как ингибиторы BRAF, MEK или EGFR, о чем свидетельствуют результаты различных генетических и фармакологических скринингов (Kapoor et al., 2014; Shao et al., 2014; Lin et al., 2015). Это, в свою очередь, указывает на то, что подавление активности YAP/TAZ-TEAD - либо параллельно, либо последовательно для других видов лечения рака - может оказывать благотворное терапевтическое воздействие посредством снижения роста опухолей, устойчивых к другим видам лечения.

Подавление активности YAP/TAZ-TEAD при нарушении PPI с помощью вышеуказанных соединений LMW может также затруднить

ускользание опухоли из-под иммунного надзора. Об этом, например, свидетельствуют опубликованные данные о том, что YAP способствует экспрессии хемокина CXCL5, что приводит к рекрутированию миелоидных клеток, подавляющих Т-клетки (Wang et al., 2016). Также было продемонстрировано, что YAP в Treg (регуляторных Т-клетках) поддерживает экспрессию FOXP3 посредством передачи сигналов активина и функции Treg. Соответственно, дефицит YAP приводит к дисфункциональным Treg, которые более не способны подавлять противоопухолевый иммунитет. Следовательно, селективное подавление активности YAP/TEAD может способствовать укреплению противоопухолевого иммунитета посредством предотвращения функции Treg (Ni et al., 2018). Данные в современной литературе также позволяют предположить, что YAP активирует экспрессию PD-L1 и посредством данного механизма непосредственно опосредует уклонение от цитотоксических иммунных ответов с участием Т-клетки, например, в клетках меланомы, устойчивых к ингибиторам BRAF (Kim et al., 2018).

См., например,

Yu, F-X., Zhao, B. and Guan, K.-L. (2015). Hippo pathway in organ size control, tissue homeostasis, and cancer. Cell, *163*, 811-828.

Holden, J.K. and Cunningham, C.N. (2018). Targeting the Hippo pathway and cancer through the TEAD family of transcription factors. Cancers (Basel), *10*, E81.

Steinhardt, A.A., Gayyed, M.F., Klein, A.P., Dong, J., Maitra, A., Pan, D., Montgomery, E.A., Anders, R.A. (2008). Expression of Yes-associated protein in common solid tumors. Hum. Pathol., *39*, 1582-1589.

Harvey, K.F., Zhang, X., and Thomas, D.M. (2013). The Hippo pathway and human cancer. Nat. Rev. Cancer, *13*, 246-257.

Moroishi, T., Hansen, C.G., and Guan, K.-L. (2015). Nat. Rev. Cancer, *15*, 73-79.

Zanconato, F., Cordenonsi, M., and Piccolo, S. (2016). YAP/TAZ at the roots of cancer. Cancer Cell, 29, 783-803.

Sekido, Y. (2018). Cancers (Basel), *10*, E90.

Kapoor, A., Yao, W., Ying, H., Hua, S., Liewen, A., Wang, Q., Zhong, Y., Wu, C.J., Sadanandam, A., Hu, B. et al. (2014). Yap1 activation enables bypass of oncogenic Kras addiction in pancreatic cancer. Cell, *158*, 185-197.

Shao, D.D., Xue, W., Krall, E.B., Bhutkar, A., Piccioni, F.,

Wang, X., Schinzel, A.C., Sood, S., Rosenbluh, J., Kim, J.W., et al. (2014). KRAS and YAP1 converge to regulate EMT and tumor survival. Cell, *158*, 171-184.

Lin, L., Sabnis, A.J., Chan, E., Olivas, V., Cade, L., Pazarentzos, E., Asthana, S., Neel, D., Yan, J.J., Lu, X. et al. (2015). The Hippo effector YAP promotes resistance to RAF- and MEK-targeted cancer therapies. Nat. Genet., *47*, 250-256.

Wang, G., Lu, X., Dey, P., Deng, P., Wu, C.C., Jiang, S., Fang, Z., Zhao, K., Konaprathi, R., Hua, S., et al. (2016). Cancer Discov., *6*, 80-95.

Ni, X., Tao, J., Barbi, J., Chen, Q., Park B.V., Li, Z., Zhang, N., Lebid, A., Ramaswamy, A., Wei, P., et al. (2018). YAP is essential for Treg-mediated suppression of antitumor immunity. Cancer Discov., *8*, 1026-1043.

Kim, M.H., Kim, C.G., Kim, S.K., Shin, S.J., Choe, E.A., Park, S.H., Shin, E.C., and Kim, J. (2018). Cancer Immunol Res., 6, 255-266.

Сущность изобретения

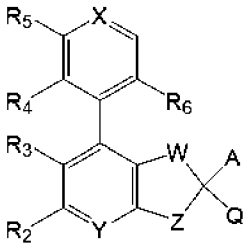
Существует постоянная потребность в разработке новых ингибиторов белок-белкового взаимодействия (PPI) YAP/TAZ-TEAD, которые являются хорошими кандидатами лекарственных средств. Для таких кандидатов могут быть найдены варианты применения *inter alia* в лечении рака, в частности в лечении мезотелиомы (включающей злокачественную мезотелиому плевры), рака поджелудочной железы, саркомы и немелкоклеточного рака легкого (например, NSCLC с мутацией NF2).

В настоящем изобретении предусмотрены соединения, их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтические композиции и их комбинации, где соединения представляют собой ингибиторы белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD. В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы лечения, предотвращения или снижения тяжести видов рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора YAP/TAZ-TEAD PPI. В целях лечения соединения YAP/TAZ-TEAD PPI по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с лекарственными средствами для иммунотерапии рака, такими как ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (например, антитела к PD-1).

В данном документе описаны разнообразные варианты осуществления настоящего изобретения.

В определенных аспектах в данном документе предусмотрено

соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I),

где A, Q, W, X, Y, Z, R_2, R_3, R_4, R_5 и R_6 являются такими, как определено в данном документе.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с определением формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в данном документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с определением формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), или его фармацевтически приемлемой соли и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении представлена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, содержащая соединение в соответствии с определением формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу подавления активности белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), как определено в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения или заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, где нарушение или заболевание представляет собой рак или опухоль, которые выбраны из мезотелиомы (включая мезотелиому плевры, злокачественную мезотелиому плевры,

перитонеальную мезотелиому, перикардиальную мезотелиому и мезотелиому влагалищной оболочки), карциномы (включая плоскоклеточную карциному шейки матки, эндометриальную карциному, плоскоклеточную карциному пищевода, аденокарциному пищевода, уротелиальную карциному мочевого пузыря и плоскоклеточную карциному кожи), поромы (доброкачественной поромы), порокарциномы (включая злокачественную порокарциному), супратенториальной эпендимомы (включая супратенториальную эпендимому у детей), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (EHE), эпендимальной опухоли, солидной опухоли, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака яичника, колоректального рака (включая колоректальную карциному), меланомы, рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака печени (включая гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гепатобластому), нейробластомы, шванномы, рака почки, саркомы (включая рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), остеосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы (UPS), саркому Капоши, саркому мягких тканей и редкую саркому мягких тканей), рака кости, рака головного мозга, медуллобластомы, глиомы, менингиомы и рака головы и шеи (включая плоскоклеточную карциному головы и шеи), (более конкретно, рака груди, рака легкого, рака яичника, колоректального рака, злокачественной мезотелиомы плевры, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака печени и рака кости), и где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как определено в данном документе, или ее подформул (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), или его фармацевтически приемлемой соли.

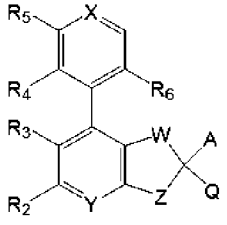
В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу подавления образования комплекса YAP/TAZ-TEAD у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id), как определено в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу подавления образования комплекса YAP/TAZ-TEAD у субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или ее подформул (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id),

как определено в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

W выбран из O и CH-R_w;

X выбран из CH и N;

Y выбран из CH и N;

Z выбран из CH_2, O и NH;

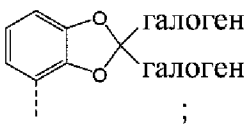
где если Y представляет собой N, W представляет собой CH-R_w, и Z представляет собой O;

A выбран из

(i) фенила, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

(ii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно из N и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо; и

(iii) галогенбензодиоксольного фрагмента формулы



;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) гидрокси, (iii) C_1-C_3алкокси, (iv) гидроксиС$_1$-C_3алкила, (v) C_1-C_3алкила, и (vi) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из

(i) -$C(R^7)_2$-$N(R^8)$-R_1;

(ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N; и

(iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, -S(=O) и -$S(=O)_2$, при

условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

R_1 выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_6алкила (где алкил в одном варианте осуществления необязательно является дейтерированным, например пердейтерированным) и (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

R_{1a} выбран из

(i) гидроксиС$_1$-С$_4$алкила;

(ii) C_1-C_3алкокси;

(iii) 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено однократно или более чем однократно C_1-C_3алкилом, $(CH_2)_{0-1}$C(O)ди(C_1-C_3алкил)амино, SO_2C_1-C_3алкилом, C(O)C_1-C_3алкилом или оксо;

(iv) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_6алкокси (предпочтительно C_1-C_4алкокси), C(O)OС$_1$-С$_3$алкилом, CO_2H; SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, NHR^{1b}, $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$ (предпочтительно $C(O)NR^{1c}R^{1d}$), C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкокси-С$_1$-С$_3$алкилом, галогеном, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O, и S, или двумя группами R^{1e},

где две R^{1e}, присоединенные при одном и том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N (который является предпочтительным) и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо;

R^{1b} выбран из (i) C(O)C_1-C_3алкила и (ii) SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-С$_4$алкила, предпочтительно из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

R_2 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

R_3 выбран из (i) галогена, (ii) галогенС$_1$-С$_3$алкила, в

частности, из галогена и моно-, ди- или предпочтительно тригалогенметила и (iii) циано;

R_4 выбран из (i) водорода, (ii) галогена и (iii) C_1-C_3алкила, в частности, из водорода, галогена и метила;

R_5 выбран из

(i) водорода;

(ii) C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного C_3-C_6циклоалкилом, CO_2H; SO_2C_1-C_3алкилом, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем кольцо необязательно замещено $C(O)C_1$-C_3алкилом;

(iii) галогена;

(iv) гидроксиC_1-C_6алкокси (где алкоксильная часть в одном варианте осуществления необязательно является дейтерированной, например пердейтерированной);

(v) галогенC_1-C_6алкокси, необязательно замещенного гидрокси;

(vi) S-галогенC_1-C_3алкила, необязательно замещенного гидрокси;

(vii) C_1-C_3алкоксиC_1-C_3алкокси;

(viii) $NR^{5a}R^{5b}$;

(ix) C_1-C_3алкила;

(x) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N; и

(xi) гидрокси;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

или

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно несет гидроксильную группу;

R_6 выбран из (i) водорода, (ii) циано, (iii) $C(O)NHR^{6a}$, (iv) NHR^{6b} и (v) C_1-C_3алкокси, замещенного NH_2 или гидрокси;

R^{6a} выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила, (iii) C_3-C_6циклоалкила, (iv) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один

гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено C_1-C_3алкилом;

R^{6b} представляет собой C_1-C_3алкил, замещенный NH_2 или гидрокси;

каждый R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила; и

R^8 представляет собой водород или C_1-C_3-алкил, в частности, водород или метил.

Если R_2 представляет собой галоген, R_2 предпочтительно представляет собой фтор. Если R_3 представляет собой галоген, R_3 предпочтительно представляет собой хлор. Если R_4 представляет собой галоген, R_4 предпочтительно представляет собой фтор. В предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой хлор, и R_4 представляет собой фтор. В более предпочтительном варианте осуществления R_2 представляет собой водород или фтор, R_3 представляет собой хлор, и R_4 представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I), где Y представляет собой CH.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I), где Y представляет собой CH, и W представляет собой CH-R_W.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I), где Y представляет собой CH, W представляет собой CH-R_W, и Z представляет собой O.

Во втором аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I) как показано выше или его фармацевтически приемлемая соль, где

W представляет собой CH-R_w;

X выбран из CH и N;

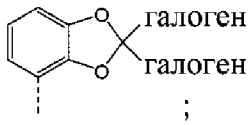
Y представляет собой CH;

Z выбран из O и NH;

A выбран из (i) фенила, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

(ii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно из N и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо; и

(iii) галогенбензодиоксольного фрагмента формулы



;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) гидрокси, (iii) C_1-C_3алкокси, (iv) гидрокси-C_1-C_3алкила, (v) C_1-C_3алкила и (vi) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) $-C(R^7)_2-N(R^8)-R^1$, (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, предпочтительно где N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, предпочтительно где N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и метилена ($-CH_2-$), с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

R_1 выбран из водорода, C_1-C_6алкила и $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$, где

R_{1a} выбран из (i) C_1-C_3алкокси, (ii) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-C_4алкилом, C_1-C_4алкокси, $C(O)OC_1$-C_3алкилом, CO_2H, $C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогеном, галогенС$_1$-C_3алкокси-C_1-C_3алкилом, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-C_3алкилом, NHR^{1b}, $C(O)NR^{1c}R^{1d}$, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, или двумя группами R^{1e}, где две группы R^{1e} присоединены при одном и том же атоме углерода и образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N (предпочтительно) и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо, и (iii) 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено однократно или более чем однократно C_1-C_3алкилом, $(CH_2)_{0-}$

$_1$C(O)ди(C_1-C_3алкил)амино, SO_2C_1-C_3алкилом, C(O)C_1-C_3алкилом или оксо;

R^{1b} выбран из C(O)C_1-C_3алкила и SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-C_4алкила;

R_2 представляет собой водород или предпочтительно галоген;

R_3 представляет собой галоген, галогенС$_1$-C_3алкил, в частности, моно-, ди- или в частности тригалогенметил, или циано;

R_4 выбран из водорода, галогена и C_1-C_3алкила (причем последний, в частности, представляет собой метил);

R_5 выбран из (i) водорода, (ii) галоген-C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного гидрокси, (iii) S-галогенС$_1$-C_3алкила, необязательно замещенного гидрокси, (iv) C_1-C_3алкоксиС$_1$-C_3алкокси, (v) C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного SO_2C_1-C_3алкилом, C_3-C_6циклоалкилом, CO_2H или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем кольцо необязательно замещено C(O)C_1-C_3алкилом, (vi) C_1-C_3алкила, (vii) гидроксиС$_1$-C_6алкокси, (viii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, и (ix) гидрокси;

R_6 представляет собой циано, C(O)NHR^{6a}, NHR^{6b} или C_1-C_3алкокси, замещенный NH_2 или гидрокси;

R^{6a} выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила, (iii) C_3-C_6циклоалкила и (iv) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено C_1-C_3алкилом;

R^{6b} представляет собой C_1-C_3алкил, замещенный NH_2 или гидрокси;

каждый R^7 независимо выбран из водорода или C_1-C_3алкила; и

R^8 представляет собой водород или C_1-C_3-алкил, в частности, водород или метил.

Третий аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I), как представлено выше, или его фармацевтически приемлемой соли,

где

W представляет собой CH-R_w;

X выбран из CH и N;

Y представляет собой CH;

Z выбран из O и NH;

A представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкокси, (iii) гидрокси-C_1-C_3алкила, (iv) C_1-C_3алкила и (v) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) $-C(R^7)_2-NH-R_1$ и (ii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, предпочтительно где N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила и галогена;

R_1 выбран из (i) C_1-C_6алкила и (ii) R_{1a};, где

R_{1a} выбран из C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, C_1-C_6алкилом или галогеном;

R_2 представляет собой водород или предпочтительно галоген;

R_3 представляет собой галоген;

R_4 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

R_5 выбран из галоген-C_1-C_6алкокси, гидрокси, C_1-C_6алкокси и гидроксиC_1-C_6алкокси;

R_6 представляет собой $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

и

каждый R^7 независимо выбран из водорода или C_1-C_3алкила.

Для второго и третьего аспекта настоящего изобретения особенно предпочтительными являются следующие варианты осуществления:

Если R_2 представляет собой галоген, R_2 предпочтительно представляет собой фтор. Если R_3 представляет собой галоген, R_3 предпочтительно представляет собой хлор. Если R_4 представляет собой галоген, R_4 предпочтительно представляет собой фтор. В предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой хлор, и R_4 представляет собой фтор. В более предпочтительном варианте осуществления R_2 представляет собой водород или фтор, R_3 представляет собой хлор, и R_4 представляет собой фтор.

В одном варианте осуществления второго или третьего аспекта

настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I), где Y представляет собой CH.

В дополнительном варианте осуществления второго или третьего аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I), где Y представляет собой CH, и W представляет собой $CH-R_W$.

В дополнительном варианте осуществления второго или третьего аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I), где Y представляет собой CH, W представляет собой $CH-R_W$, и Z представляет собой O.

В четвертом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где

W представляет собой $CH-R_w$;

X выбран из CH и N;

Y представляет собой CH;

Z выбран из O и NH;

A представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен галогеном или (ii) галогенC_1-C_3алкокси, в частности, незамещенный фенил;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидрокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) $-C(R^7)_2-NH-R_1$ и (ii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N и O, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N и он находится в α-положении по отношению к атому углерода, связывающему Q с остальной частью молекулы, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила и галогена;

R_1 выбран из (i) C_1-C_6алкила и (ii) R_{1a};, где

R_{1a} представляет собой C_3-C_6циклоалкил, необязательно независимо замещенный однократно или более чем однократно гидрокси, C_1-C_6алкилом или галогеном;

R_2 представляет собой галоген, в частности, фтор;

R_3 представляет собой галоген, в частности, хлор;

R_4 представляет собой галоген, в частности, фтор;

R_5 выбран из C_1-C_6алкокси и гидроксиС$_1$-C_6алкокси;

R_6 представляет собой $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

и

каждый R^7 представляет собой водород.

Если не указано иное, термины "соединения согласно настоящему изобретению", или "соединения по настоящему изобретению", или "соединения формулы (I)" относятся к соединениям формулы (I), (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) и их солям (все они предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми), а также к всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), атропизомерам, ротамерам, таутомерам и изотопно меченным соединениям (включая замещения дейтерием), а также изначально образованным фрагментам.

В частности, соединения формулы (Ic) и (Id) представляют собой стереоспецифические атропоизомеры. Соединения формулы (I), (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib) включают все их стереоизомеры, включая диастереоизомеры, атропоизомеры, энантиомеры, смеси и рацемические смеси.

Специалист в данной области техники может обнаружить присутствие диастереоизомеров с помощью таких инструментальных методов, как ЯМР. Специалист в данной области техники может разделять диастереоизомеры, используя хроматографические методы, такие как HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография), тонкослойная хроматография, SFC (сверхкритическая флюидная хроматография), GC (газовая хроматография) или методику перекристаллизации. Специалист в данной области техники может разделять энантиомеры с помощью таких инструментальных методов, как хиральная HPLC, хиральная SFC, хиральная GC.

Соединения настоящего изобретения, в частности орто-замещенные биарильные соединения, могут демонстрировать конформационную вращательную изомерию, называемую в данном документе атропоизомерией (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., pp. 1142-55). В некоторых случаях, в зависимости от заместителей R_4 и R_6, такие биарильные соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют атропоизомерию.

Таким образом, соединения формулы (I) и ее подформул (Ia), (Ia*), (Ia-1), (Ib), (Ic), (Id) и их изомерные смеси (включая диастереомерные смеси, энантиомерные смеси и рацемические смеси) также образуют часть настоящего изобретения.

Определения

Используемый в данном документе термин "C_1-C_6алкил" относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью,

состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей, содержащему от одного до шести атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Термины "C_1-C_3алкил" и "C_1-C_4алкил" следует истолковывать соответственно. Примеры C_1-C_6алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил) и гексил.

В целом, если не указано иное в данном документе или иное явно не противоречит контексту, для заместителей, содержащих две или более подгрупп, последняя названная группа представляет собой точку присоединения радикала, например, "алкиларил" означает одновалентный радикал формулы алкил-арил-, тогда как "арилалкил" означает одновалентный радикал формулы арил-алкил-.

Используемый в данном документе термин "гидроксиС$_1$-С$_4$алкил" относится к радикалу формулы -R_a-OH, где R_a представляет собой C_1-C_4алкил, как определено выше. Примеры гидроксиС$_1$-С$_4$алкила включают без ограничения гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил и 3-гидроксипропил.

Используемый в данном документе термин "гидроксиС$_1$-С$_3$алкил" относится к радикалу формулы -R_a-OH, где R_a представляет собой C_1-C_3алкил, как определено выше. Примеры гидроксиС$_1$-С$_3$алкила включают без ограничения гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил и 3-гидроксипропил.

Используемый в данном документе термин "C_3-C_6циклоалкил" относится к насыщенной моноциклической углеводородной группе из 3-6 атомов углерода. Примеры C_3-C_6циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Используемый в данном документе термин "C_1-C_6алкокси" относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой C_1-C_6алкильный радикал, в целом определенный выше. Термины "C_1-C_3алкокси" и "C_1-C_4алкокси" следует истолковывать соответственно. Примеры C_1-C_6алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пентокси и гексокси.

Используемый в данном документе термин "C_1-C_3-алкокси-C_1-C_3алкил" относится к C_1-C_3-алкильному радикалу, определение которому дано выше, где один из атомов водорода C_1-C_3-алкильного радикала заменен на C_1-C_3-алкокси.

"Галоген" или "галогено" относится к фтору, хлору, брому или йоду. Предпочтительно галоген представляет собой фтор, хлор или бром. Более предпочтительно галоген представляет собой фтор или

хлор.

Термин "оксо" относится к радикалу =O.

Термин "сульфонил" относится к радикалу $-S(=O)_2-$.

Термин "амино" относится к радикалу $-NH_2$.

Термин "NHR^{1b}" относится к радикалу $-N(H)R^{1b}$. Подобным образом термин, такой как "$NR^{5a}R^{5b}$", относится к радикалу $-N(R^{5a})R^{5b}$.

Используемый в данном документе термин "галогенC_1-C_3алкил" или "галогенC_1-C_3алкил" относится к C_1-C_3алкильному радикалу, как определено выше, замещенному одним или несколькими радикалами галогена, определенными выше. Примеры галогенC_1-C_3алкила включают без ограничения трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 1,1-дифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-фторпропил, 3,3-дифторпропил и 1-фторметил-2-фторэтил.

Используемый в данном документе термин "галогенC_1-C_6алкокси" относится к C_1-C_6алкокси, как определено выше, где по меньшей мере один из атомов водорода C_1-C_6алкоксильного радикала замещен радикалом галогена, как определено выше. Термин "галогенC_1-C_3алкокси" следует истолковывать соответственно. Примеры галогенC_1-C_6алкокси включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, трифторэтокси, 2-фторпропокси, 3,3-дифторпропокси.

Используемый в данном документе термин "гидроксиС$_1$-C_6алкокси" относится к C_1-C_6алкоксильному радикалу, как определено выше, где по меньшей мере один из атомов водорода C_1-C_6алкоксильного радикала заменен на OH. Термин "гидроксиС$_1$-C_3алкокси следует истолковывать соответственно. Примеры гидроксиС$_1$-C_6алкокси включают без ограничения гидроксиметокси-, гидроксиэтокси-, 2-гидроксипропокси-группы.

Используемый в данном документе термин "C_1-C_3алкоксиС$_1$-C_3алкокси" относится к C_1-C_3алкоксильному радикалу, как определено выше, где один из атомов водорода C_1-C_3алкоксильного радикала заменен на $-O-C_1$-C_3алкил. Пример C_1-C_3алкоксиС$_1$-C_3алкокси включает без ограничения 2-метоксиэтокси.

Используемый в данном документе термин "галогенC_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкил" относится к C_1-C_3алкильному радикалу, как определено выше, где один из атомов водорода C_1-C_3алкильного радикала заменен на галогенC_1-C_3алкокси, как определено выше. Примеры галогенC_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила включают без ограничения (дифторметокси)метил (т. е. CHF_2-O-CH_2-).

Используемый в данном документе термин "$C(O)NR^{1c}R^{1d}$" относится к а радикалу формулы $-R_{a1}-N(R_{a2})_2$, где R_{a1} представляет собой

карбонильный радикал и каждый R_{a2} представляет собой R^{1c} или R^{1d} радикал, каждый из которых может быть одинаковым или разным, как определено в данном документе.

Используемый в данном документе термин "C(O)ди(C_1-C_3алкил)амино" относится к радикалу формулы $-R_{a1}-N(R_{a2})_2$, где R_{a1} представляет собой карбонильный радикал и каждый R_{a2} представляет собой C_1-C_3алкил, как определено в данном документе, и каждый из них может быть одинаковым или разным.

Используемый в данном документе термин "C(O)C_1-C_3алкил" относится к радикалу формулы $-R_{a1}-C_1-C_3$алкил, где R_{a1} представляет собой карбонильный радикал, а C_1-C_3алкил является таким, как определено выше.

Используемый в данном документе термин "C(O)NHR^{6a}" относится к радикалу формулы $-R_{a1}-N(H)-R^{6a}$, где R_{a1} представляет собой карбонильный радикал, а R^{6a} является таким, как определено в данном документе.

Используемый в данном документе термин "S-галогенC_1-C_3алкил" относится к радикалу формулы -S-галогенC_1-C_3алкил, где галогенC_1-C_3алкил является таким, как определено выше.

Используемый в данном документе термин "C(O)OC_1-C_3алкил" относится к радикалу формулы $-R_{a1}-O-C_1-C_3$алкил, где R_{a1} представляет собой карбонильный радикал, а C_1-C_3алкил является таким, как определено выше.

Используемый в данном документе термин "SO_2C_1-C_3алкил" относится к радикалу формулы $-S(=O)_2-R_{a2}$, где R_{a2} представляет собой C_1-C_3алкил, как определено выше.

Термин "C_1-C_3алкилен", используемый в данном документе, относится к бивалентному радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей и содержащему от одного до трех атомов углерода. В вариантах осуществления, в которых 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо Q (или Q_1) замещено C_1-C_3алкиленом, образующим мостик между двумя кольцевыми атомами насыщенного гетероциклического кольца, образуя, таким образом, мостиковую бициклическую структуру, C_1-C_3алкилен предпочтительно представляет собой пропилен ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), этилен ($-CH_2-CH_2-$) или метилен ($-CH_2-$).

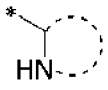
Термин "$(CH_2)_{0-2}R_{1a}$" относится к радикалу формулы $-(CH_2)_{0-2}R_{1a}$, т. е. радикал R_{1a} присоединен к остальной части молекулы через связь, метиленовый линкер или этиленовый линкер.

Термин "$(CH_2)_{0-1}C(O)$ди(C_1-C_3алкил)амино" относится к радикалу формулы $-(CH_2)_{0-1}-R_{a3}$ и R_{a3} представляет собой $C(O)$ди(C_1-C_3алкил)аминовый радикал, как определено выше.

Термин $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$ относится к радикалу формулы $-(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$.

Используемый в данном документе термин "5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O", относится к моноциклическому кольцу и включает без ограничения пиперазинил, пиперидил, пирролидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, диоксанил и морфолинил. Предпочтительно этот термин включает пиперидил, пирролидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил и морфолинил. Термины "5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O" и "6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O", следует истолковывать соответственно.

Используемый в данном документе термин "4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, -S(=O) и $-S(=O)_2$", относится к моноциклическому кольцу и включает без ограничения азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, S-оксотиоморфолинил или S, S-диоксотиоморфолинил. Во избежание неоднозначности толкования в некоторых вариантах осуществления, в которых N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, это может быть представлено следующей формулой,



.

Используемый в данном документе термин "5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O или S, предпочтительно из N или S" относится к моноциклическому ароматическому кольцу. Примеры данного термина включают без ограничения оксазолил, изозаолил, пиримидинил, пиридазинил, тетразолил, пиразинил, триазолил, имидазолил, пиразолил, пиридинил и тиазолил.

Используемый в данном документе термин "5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O, и S" относится к ароматическому моноциклическому кольцу и включает без ограничения пиримидинил,

пиридазинил, тетразолил, пиразинил, триазолил, имидазолил, пиразолил, пиридинил, оксазолил и тиазолил. Точка присоединения к имидазолильному кольцу предпочтительно находится при атоме азота имидазолильного кольца.

Используемый в данном документе термин "5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и S" относится к моноциклическому ароматическому кольцу и включает без ограничения пиримидинил, пиридазинил, тетразолил, пиразинил, триазолил, имидазолил, пиразолил, пиридинил и тиазолил.

Используемый в данном документе термин "6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом N", относится к моноциклическому ароматическому кольцу и включает без ограничения пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и пиридинил.

Используемый в данном документе термин "5-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом N" (где N также может представлять собой NH) относится к моноциклическому ароматическому кольцу и включает без ограничения тетразолил, триазолил, имидазолил, пиразолил.

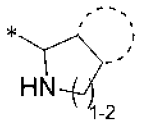
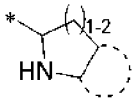
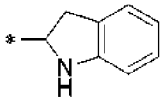
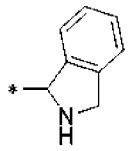
Используемый в данном документе термин "5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом N" относится к моноциклическому ароматическому кольцу и включает без ограничения пиримидинил, пиридазинил, тетразолил, пиразинил, триазолил, имидазолил, пиразолил и пиридинил.

Используемое в данном документе ароматическое гетероциклическое кольцо в заместителе, определенном как "5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O, или S, предпочтительно из N или S", может быть необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо.

Следует понимать, что замещение указанного ароматического гетероцикла посредством оксо подразумевает включение 5- или 6-членных колец, в которых существует ароматический таутомер, как, например, в системе 1H-пиридин-2-она (см., например, пример 92).

Используемый в данном документе термин "5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо" по отношению к вариантам осуществления, где R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом N (где N также может представлять собой NH), к которому они присоединены, образуют

указанное кольцо, включает в качестве примеров без ограничения азетидинильное кольцо, пирролидиновое кольцо или пиперидиновое кольцо.

Используемый в данном документе термин "9- или 10-членный частично насыщенный гетероарил, содержащий по меньшей мере один гетероатом N" относится к системе частично насыщенного ароматического бициклического гетероциклического кольца, посредством чего 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом N, является конденсированным с бензольным кольцом или гетероароматическим кольцом. В некоторых вариантах осуществления, в которых N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, это может быть представлено следующей формулой  или  , в которой изображенное пунктиром кольцо представляет собой бензо- или гетероарильное кольцо. Иллюстративными примерами являются индолинил, изоиндолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и т. п. Предпочтительно это  или  .

Используемый в данном документе термин "необязательно замещенный" включает значения незамещенный или замещенный.

Используемый в данном документе термин "более чем однократно" включает 2, 3, 4, 5 или 6 раза. Предпочтительно он включает 2 или 3 раза.

Используемый в данном документе термин "более чем один" включает 2, 3, 4, 5 или 6. Предпочтительно он включает 2 или 3.

Используемый в данном документе термин "по меньшей мере один гетероатом" включает 1, 2, 3, 4 или 5, предпочтительно 1, 2, 3 или 4, более предпочтительно 1 или 2 гетероатома.

Применение всех возможных примеров или примерных формулировок (например "такой как" или "предпочтительно") в данном документе предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения,

заявленного иным образом.

Используемый в данном документе термин защитная группа для азота (PG) в соединении формулы (IV) или ее подформул относится к группе, которая должна защищать соответствующие функциональные группы от нежелательных вторичных реакций, таких как ацилирование, образование простых эфиров, этерификация, окисление, сольволиз и подобные реакции. Ее можно удалять в условиях снятия защиты. В зависимости от используемой защитной группы специалист должен знать, как удалить защитную группу для получения несвязанной аминной группы NH_2, следуя известным процедурам. Они включают ссылки на учебники по органической химии и литературные процедуры, такие как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Fourth Edition, Wiley, New York 2007; in "The Peptides"; Volume 3 (редакторы: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981 и в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 и более поздние его издания.

Предпочтительные защитные группы для азота, как правило, включают: C_1-C_6алкил (например, *трет*-бутил), предпочтительно C_1-C_4алкил, более предпочтительно C_1-C_2алкил, наиболее предпочтительно C_1алкил, который моно-, ди- или три-замещен триалкилсилил-C_1-C_7алкокси (например. триметилсилилэтокси),

арил, предпочтительно фенил или гетероциклическую группу (например, бензил, кумил, бензгидрил, пирролидинил, тритил, пирролидинилметил, 1-метил-1,1-диметилбензил, (фенил)метилбензол), где арильное кольцо или гетероциклическая группа является незамещенной или замещенной одним или несколькими, например двумя или тремя, остатками, например, выбранными из группы, состоящей из C_1-C_7алкила, гидрокси, C_1-C_7алкокси (например, пара-метоксибензил (PMB)), C_2-C_8-алканоилокси, галогена, нитро, циано и CF_3,

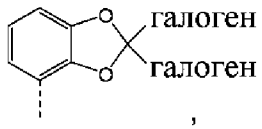
арил-C_1-C_2-алкоксикарбонил (предпочтительно фенил-C_1-C_2-алкоксикарбонил (например, бензилоксикарбонил (Cbz), бензилоксиметил (BOM), пивалоилоксиметил (POM)), C_1-C_{10}-алкенилоксикарбонил, C_1-C_6алкилкарбонил (например, ацетил или пивалоил), C_6-C_{10}-арилкарбонил, C_1-C_6-алкоксикарбонил (например, *трет*-бутоксикарбонил (Boc), метилкарбонил, трихлорэтоксикарбонил

(Troc), пивалоил (Piv), аллилоксикарбонил), C_6-C_{10}-арилC_1-C_6-алкоксикарбонил (например, 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc)), аллил или циннамил, сульфонил или сульфенил, сукцинимидильную группу, силильные групы (например, триарилсилил, триалкилсилил, триэтилсилил (TES), триметилсилилэтоксиметил (SEM), триметилсилил (TMS), триизопропилсилил или *трет*-бутилдиметилсилил).

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительная защитная группа (PG) может быть выбрана из группы, включающей *трет*-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), пара-метоксибензил (PMB), метилоксикарбонил и бензил. Предпочтительно защитная группа (PG) представляет собой *трет*-бутилоксикарбонил (Boc).

Термин "фенил" относится к радикалу формулы $-C_6H_5$.

Термин "галогенбензодиоксол" относится к 1,3-бензодиоксольному радикалу формулы



,

где галоген является таким, как определено выше. Предпочтительно обе группы галогенов представляют собой фтор.

Термин "стереоизомер" или "стереоизомеры" относится к соединениям, которые характеризуются идентичным химическим составом, но отличаются расположением атомов или групп в пространстве.

Термин "диастереоизомер" или "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые не являются зеркальным отображением друг друга. Диастереоизомеры характеризуются разными физическими свойствами и некоторыми отличиями в химическом поведении. Смеси диастереомеров можно разделить с помощью аналитических методов, таких как хроматография или кристаллизация.

Термин "энантиомер" относится к одной молекуле из пары молекулярных объектов, которые являются зеркальными отображениями друг друга, и их нельзя наложить друг на друга.

Термин "энантиомерная смесь" относится к смеси, обогащенной одним энантиомером, к композиции, которая содержит большую долю или повышенное процентное содержание одного из энантиомеров соединений по настоящему изобретению по сравнению с другим энантиомером, или к рацемату.

Термин "диастереомерная смесь" относится к смеси, обогащенной диастереомером, или к смеси диастереоизомеров в равном

соотношении.

Термин "обогащенная диастереомером" относится к композиции, которая содержит большую долю или повышенное процентное содержание одного из диастереомеров соединений по настоящему изобретению по сравнению с другим диастереоизомером(-ами).

Термин "атропоизомер" относится к стереоизомеру, полученному в результате затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где барьер, препятствующий вращению, достаточно высок, чтобы позволить выделять отдельные изомеры. Как правило, вращение вокруг одинарной связи в молекуле предотвращается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы, при этом заместители на обоих концах одинарной связи асимметричны, что приводит к понятию зеркально-поворотной симметрии, называемой "осью хиральности".

Используемый в данном документе термин "YAP" относится к yes-ассоциированному белку, также известному как YAP1 или YAP65.

Всякий раз, когда YAP упоминается в данном документе, он также относится к комплексу YAP/TAZ.

Используемый в данном документе термин "YAP/TAZ-TEAD" относится к комплексу YAP/TAZ с фактором транскрипции TEAD.

Используемый в данном документе термин "NF2/LATS1/LATS2" относится к "NF2", "LATS1" или "LATS2" или любой их комбинации.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любой один или несколько веществ, выбранных из всех растворителей, дисперсионных сред, покрытий, поверхностно-активных веществ, антиоксидантов, консервантов (например, антибактериальных средств, противогрибковых средств), изотонических средств, средств, замедляющих абсорбцию, солей, консервантов, стабилизаторов лекарственных средств, связующих средств, формообразующих, разрыхлителей, смазывающих средств, подсластителей, ароматизаторов, красителей и т. п. и их комбинаций, которые будут известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда традиционный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических составах.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению означает количество соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или

медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшать интенсивность проявления симптомов, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т. д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предупреждения и/или уменьшения интенсивности проявления состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного белок-белковым взаимодействием (PPI) YAP/TAZ-TEAD, или (ii) связанного с активностью YAP/TAZ-TEAD PPI, или (iii) характеризующегося активностью YAP/TAZ-TEAD PPI, или (2) снижения или ингибирования активности YAP/TAZ-TEAD PPI, или (3) снижения или ингибирования экспрессии YAP/TAZ-TEAD. В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным в отношении по меньшей мере частичного снижения или подавления активности YAP/TAZ-TEAD PPI.

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к животному. Как правило, животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В еще других вариантах осуществления субъектом является человек.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означают снижение выраженности или супрессию рассматриваемого состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное уменьшение исходного уровня активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" любого заболевания или нарушения относятся в одном варианте осуществления к снижению тяжести заболевания или нарушения (т. е. замедлению, или остановке, или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термины "лечить", "осуществление лечения" или

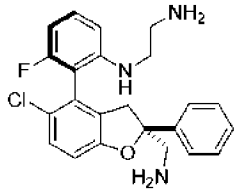
"лечение" относятся к облегчению или снижению тяжести по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут не ощущаться пациентом. В еще одном варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" означает модулирование заболевания или нарушения либо физическим путем (например, стабилизацию явно выраженного симптома), физиологическим путем (например, стабилизацию физического параметра) либо с помощью и того, и другого. В еще одном другом варианте осуществления "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относятся к предупреждению или задержке возникновения, или развития, или прогрессирования заболевания или нарушения.

Как используется в данном документе субъект "нуждается в" лечении, если в результате такого лечения такой субъект получит пользу с биологической, медицинской точки зрения, или улучшится качество его жизни.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту.

Если названия соединений имеют символ *, обозначенный рядом со стереохимической конфигурацией, например, в названии N1-(2-((2S*,4S*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2a), то он относится к рацемической смеси обоих энантиомеров, т. е. N1-(2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамину и N1-(2-((2R,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамину соответственно. Название N1-(2-((2S*,4R*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2b) следует истолковывать соответственно.

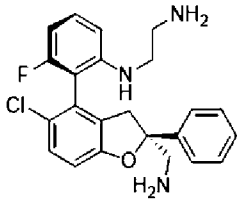
Если структуры соединения изображены с неопределенной абсолютной стереохимией, например, как в примере 2a



(нет клиновидных связей), то это означает наличие рацемической смеси единственного диастереоизомера с указанной

относительной стереохимией.

Во избежание неоднозначности толкования, если соединения изображены с клиновидной связью, например, как в примере 2a-1, то это означает наличие единственного диастереомера с абсолютной стереохимией, как указано в химической структуре. Таким образом, соединение из примера 2a-1 со структурой, как показано ниже,



Пример 2a-1

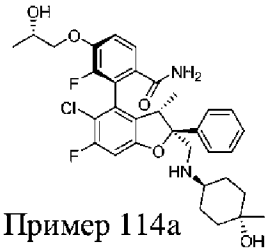
представляет собой соединение N1-(2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть названы, используя правило хиральности Кана-Ингольда-Прелога (CIP), пользуясь стереохимическими обозначениями (*P*) или (*M*) *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013* (the IUPAC "Blue Book"), Cambridge, UK: Royal Soc. of Chem., 2014, https://doi.org/10.1039/9781849733069, Chapter P-9, "Specification of Configuration and Conformation", https://doi.org/10.1039/9781849733069-01156).

Стереохимические обозначения "цис" и "транс" могут быть использованы для описания относительной конфигурации заместителей при циклоалкильном кольце соединений, приведенных в данном документе в качестве примеров, которые несут дизамещенный 1,4-циклогексильный или 1,3-циклобутильный фрагмент. Стереохимические обозначения "цис" или "транс" описывают относительную группировку заместителей с наивысшим приоритетом CIP в каждом из двух замещенных положениях циклоалкильного кольца. Например, в случае примера 114a стереохимическое обозначение "транс" означает, что гидроксильная и аминогруппа при циклогексильном кольце расположены на противоположных сторонах плоскости циклогексильного кольца; при этом в случае примера 114b стереохимическое обозначение "цис" означает, что гидроксильная и аминогруппа расположены на одной и той же стороне плоскости циклогексильного кольца.

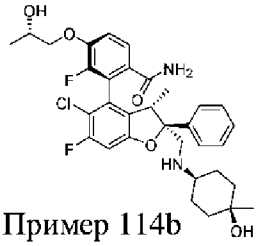
Пример 114a: 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-

гидроксипропокси)бензамид.



Пример 114a

Пример 114b: 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид



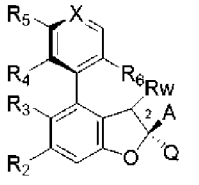
Пример 114b

Альтернативно могут использоваться следующие названия соединений из примера 114a и примера 114b:

Пример 114a: (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид.

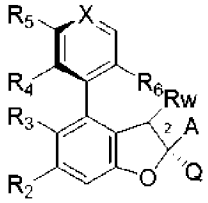
Пример 114b: (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид.

Если стереоцентр в положении 2 при дигидробензофурановом кольце соединений согласно настоящему изобретению нарисован так, как изображено ниже (то есть с клиновидными связями)

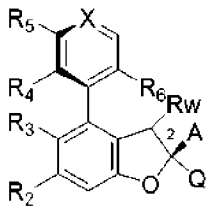


,

то это также может быть представлено как



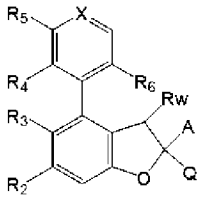
или как



.

Таким образом, будет понятно что, когда это применимо, стереохимия при этом положении соединения согласно настоящему изобретению может быть изображена либо с обычной связью с заместителем "A" или "Q", либо с клиновидной связью с заместителем "A" или заместителем "Q".

В одном варианте осуществления первого, второго, третьего или четвертого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль,

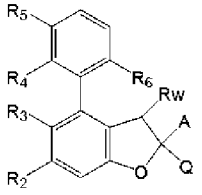


(Ia),

где заместители определены, как указано выше, в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления настоящего изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления A представляет собой фенильное кольцо.

В дополнительном варианте осуществления первого, второго, третьего или четвертого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (Ia*) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ia*),

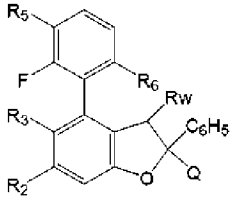
где заместители определены, как указано выше, в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления настоящего изобретения.

Если R_2 представляет собой галоген, R_2 предпочтительно представляет собой фтор. Если R_3 представляет собой галоген, R_3 предпочтительно представляет собой хлор. Если R_4 представляет собой галоген, R_4 предпочтительно представляет собой фтор. В предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой хлор, и R_4 представляет собой фтор. В более предпочтительном

варианте осуществления R_2 представляет собой фтор, R_3 представляет собой хлор, и R_4 представляет собой фтор.

В предпочтительном варианте осуществления A представляет собой фенильное кольцо.

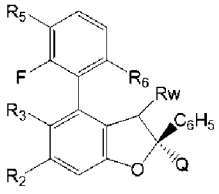
В другом варианте осуществления первого, второго, третьего или четвертого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (Ia-1) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ia-1),

где заместители определены, как указано выше, в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления настоящего изобретения.

В другом варианте осуществления первого, второго, третьего или четвертого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (Ia-1) или его фармацевтически приемлемая соль,

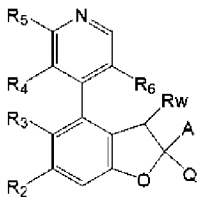


(Ia-1),

где заместители определены, как указано выше, в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления настоящего изобретения.

Если R_2 представляет собой галоген, R_2 предпочтительно представляет собой фтор. Если R_3 представляет собой галоген, R_3 предпочтительно представляет собой хлор. В предпочтительном варианте осуществления R_3 представляет собой хлор. В более предпочтительном варианте осуществления R_2 представляет собой фтор, и R_3 представляет собой хлор.

В другом варианте осуществления первого, второго, третьего или четвертого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль,



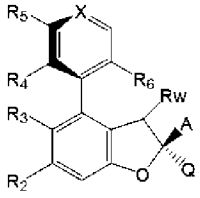
(Ib),

где заместители определены, как указано выше, в первом,

втором, третьем или четвертом вариантах осуществления настоящего изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления A представляет собой фенильное кольцо.

В дополнительном варианте осуществления первого, второго, третьего или четвертого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ic),

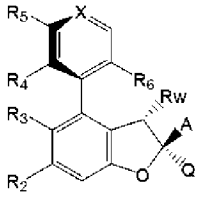
где заместители определены, как указано выше, в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления настоящего изобретения, и предпочтительно R_3 и R_4 имеют значение, отличное от водорода, как раскрыто для соответствующего аспекта изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления A представляет собой фенильное кольцо.

В другом варианте осуществления A представляет собой фенильное кольцо, и X представляет собой CH.

В другом варианте осуществления A представляет собой фенильное кольцо, и X представляет собой N.

В дополнительном варианте осуществления первого, второго, третьего или четвертого аспекта настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Id),

где заместители определены, как указано выше, в первом, втором, третьем или четвертом вариантах осуществления настоящего изобретения, и предпочтительно R_3 и R_4 имеют значение, отличное от водорода, как раскрыто для соответствующего аспекта изобретения.

В предпочтительном варианте осуществления A представляет собой фенильное кольцо.

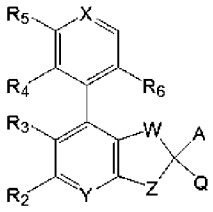
В другом варианте осуществления A представляет собой фенильное кольцо, и X представляет собой CH.

В другом варианте осуществления A представляет собой

фенильное кольцо, и X представляет собой N.

В данном документе описаны различные пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с одним, более чем одним или всеми другими указанными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

W выбран из O и CH-R_w;

X выбран из CH и N;

Y выбран из CH и N;

Z выбран из CH_2, O и NH;

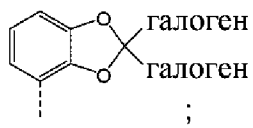
где если Y представляет собой N, W представляет собой CH-R_w, и Z представляет собой O;

A выбран из

(i) фенила, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

(ii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно из N и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо; и

(iii) галогенбензодиоксольного фрагмента формулы



;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) гидрокси, (iii) C_1-C_3алкокси, (iv) гидрокси-C_1-C_3алкила, (v) C_1-C_3алкила и (vi) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) $-C(R^7)_2-N(R^8)-R_1$, (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один

гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, -S(=O) и $-S(=O)_2$, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

R_1 выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_6алкила (где алкил в одном варианте осуществления необязательно является дейтерированным, например пердейтерированным) и (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

R_{1a} выбран из (i) гидроксиС$_1$-С$_4$алкила, (ii) C_1-C_3алкокси, (iii) 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено однократно или более чем однократно C_1-C_3алкилом, $(CH_2)_{0-1}$C(O)ди(C_1-C_3алкил)амино, SO_2C_1-C_3алкилом, C(O)C_1-C_3алкилом или оксо, (iv) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_6алкокси, предпочтительно C_1-C_4алкокси, C(O)OC_1-C_3алкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, NHR^{1b}, $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$, предпочтительно $C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкокси-C_1-C_3алкилом, галогеном, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, или двумя группами R^{1e},

где две R^{1e}, присоединенные при одном и том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N (который является предпочтительным) и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо;

R^{1b} выбран из (i) C(O)C_1-C_3алкила и (ii) SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-С$_4$алкила, предпочтительно из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

R_2 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

R_3 выбран из (i) галогена, (ii) галогенС$_1$-С$_3$алкила, в частности, из галогена и моно-, ди- или предпочтительно

тригалогенметила и (iii) циано;

R_4 выбран из (i) водорода, (ii) галогена и (iii) C_1-C_3алкила, в частности, из водорода, галогена и метила;

R_5 выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного C_3-C_6циклоалкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем кольцо необязательно замещено $C(O)C_1$-C_3алкилом;

(iii) галогена, (iv) гидроксиС$_1$-C_6алкокси (где часть алкокси в одном варианте осуществления необязательно является дейтерированной, например пердейтерированной), (v) галогенС$_1$-C_6алкокси, необязательно замещенного гидрокси, (vi) S-галогенС$_1$-C_3алкила, необязательно замещенного гидрокси, (vii) C_1-C_3алкоксиС$_1$-C_3алкокси, (viii) $NR^{5a}R^{5b}$, (ix) C_1-C_3алкила, (x) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, и (xi) гидрокси;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

или

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно несет гидроксильную группу;

R_6 выбран из (i) водорода, (ii) циано, (iii) $C(O)NHR^{6a}$, (iv) NHR^{6b} и (v) C_1-C_3алкокси, замещенного NH_2 или гидрокси;

R^{6a} выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила, (iii) C_3-C_6циклоалкила, (iv) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено C_1-C_3алкилом;

R^{6b} представляет собой C_1-C_3алкил, замещенный NH_2 или гидрокси;

каждый R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила; и

R^8 представляет собой водород или C_1-C_3-алкил, в частности, водород или метил.

Вариант осуществления 2. Соединение формулы (I) в

соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль,

W представляет собой CH-R_w;

X выбран из CH и N;

Y представляет собой CH;

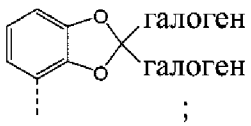
Z выбран из O и NH;

A выбран из

(i) фенила, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

(ii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно из N и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо; и

(iii) галогенбензодиоксольного фрагмента формулы



;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) гидрокси, (iii) C_1-C_3алкокси, (iv) гидрокси-C_1-C_3алкила, (v) C_1-C_3алкила и (vi) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) $-C(R^7)_2-N(R^8)-R^1$, (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, предпочтительно где N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, предпочтительно где N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси и галогена;

R_1 выбран из водорода, C_1-C_6алкила и $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$, где

R_{1a} выбран из (i) C_1-C_3алкокси, (ii) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиC_1-C_4алкилом, C_1-C_4алкокси, C(O)OC_1-C_3алкилом, CO_2H, $C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогеном, галогенC_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкилом, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенC_1-C_3алкилом, NHR^{1b}, $C(O)NR^{1c}R^{1d}$, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим

кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, или двумя R^{1e}; (iii) 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено однократно или более чем однократно C_1-C_3алкилом, $(CH_2)_{0-1}C(O)$ди(C_1-C_3алкил)амино, SO_2C_1-C_3алкилом, $C(O)C_1$-C_3алкилом или оксо;

R^{1b} выбран из $C(O)C_1$-C_3алкила и SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-C_4алкила,

где две R^{1e}, присоединенные при одном и том же атоме углерода, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N (предпочтительно) и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо;

R_2 представляет собой водород или предпочтительно галоген;

R_3 представляет собой галоген, галогенС$_1$-C_3алкил, в частности, моно-, ди- или предпочтительно тригалогенметил, или циано;

R_4 выбран из водорода, галогена и C_1-C_3алкила (в частности, метила);

R_5 выбран из (i) водорода, (ii) галоген-C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного гидрокси, (iii) S-галогенС$_1$-C_3алкила, необязательно замещенного гидрокси, (iv) C_1-C_3алкоксиС$_1$-C_3алкокси, (v) C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного SO_2C_1-C_3алкилом, C_3-C_6циклоалкилом, CO_2H или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем кольцо необязательно замещено $C(O)C_1$-C_3алкилом, (vi) C_1-C_3алкила, (vii) гидроксиС$_1$-C_6алкокси, (viii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, и (ix) гидрокси;

R_6 представляет собой циано, $C(O)NHR^{6a}$, NHR^{6b} или C_1-C_3алкокси, замещенный NH_2 или гидрокси;

R^{6a} выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила, (iii) C_3-C_6циклоалкила и (iv) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, причем ароматическое гетероциклическое кольцо

необязательно замещено C_1-C_3алкилом;

R^{6b} представляет собой C_1-C_3алкил, замещенный NH_2 или гидрокси;

каждый R^7 независимо выбран из водорода или C_1-C_3алкила; и

R^8 представляет собой водород или C_1-C_3-алкил, в частности, метил.

Вариант осуществления 3. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где

W представляет собой CH-R_w;

X выбран из CH и N;

Y представляет собой CH;

Z выбран из O и NH;

A представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкокси, (iii) гидрокси-C_1-C_3алкила, (iv) C_1-C_3алкила и (v) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) $-C(R^7)_2-NH-R_1$ и (ii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, предпочтительно где N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила и галогена;

R_1 выбран из (i) C_1-C_6алкила, (ii) R_{1a};, где

R_{1a} выбран из C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, C_1-C_6алкилом или галогеном;

R_2 представляет собой водород или предпочтительно галоген;

R_3 представляет собой галоген;

R_4 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

R_5 выбран из гидрокси, C_1-C_6алкокси и гидроксиC_1-C_6алкокси;

R_6 представляет собой $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

и

каждый R^7 независимо выбран из водорода или C_1-C_3алкила.

Вариант осуществления 4. Соединение формулы I в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3,

где

W представляет собой CH-R_w;

X выбран из CH и N;

Y представляет собой CH;

Z выбран из O и NH;

A представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси, в частности, незамещенный фенил;

R_w выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила или представляет собой гидрокси-C_1-C_3алкил;

Q выбран из (i) -$C(R^7)_2$-NH-R_1 и (ii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N и O, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N и он находится в α-положении по отношению к атому углерода, связывающему Q с остальной частью молекулы, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила и галогена;

R_1 выбран из (i) C_1-C_6алкила, (ii) R_{1a};, где

R_{1a} выбран из C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, C_1-C_6алкилом или галогеном;

R_2 представляет собой галоген, в частности, фтор;

R_3 представляет собой галоген, в частности, хлор;

R_4 представляет собой галоген, в частности, фтор;

R_5 выбран из C_1-C_6алкокси и гидроксиС$_1$-C_6алкокси;

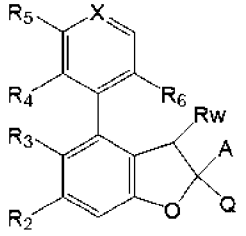
R_6 представляет собой C(O)NHR^{6a};

R^{6a} выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

и

каждый R^7 представляет собой водород.

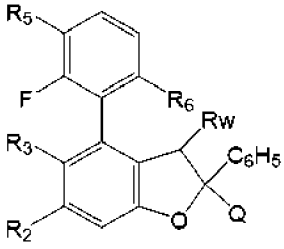
Вариант осуществления 5. Соединение в соответствии с вариантами осуществления 1, 2, 3 или 4 формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ia).

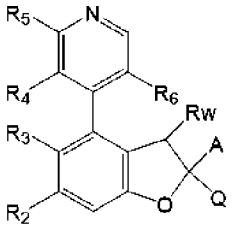
Вариант осуществления 6. Соединение в соответствии с вариантами осуществления 1, 2, 3, 4 или 5 формулы (Ia-1) или его

фармацевтически приемлемая соль,



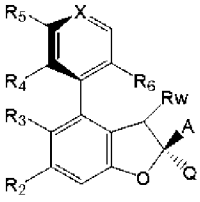
(Ia-1).

Вариант осуществления 7. Соединение в соответствии с вариантами осуществления 1, 2, 3, 4 или 5 формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль,



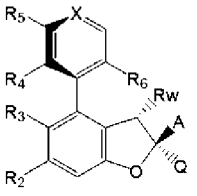
(Ib).

Вариант осуществления 8. Соединение в соответствии с вариантами осуществления 1, 2, 3, 4 или 5 формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Ic).

Вариант осуществления 9. Соединение в соответствии с вариантами осуществления 1, 2, 3, 4 или 5 формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль,



(Id).

Вариант осуществления 10. Соединение в соответствии с вариантами осуществления 1, 2, 3 или 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой CH.

Вариант осуществления 11. Соединение в соответствии с вариантами осуществления 1, 2, 3 или 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой CH, и W представляет собой CH-R_W.

Вариант осуществления 12. Соединение в соответствии с вариантами осуществления 1, 2, 3 или 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой CH, W представляет собой

CH-R_W, и Z представляет собой O.

Вариант осуществления 13. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, 7-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой фенильное кольцо, причем фенильное кольцо является незамещенным.

Вариант осуществления 14. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_3 представляет собой хлор.

Вариант осуществления 15. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, 7-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_4 представляет собой фтор.

Вариант осуществления 16. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 представляет собой фтор.

Вариант осуществления 17. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, 8-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH.

Вариант осуществления 18. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, 8-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N.

Вариант осуществления 19. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 выбран из (i) C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного C_3-C_6циклоалкилом, CO_2H; SO_2C_1-C_3алкилом, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O, и S, или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем кольцо необязательно замещено C(O)C_1-C_3алкилом, (ii) гидроксиС$_1$-C_6алкокси, (iii) галогенС$_1$-C_6алкокси, необязательно замещенным гидрокси, (iv) C_1-C_3алкоксиС$_1$-C_3алкокси.

Вариант осуществления 20. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 выбран из (i) C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного C_3-C_6циклоалкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом N, или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем кольцо необязательно замещено C(O)C_1-C_3алкилом;

(ii) гидроксиС$_1$-C_6алкокси, (iii) галогенС$_1$-C_6алкокси,

необязательно замещенного гидрокси; (iv) C_1-C_3алкоксиC_1-C_3алкокси.

Вариант осуществления 21. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 выбран из (i) C_1-C_6алкокси, (ii) гидроксиC_1-C_6алкокси, (iii) галогенC_1-C_6алкокси, необязательно замещенного гидрокси; (iv) C_1-C_3алкоксиC_1-C_3алкокси.

Вариант осуществления 22. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_5 представляет собой гидроксиC_1-C_6алкокси или C_1-C_6-алкокси, предпочтительно где R_5 представляет собой гидроксиC_1-C_6алкокси.

Вариант осуществления 23. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_6 выбран из (i) циано, (ii) $C(O)NHR^{6a}$, предпочтительно R_6 представляет собой $C(O)NHR^{6a}$.

Вариант осуществления 24. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{6a} выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила, (iii) C_3-C_6циклоалкила, (iv) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено C_1-C_3алкилом.

Вариант осуществления 25. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{6a} представляет собой водород или C_1-C_3алкил.

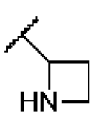
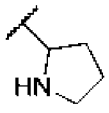
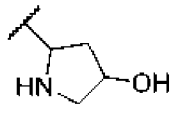
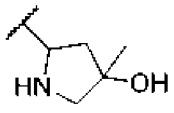
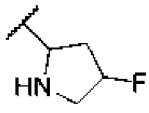
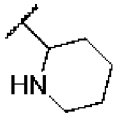
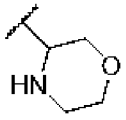
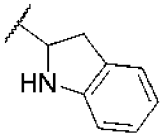
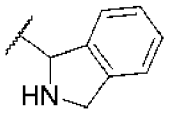
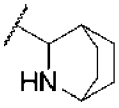
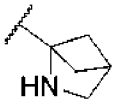
Вариант осуществления 26. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{6a} представляет собой C_1-C_3алкил.

Вариант осуществления 27. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{6a} представляет собой метил.

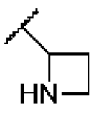
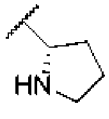
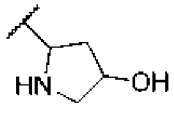
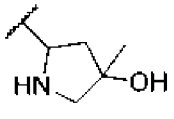
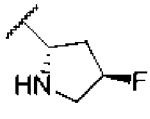
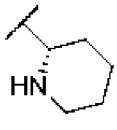
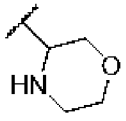
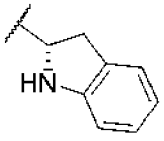
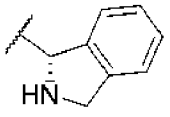
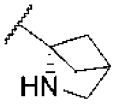
Вариант осуществления 28. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой (i) $-C(R^7)_2-N(R_8)-R_1$, предпочтительно Q представляет собой $-C(R^7)_2-NH-R_1$, (ii) 9- или 10-членный частично насыщенный гетероарил, содержащий по меньшей мере один гетероатом N; и (iii) 4-, 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, где гетероциклическое кольцо является незамещенным

или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры.

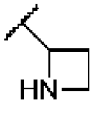
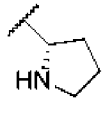
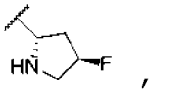
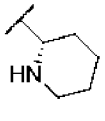
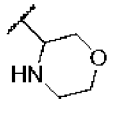
Вариант осуществления 29. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-C(R^7)_2-N(R_8)-R_1$, предпочтительно Q представляет собой $-C(R^7)_2-NH-R_1$ или выбран из группы, состоящей из:











и

.

Вариант осуществления 30. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-C(R^7)_2-N(R_8)-R_1$, предпочтительно Q представляет собой $-C(R^7)_2-NH-R_1$ или выбран из группы, состоящей из:










и

.

Вариант осуществления 31. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-C(R^7)_2-N(R_8)-R_1$, предпочтительно Q представляет собой $-C(R^7)_2-NH-R_1$ или выбран из группы, состоящей из:





и

.

Вариант осуществления 32. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой



.

Вариант осуществления 33. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_6алкила, (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

где

R_{1a} выбран из (i) гидроксиС$_1$-С$_4$алкила, (ii) C_1-C_3алкокси, (iii) 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено однократно или более чем однократно C_1-C_3алкилом, $(CH_2)C(O)$ди(C_1-C_3алкил)амино, SO_2C_1-C_3алкилом, $C(O)C_1$-C_3алкилом или оксо;

(iv) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_6алкокси, предпочтительно C_1-C_4алкокси, $C(O)OC_1$-C_3алкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, NHR^{1b}, $C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкокси-C_1-C_3алкилом, галогеном, 5-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом N, или двумя R^{1e},

где две группы R^{1e} присоединены при одном и том же атоме углерода и вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом N или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо.

Вариант осуществления 34. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из (i) C_1-C_6алкила, (ii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

где

R_{1a} выбран из (i) гидроксиС$_1$-С$_4$алкила, (ii) C_3-C_6циклоалкила, предпочтительно циклогексила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_6алкокси, предпочтительно C_1-C_4алкокси, $C(O)OC_1$-C_3алкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, NHR^{1b}, $C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкокси-C_1-C_3алкилом, галогеном, 5-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом N, или R^{1e},

где две группы R^{1e} присоединены при одном и том же атоме

углерода и вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом N, причем насыщенное гетероциклическое кольцо замещено оксо, или C_3-C_6циклоалкил, причем циклоалкил замещен гидрокси.

Вариант осуществления 35. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33 или 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из (i) C_1-C_6алкила, (ii) $(CH_2)_0R_{1a}$;

где

R_{1a} представляет собой C_3-C_6циклоалкил, предпочтительно циклогексил, необязательно независимо замещенный однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_6алкокси, предпочтительно C_1-C_4алкокси, C(O)OC_1-C_3алкилом, CO_2H; SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, NHR^{1b}, $C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкокси-С$_1$-С$_3$алкилом или галогеном.

Вариант осуществления 36. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 выбран из (i) C_1-C_6алкила, (ii) $(CH_2)_0R_{1a}$;

где

R_{1a} представляет собой C_3-C_6циклоалкил, предпочтительно циклогексил, необязательно независимо замещенный однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_6алкокси, предпочтительно C_1-C_4алкокси, C(O)OC_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, C_1-C_6алкилом или галогеном.

Вариант осуществления 37. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 представляет собой $(CH_2)_0R_{1a}$, где

R_{1a} представляет собой циклогексил, необязательно независимо замещенный однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_6алкокси, предпочтительно C_1-C_4алкокси, C(O)OC_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, C_1-C_6алкилом или галогеном.

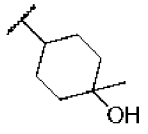
Вариант осуществления 38. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 представляет собой $(CH_2)_0R_{1a}$, где

R_{1a} представляет собой циклогексил, независимо замещенный два раза гидрокси; гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_4алкокси, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, C_1-C_6алкилом или галогеном.

Вариант осуществления 39. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 представляет собой $(CH_2)_0R_{1a}$, где

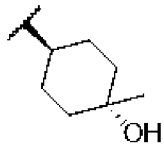
R_{1a} представляет собой циклогексил, независимо замещенный два раза гидрокси и C_1-C_6алкилом.

Вариант осуществления 40. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 представляет собой



.

Вариант осуществления 41. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 представляет собой



.

Вариант осуществления 42. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-41 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила.

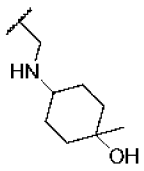
Вариант осуществления 43. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где обе группы R^7 представляют собой водород.

Вариант осуществления 44. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где одна R^7 представляет собой водород, а другая представляет собой C_1-C_3алкил.

Вариант осуществления 45. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-42, 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где одна R^7 представляет собой водород, а другая представляет собой метил.

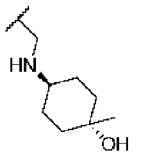
Вариант осуществления 46. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-CH_2-NH-R_1$, где R_1 является таким, как определено в любом из вариантов осуществления 33-41.

Вариант осуществления 47. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-43, 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой



.

Вариант осуществления 48. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-43, 46, 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой



.

Вариант осуществления 49. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-36, 42, 43, 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-CH_2-NH-C_1-C_6$алкил.

Вариант осуществления 50. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-31, 33-36, 42, 43, 46, 49 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой $-CH_2-NH-CH_3$.

Вариант осуществления 51. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из примеров соединений или из соединений, перечисленных в пункте 8 формулы изобретения.

Вариант осуществления 52. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:

N1-(2-((2S*,4S*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамина;

N1-(2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамина;

2-((2S*,4S*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-хлор-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-2-фторпропокси)бензамида;

трифторацетатной соли 2-(3-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-карбамоил-2-фторфенокси)уксусной кислоты;

4-(((R)-4-ацетилморфолин-2-ил)метокси)-2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-6-(дифторметокси)-5-фторникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-N-циклопропил-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифтор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-(пиридин-3-ил)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((цис-4-

гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

(транс)-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты;

(цис)-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты;

2-((2R,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(2-фторфенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(циклопропилметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-(метилсульфонил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(фторметил)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(((4-ацетамидоциклогексил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((4-(диметилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(гидроксиметил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-3-

(гидроксиметил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-этил-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-этил-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(пиримидин-2-илметокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-

ил)-3-фтор-4-(пиримидин-2-илметокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-((трет-бутиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(((транс)-4-(1H-тетразол-1-ил)циклогексил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс-3-((дифторметокси)метил)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2R,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-((циклобутиламино)метил)-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-((циклобутиламино)метил)-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

4-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-

метоксиэтокси)никотинамида;

2-((2R,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((цис-4-гидрокси-4-

метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-((циклобутиламино)метил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

4-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензонитрила;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-(2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторфенокси)этан-1-ола;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(6-гидроксипиридин-2-ил)-3-метил-2-((метиламино)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-((циклогексиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-метоксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-метоксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-

ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

метил-(цис)-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2,3-дифторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата;

метил-(транс)-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2,3-дифторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата;

2-((2S,4S)-2-(((транс)-4-карбамоилциклогексил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(((цис)-4-карбамоилциклогексил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((цис)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((цис)-3-(дифторметил)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс)-3-(дифторметил)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси-1,1,2,2-d4)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((метил-d3)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида; и

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((метил-d3)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси-1,1,2,2-d4)бензамида.

Вариант осуществления 53. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль,

где указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

4-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((2S,3R,4S)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3R,4S)-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

(2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-

ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-5-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-гидрокси-N-метилникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(4-гидроксипирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

(2S,4R)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидина;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пиперидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

(3-((S)-5-хлор-6-фтор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолина;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(морфолин-3-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(1-аминоэтил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(1-аминоэтил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-

ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамида; и

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида.

Вариант осуществления 54. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранные из:

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

4-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида; и

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида.

Вариант осуществления 55. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54.

Вариант осуществления 56. Комбинация, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54 и одно или несколько терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 57. Комбинация в соответствии с вариантом осуществления 56, где одно или несколько терапевтически активных средств выбраны из противоракового средства.

Вариант осуществления 58. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54 или его фармацевтически приемлемая соль в совместной или последовательной комбинации с противораковым терапевтическим средством.

Вариант осуществления 59. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54 для применения в качестве лекарственного препарата.

Вариант осуществления 60. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54 для применения в подавлении активности белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD у субъекта.

Вариант осуществления 61. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54 для применения в лечении нарушения или заболевания, которое лечат посредством подавления белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD у субъекта, при этом предпочтительно нарушение или заболевание представляет собой рак.

Вариант осуществления 62. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54 для применения в лечении нарушения или заболевания, которое представляет собой рак или опухоль.

Вариант осуществления 63. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 62, где рак или опухоль представляют собой рак или опухоль, несущие (i) одно или несколько слияний YAP/TAZ; (ii) одну или несколько мутаций усечения или делеций NF2/LATS1/LATS2; или (iii) одно или несколько функциональных слияний YAP/TAZ.

Вариант осуществления 64. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 62 или 63, где рак или опухоль выбраны из мезотелиомы (включая мезотелиому плевры, злокачественную мезотелиому плевры, перитонеальную мезотелиому, перикардиальную мезотелиому и мезотелиому влагалищной оболочки), карциномы (включая плоскоклеточную карциному шейки матки, эндометриальную карциному, плоскоклеточную карциному пищевода, аденокарциному пищевода, уротелиальную карциному мочевого пузыря и плоскоклеточную карциному кожи), поромы (доброкачественной поромы), порокарциномы

(включая злокачественную порокарциному), супратенториальной эпендимомы (включая супратенториальную эпендимому у детей), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (EHE), эпендимальной опухоли, солидной опухоли, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака яичника, колоректального рака (включая колоректальную карциному), меланомы, рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака печени (включая гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гепатобластому), нейробластомы, шванномы, рака почки, саркомы (включая рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), остеосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы (UPS), саркому Капоши, саркому мягких тканей и редкую саркому мягких тканей), рака кости, рака головного мозга, медуллобластомы, глиомы, менингиомы и рака головы и шеи (включая плоскоклеточную карциному головы и шеи).

Вариант осуществления 65. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 61-64, где заболевание или рак выбраны из рака молочной железы, рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака яичника, колоректального рака, злокачественной мезотелиомы плевры, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака печени, саркомы и рака кости, предпочтительно где рак представляет собой злокачественную мезотелиому плевры или эпителиоидную гемангиоэндотелиому (EHE).

Вариант осуществления 66. Способ подавления активности белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54.

Вариант осуществления 67. Способ модулирования активности белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54.

Вариант осуществления 68. Способ подавления, уменьшения или устранения белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD, при этом способ включает введение субъекту соединения согласно любому из

вариантов осуществления 1-54 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 69. Способ лечения заболевания или нарушения, на которое влияет модуляция активности белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-54 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 70. Способ лечения заболевания или нарушения, на которое влияет подавление, уменьшение или устранение белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ-TEAD у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-54 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 71. Способ согласно варианту осуществления 69 или 70, где заболевание или нарушение представляет собой рак или опухоль.

Вариант осуществления 72. Способ лечения рака или опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54.

Вариант осуществления 73. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 71 или 72, где рак или опухоль выбраны из мезотелиомы (включая мезотелиому плевры, злокачественную мезотелиому плевры, перитонеальную мезотелиому, перикардиальную мезотелиому и мезотелиому влагалищной оболочки), карциномы (включая плоскоклеточную карциному шейки матки, эндометриальную карциному, плоскоклеточную карциному пищевода, аденокарциному пищевода, уротелиальную карциному мочевого пузыря и плоскоклеточную карциному кожи), поромы (доброкачественной поромы), порокарциномы (включая злокачественную порокарциному), супратенториальной эпендимомы (включая супратенториальную эпендимому у детей), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (ЕНЕ), эпендимальной опухоли, солидной опухоли, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака яичника, колоректального рака (включая колоректальную карциному), меланомы, рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода,

рака печени (включая гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гепатобластому), нейробластомы, шванномы, рака почки, саркомы (включая рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), остеосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы (UPS), саркому Капоши, саркому мягких тканей и редкую саркому мягких тканей), рака кости, рака головного мозга, медуллобластомы, глиомы, менингиомы и рака головы и шеи (включая плоскоклеточную карциному головы и шеи).

Вариант осуществления 74. Способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 71-73, где рак представляет собой рак молочной железы, рак легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рак яичника, колоректальный рак, злокачественную мезотелиому плевры, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак желудка, рак пищевода, рак печени, саркому и рак кости, предпочтительно где рак представляет собой злокачественную мезотелиому плевры или эпителиоидную гемангиоэндотелиому (EHE).

Вариант осуществления 75. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-54 для получения лекарственного препарата, предпочтительно для лечения заболевания, или рака, или опухоли, как описано в данном документе (например, как определено в любом из вариантов осуществления 73 или 74).

В соединениях в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-50 A предпочтительно представляет собой незамещенное фенильное кольцо.

Фармацевтически приемлемые соли

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут находиться в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереомеров, в зависимости от числа асимметрических центров. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, энантиомерно обогащенные смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением общепринятых методик. В случае если соединение содержит дизамещенный или тризамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию. Настоящее изобретение охватывает *цис*- и *транс*-

конфигурации заместителей в циклоалкильных группах, а также их смеси. Все таутомерные формы также входят в объем изобретения. В частности, когда гетероарильное кольцо, содержащее N в качестве атома кольца, представляет собой, например, 2-пиридон, то объемом изобретения охвачены таутомеры, в которых карбонил изображен в виде гидрокси-группы (например, 2-гидроксипиридин).

Используемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия амино- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, с помощью которых можно получать такие соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, трифторуксусную кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, с помощью которых могут быть получены

соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капринат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилсульфат, соль муциновой кислоты, соль нафтойной кислоты, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

Изотопно-меченные соединения

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также меченых изотопом форм соединений. Меченые изотопом соединения характеризуются структурами, изображенными с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение включает различные меченные изотопом соединения, определенные в данном документе, например, соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H и ^{14}C, или соединения, в которых присутствуют изотопы, не являющиеся радиоактивными, такие как ^{2}H и ^{13}C. Такие изотопно-меченные соединения применимы в исследованиях метаболизма (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с использованием, например, ^{2}H или ^{3}H), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET)

или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в радиоизотопном лечении пациентов. В частности, соединение, меченное ^{18}F, может быть, в частности, необходимо для исследований PET или SPECT. Меченые изотопом соединения формулы (I), как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в сопутствующих примерах, с использованием подходящих меченых изотопом реагентов вместо немеченых реагентов, используемых ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т. е. ^{2}H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения in vivo, или снижение требований в отношении дозировки, или улучшение в отношении терапевтического индекса. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Применяемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает отношение содержания изотопа к распространенности в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Изобретение также относится к соединениям любого из упомянутых вариантов осуществления, в которых один или несколько атомов водорода в одном или нескольких заместителях заменены дейтерием, например все атомы водорода в одном или нескольких алкильных заместителях заменены дейтерием (соответствующий

фрагмент/фрагменты затем пердейтерируют).

Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают таковые, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например, D_2O, d_6-ацетон, d_6-DMSO.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это иным образом явно не противоречит контексту. Использование всех без исключения примеров или вводных слов перед примерами (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего объяснения настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический центр в соединениях согласно настоящему изобретению может существовать в виде рацемической смеси, или в виде смеси энантиомеров, или в энантиомерно обогащенной форме. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует смесь энантиомеров, каждый асимметрический центр присутствует в энантиомерном избытке не менее 10%, энантиомерном избытке не менее 20%, энантиомерном избытке не менее 30%, энантиомерном избытке не менее 40%, энантиомерном избытке не менее 50%, энантиомерном избытке не менее 60% энантиомерном избытке не менее 70% энантиомерном избытке не менее 80% энантиомерном избытке не менее 90% энантиомерном избытке не менее 95% или энантиомерном избытке не менее 99%. В некоторых вариантах осуществления, например, если присутствует энантиомерно обогащенная форма, то каждый асимметрический центр присутствует в энантиомерном избытке не менее 50%, энантиомерном избытке не менее 60% энантиомерном избытке не менее 70% энантиомерном избытке не менее 80% энантиомерном избытке не менее 90% энантиомерном избытке не менее 95% или энантиомерном избытке не менее 99%.

Соответственно, соединение согласно настоящему изобретению, применяемое в данном документе, может находиться в форме одного из возможных изомеров, энантиомеров, атропоизомеров, диастереоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде практически чистых диастереоизомеров, оптических изомеров (энантиомеров), рацематов или их смесей.

Любые полученные в результате смеси изомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или по сути чистые оптические изомеры, диастереоизомеры,

рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений можно разделять на оптические энантиомеры с помощью известных способов, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, таким образом можно использовать основный фрагмент для разделения соединений согласно настоящему изобретению на их оптические энантиомеры, например, с помощью фракционной кристаллизации соли, полученной с использованием оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-O, O'-п-толуоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфокислоты. Рацемические продукты также можно разделять с помощью хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) с применением хирального адсорбента.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения согласно настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения согласно настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой молекулы растворителя, широко используемые в фармацевтической области техники, которые, как известно, являются безвредными для реципиента, например, вода, этанол и т. п. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Специалист в данной области техники может обнаружить присутствие сольватов с помощью таких инструментальных методов, как ЯМР.

Соединения согласно настоящему изобретению, в том числе их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по

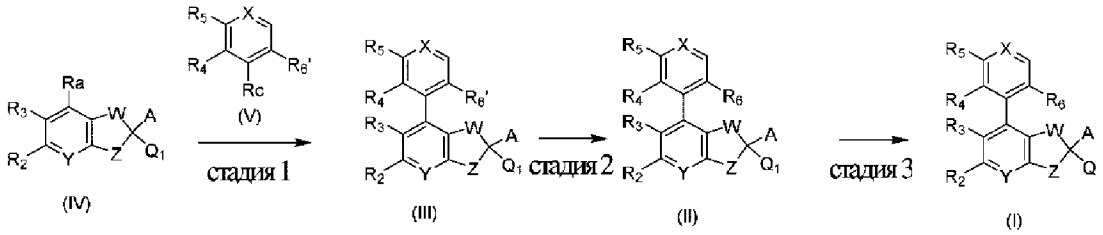
технологическому замыслу образовывать полиморфы.

Способы получения

Как правило, соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами, представленными ниже.

Представленные ниже схемы предназначены представлять отдельные диастереомеры/энантиомеры, а также их изомерные смеси. Разделение диастереомеров/энантиомеров можно проводить в соответствии с методиками, описанными в настоящем документе. Если не определено иное, в общих схемах, описанных ниже, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_w, A, Q, W, X, Y и Z являются такими, как определено в данном документе. В частности, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_w, A, Q, W, X, Y и Z являются такими, как определено в любом из перечисленных вариантах осуществления 1-50. Защитную группу для амина также называют в данном документе защитной группой для азота или PG.

Схема 1. Общий синтез соединений формулы (I)



Стадия 1. Соединение формулы (IV) находится в кросс-сочетании с соединением формулы (V) с применением подходящего катализатора, такого как катализатор Pd и основание. R_a может представлять собой бороновую кислоту или боронатный сложный эфир, тогда как R_c представляет собой галогенид-ион, такой как бромид или йодид. Альтернативно R_a может представлять собой галогенид-ион, такой как бромид или йодид, тогда как R_c представляет собой бороновую кислоту или боронатный сложный эфир. Соединения формулы (III), как правило, состоят из смеси диастереоизомеров в случае, если R_4 и/или R_6' отличны от водорода.

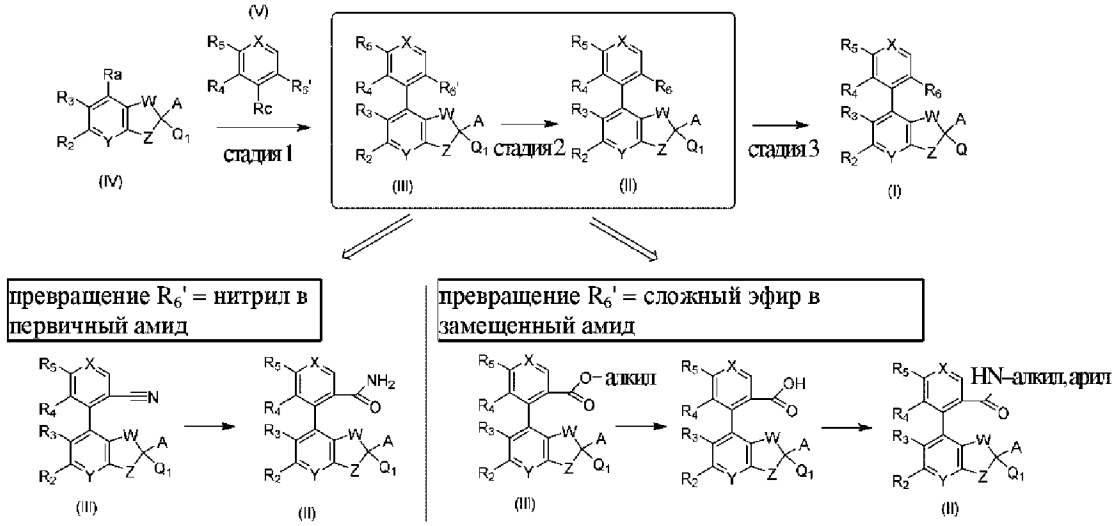
R_6' может представлять собой любую функциональную группу, способную к превращению в R_6, где R_6 является таким, как определено в данном документе. В частности, R_6 определен в соответствии с любым из перечисленных вариантов осуществления 1-49.

Стадия 2. После кросс-сочетания (стадия 1) функциональные группы R_6' могут быть превращены в функциональные группы R_6.

Стадия 3. Соединение формулы (I) может быть получено посредством преобразования группы Q_1 в Q, например, когда Q_1 содержит амин, защищенный азотом, в условиях удаления защитной группы.

Синтез соединений формулы (I) более подробно описан ниже.

Схема 2. Общий синтез соединений формулы (I)



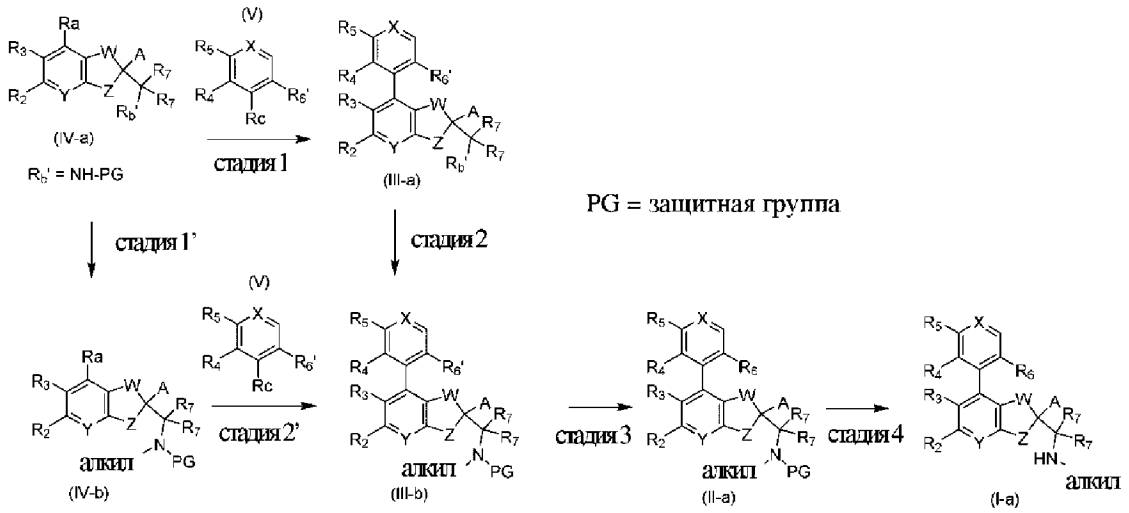
Стадия 1. Соединение формулы (IV) находится в кросс-сочетании с арилгалогенидом формулы (V) с применением подходящего катализатора Pd, такого как N-XantPhos-Pd-G3, и основания, такого как фосфат калия. Соединения формулы (III), как правило, состоят из смеси диастереоизомеров в случае, если R_4 и/или $R^{6'}$ отличны от водорода.

Стадия 2. После кросс-сочетания (стадия 1) функциональные группы R_6' могут быть превращены в функциональные группы R_6 (например, R_6'=нитрил может быть превращен в R_6=амидная группа с применением катализатора гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водородбис(диметилфосфинито-kP)]платины(II) в EtOH и воде; или R_6'=сложный эфир может быть превращен в R_6=замещенные амиды) с получением соединений формулы (II).

Стадия 3. Если Q_1 содержит амин, защищенный азотом, защитную группу для амина соединений формулы (II) отщепляют с получением соединений формулы (I) со свободным амином. Например, группа Boc может быть отщеплена в кислых условиях, бензильные группы могут быть удалены посредством гидрогенизации в присутствии металла, такого как палладий.

В случае $Q=C(R^7)_2$-NH2, группа NH_2 соединений формулы (I) затем может быть дополнительно функционализирована в соответствии с процедурами, описанными в данном документе, и схемами, представленными ниже, а также в соответствии со способами, как правило, известными специалистам в данной области техники.

Схема 3. Соединения формулы (I) с алкильной группой, присоединенной к аминогруппе



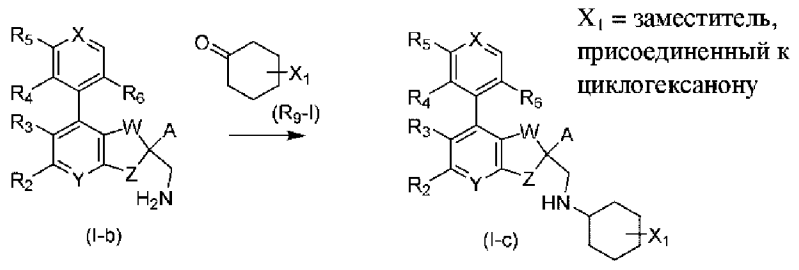
Стадия 1 и стадия 2. Соединение формулы (IV-a) находится в кросс-сочетании с соединением формулы (V) с получением соединения формулы (III-a) с применением условий, аналогичных указанным на схеме 2, стадии 1. Соединение формулы (III-a) затем алкилируют с получением соединения формулы (III-b).

Стадия 1' и стадия 2'. Соединение формулы (IV-a) алкилируют с получением соединения формулы (IV-b), которое превращают в соединение формулы (III-b) посредством кросс-сочетания с соединением формулы (V) с применением условий, аналогичных указанным на схеме 2, стадии 1.

Типичные условия реакции для алкилирования предусматривают основание, такое как гидрид натрия, и алкилгалогенид, такой как метилиодид.

Стадия 3 и стадия 4. Соединение формулы (III-b) может быть превращено в соединение формулы (II-a) посредством взаимопревращения функциональной группы, такой как R_6', в функциональную группу R_6 (стадия 3, относится к схеме 2 и приведенным в ней конкретным примерам) с последующим отщеплением защитной группы (стадия 4), как указано на схеме 2, стадии 3.

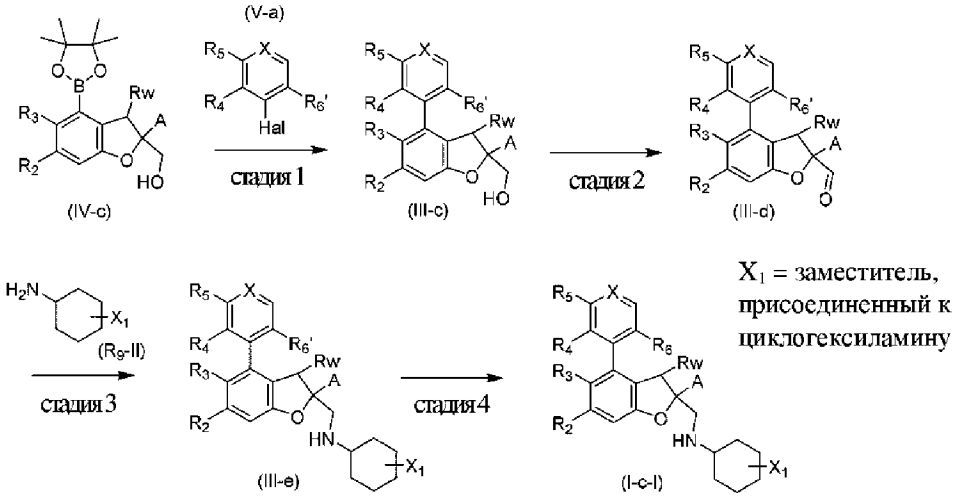
Схема 4. Соединения формулы (I), где R_1=незамещенный или замещенный циклоалкил



Соединения формулы (I) могут быть синтезированы посредством

восстановительного аминирования с подходящими кетонами, такими как, например, производные циклогексанона формулы (R_9-I). Данная реакция предусматривает подходящий восстановитель, такой как триацетоксиборгидрид натрия.

Схема 5. Соединения формулы (I) - дигидробензофураны (альтернатива схеме 4)



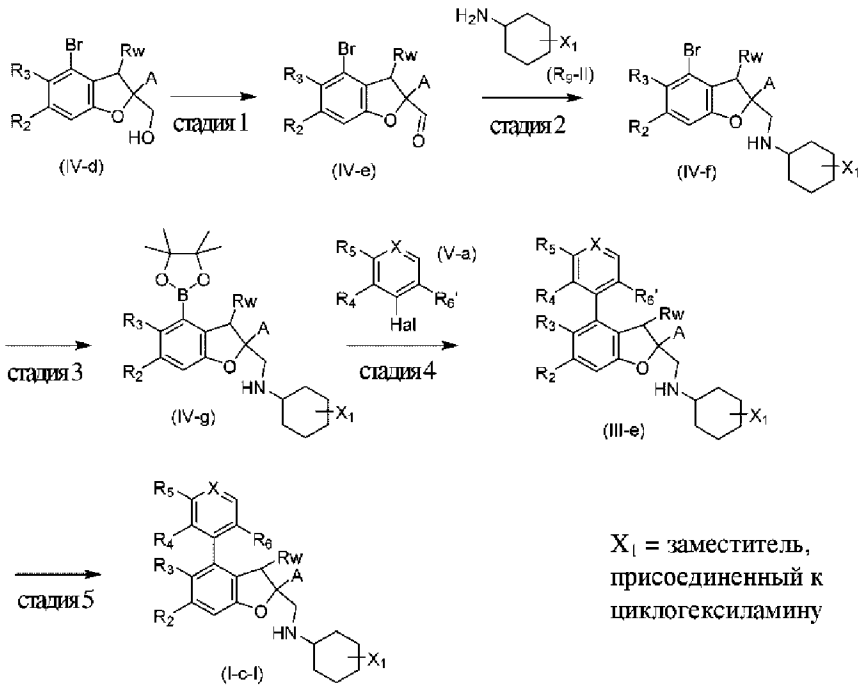
Стадия 1. Соединения формулы (III-c) могут быть синтезированы посредством кросс-сочетания бороната формулы (IV-c) с ароматическим галогенидом формулы (V-a) с применением условий реакции, аналогичных указанным на схеме 2, стадии 1.

Стадия 2. Окисление спирта формулы (III-c) обеспечивает получение альдегида формулы (III-d). Типичными условиями реакции являются оксалилхлорид/DMSO/триэтиламин в дихлорметане (условия окисления по Сверну).

Стадия 3. Соединения формулы (III-e) могут быть получены посредством восстановительного аминирования альдегида формулы (III-d) с амином, таким как, например, циклогексиламин формулы (R_9-II), с применением условий реакции, аналогичных указанным на схеме 4.

Стадия 4. Превращение функциональных групп R_6' в функциональные группы R_6, как указано на схеме 2, стадии 2, обеспечивает получение соединения формулы (I-c-I).

Схема 6. Соединения формулы (I) - дигидробензофураны (альтернатива схемам 4 и 5)



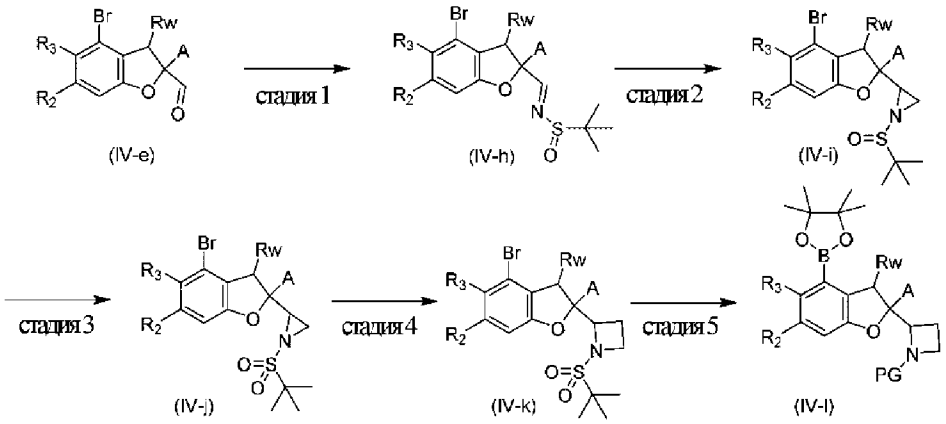
Стадия 1. Альдегид формулы (IV-e) может быть получен посредством окисления спирта формулы (IV-d) с применением условий реакции, аналогичных показанным на схеме 5, стадии 2.

Стадия 2. Восстановительное аминирование альдегида формулы (IV-e) с циклогексиламином формулы (R_9-II) с применением условий реакции, аналогичных указанным на схеме 4, обеспечивает получение соединения формулы (IV-f).

Стадия 3. Соединение формулы (IV-f) может быть превращено в соответствующий боронат формулы (IV-g) с применением подходящего палладиевого катализатора, такого как, например, аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2, бис(пинаколато)дибор, и основания, такого как, например, ацетат калия.

Стадия 4 и стадия 5. Эти стадии могут быть выполнены, как показано на схемах выше.

Схема 7. Соединения формулы IV



Стадия 1. Сульфинамид формулы (IV-h) может быть получен посредством осуществления реакции альдегида формулы (IV-e) с 2-метилпропан-2-сульфинамидом.

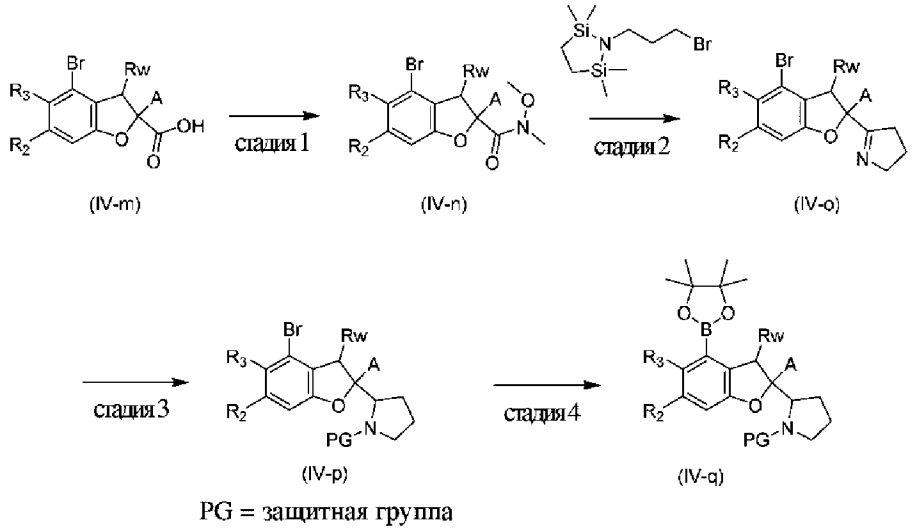
Стадия 2. Азиридин формулы (IV-i) может быть образован посредством осуществления реакции сульфинамида формулы (IV-h) с йодидом триметилсульфоксония и гидридом натрия (реакция Кори-Чайковского).

Стадия 3. Окисление соединения формулы (IV-i) до соответствующего сульфонамида формулы (IV-j) может быть достигнуто с применением окисляющего реагента, такого как, например, m-CPBA.

Стадия 4. Соединение формулы (IV-k) может быть получено посредством осуществления реакции соединения формулы (IV-j) с йодидом триметилсульфоксония и гидридом натрия (реакция Кори-Чайковского).

Стадия 5. Боронат формулы (IV-l) может быть синтезирован из соединения формулы (IV-k) посредством отщепления сульфоновой группы (например, посредством применения трифторметансульфоновой кислоты) с последующей повторной защитой амина (например, с помощью группы Boc) и превращением брома в соответствующий боронат, как указано на схеме 6, стадии 3.

Схема 8. Соединения формулы IV



PG = защитная группа

Стадия 1. Амид Вайнреба формулы (IV-n) может быть получен посредством осуществления реакции кислоты формулы (IV-m) с N, O-диметилгидроксиламином с применением стандартного сочетания пептидов.

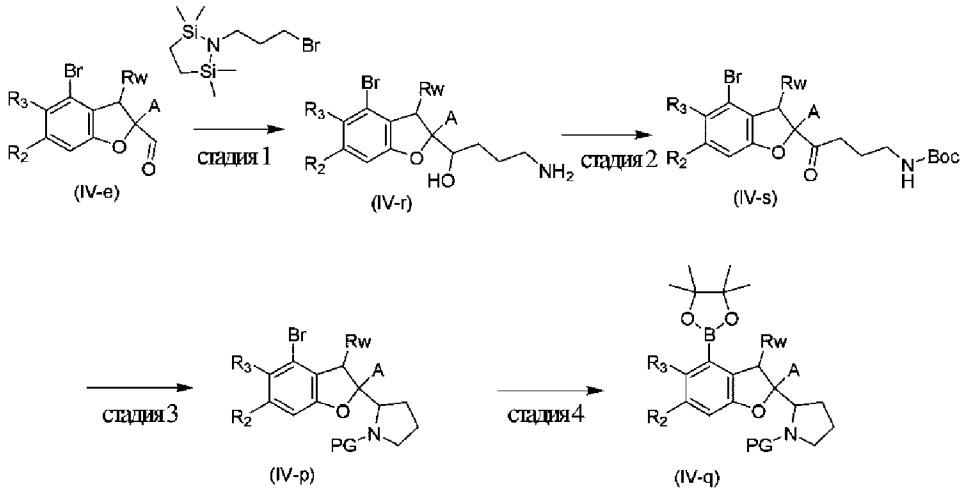
Стадия 2. Дигидро-2H-пиррол формулы (IV-o) может быть синтезирован посредством присоединения по Гриньяру соответствующих частиц Mg 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-

азадисилолидина к амиду Вайнреба формулы (IV-n) с последующим образованием внутримолекулярного имина.

Стадия 3. Дигидро-2H-пиррол формулы (IV-o) может быть восстановлен с применением, например, борогидрида натрия, с последующей защитой азота в пирролидине подходящей защитной группой, такой как, например, группа Boc, для получения соединения формулы (IV-p).

Стадия 4. Соединение формулы (IV-q) может быть получено из соединения формулы (IV-p) с применением условий реакции, аналогичных показанным на схеме 6, стадии 3.

Схема 9. Соединения формулы IV

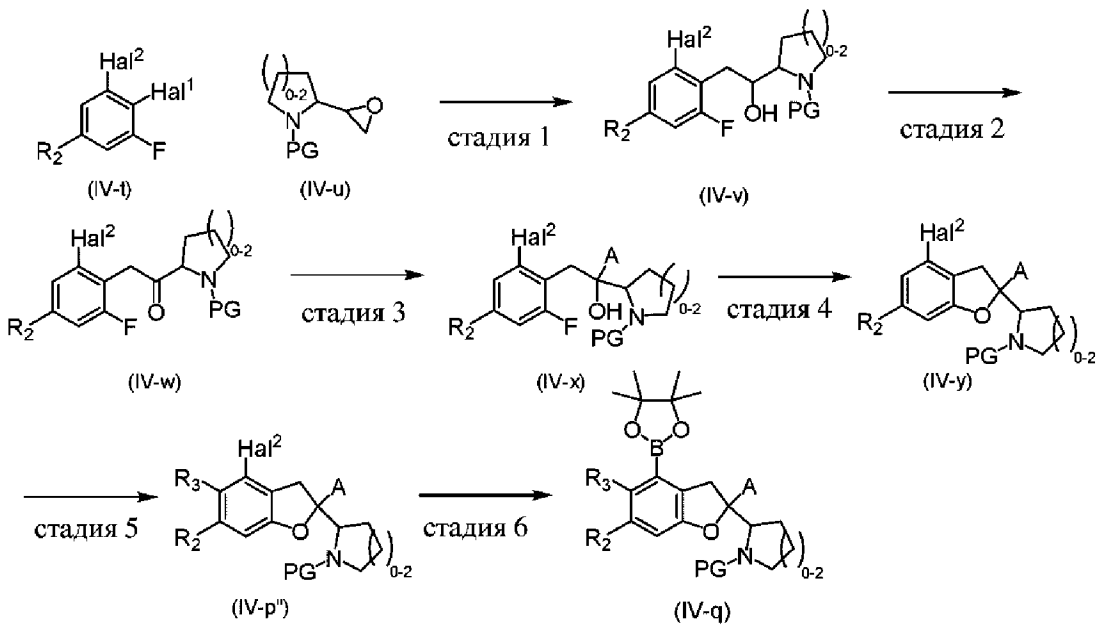


Стадия 1. Аминоспирт формулы (IV-r) может быть синтезирован посредством добавления по Гриньяру соответствующих частиц Mg 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина к альдегиду формулы (IV-e).

Стадия 2. Кетон формулы (IV-s) может быть синтезирован из соединения формулы (IV-r) посредством Boc-защиты с последующим окислением спирта с применением, например, условий окисления по Сверну (оксалилхлорид/DMSO/TEA).

Стадия 3 и стадия 4. Соединение формулы (IV-p) может быть получено из соединения формулы (IV-s) посредством удаления группы Boc с последующей циклизацией с применением условий, как указано на схеме 8, стадиях 2 и 3, и повторной защитой пирролидина с помощью, например, группы Boc. Боронат формулы (IV-q) может быть синтезирован, как указано на схеме 6, стадии 3.

Схема 10. Соединения формулы IV



R_3 = Cl

PG = защитная группа, например Boc

Стадия 1. Синтез спирта (IV-v) может быть достигнут посредством раскрытия эпоксидного кольца соединения формулы (IV-u) с получением подходящих металлоорганических частиц посредством обработки (IV-t) реагентом, таким как литийорганический или магнийорганический реагент (необязательно в присутствии соли переходного металла, такой CuI, с образованием органокупратного реагента), цинкорганический, органокупратный или церийорганический реагент. Например, реагент может представлять собой алкиллитий (t-BuLi), реагент Гриньяра, реагент диалкилцинка, реагент диалкилкупрата или триалкилцерия. Подходящие металлоорганические частицы также могут быть превращены в другие подходящие металлоорганические частицы посредством трансметаллирования с галогенидами магния, галогенидами цинка, галогенидами меди и галогенидами церия. Предпочтительно реагент представляет собой реагент Гриньяра, например *i*PrMgCl. Каждый из Hal^1 и Hal^2 может представлять собой I, Cl или Br при условии, что галогенид-ион Hal^1 является менее электроотрицательным (и, следовательно, более реакционно-способным по отношению к металлоорганическому реагенту), чем галогенид-ион Hal^2. Например, если Hal^1 представляет собой I, то Hal^2 должен представлять собой Cl или Br. Если Hal^2 представляет собой Cl, то Hal^1 должен представлять собой Br или I. Предпочтительно Hal^1 представляет собой I, и Hal^2 представляет собой Br.

Стадия 2. Окисление спирта формулы (IV-v) до кетона формулы (IV-w) может быть достигнуто посредством подходящего способа

окисления вторичных спиртов, например, с применением периодинана Десса-Мартина.

Стадия 3. Соединение формулы (IV-x) может быть получено посредством добавления подходящих металлоорганических частиц, полученных посредством обработки соединения формулы A-X (где X=Cl, Br, I) алкиллитием, реагентом Гриньяра или реагентом триалкилцерия. Например, соединение формулы (IV-x) может быть получено посредством добавления по Гриньяру реагента Гриньяра формулы AMgX (где X=Cl, Br, I), например AMgBr, где A является таким, как описано в данном документе, к кетону формулы (IV-w). Например, реагент Гриньяра может представлять собой PhMgBr.

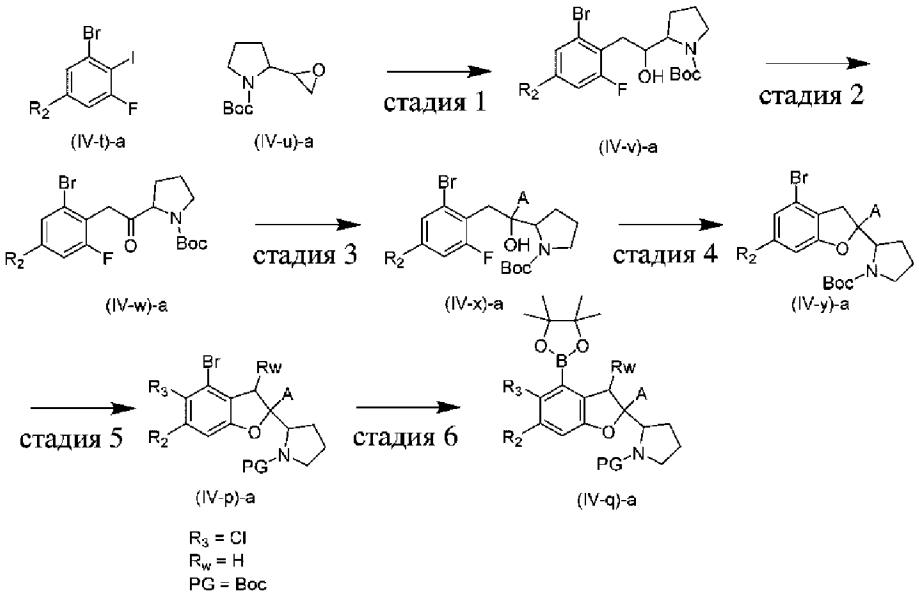
Стадия 4. Дигидробензофуран формулы (IV-y) может быть получен посредством внутримолекулярной циклизации (IV-x) с применением подходящего основания, такого как KOtBu.

Стадия 5. Хлорирование (IV-y) с применением N-хлорсукцинимида обеспечивает получение соединения формулы (IV-p").

Стадия 6. Соединение формулы (IV-q) может быть получено из соединения формулы (IV-p") с применением условий реакции, аналогичных показанным на схеме 6, стадии 3.

Предпочтительно соединения формулы (IV) получены в соответствии со схемой 10a.

Схема 10a. Соединения формулы IV



Стадия 1. Эпоксидное раскрытие соединения формулы (IV-u)-a с частицами магния, полученными посредством обработки йодида (IV-t)-a с помощью *i*PrMgCl в присутствии CuI, обеспечивает получение спирта формулы (IV-v)-a.

Стадия 2. Окисление спирта формулы (IV-v) до кетона формулы

(IV-w) может быть достигнуто, например, с применением периодинана Десса-Мартина.

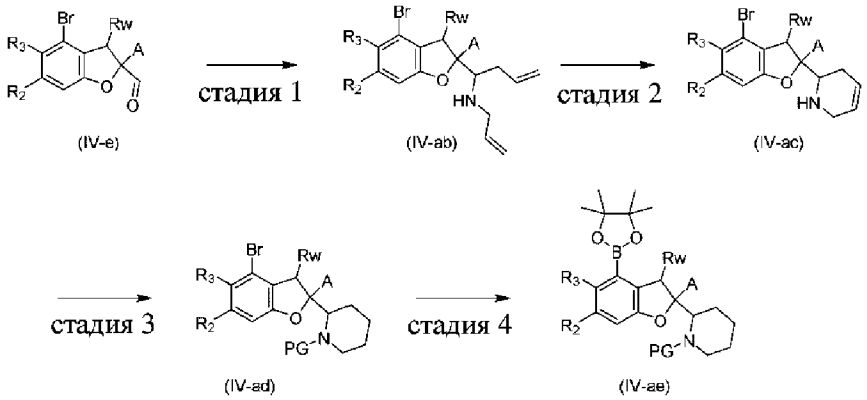
Стадия 3. Соединение формулы (IV-x)-a может быть получено посредством добавления по Гриньяру реагента Гриньяра формулы AMgBr, где A является таким, как описано в данном документе, к кетону формулы (IV-w)-a. Например, реагент Гриньяра может представлять собой PhMgBr.

Стадия 4. Дигидробензофуран формулы (IV-y)-a может быть получен из спирта формулы (IV-x)-a посредством внутримолекулярной циклизации с применением подходящего основания, такого как KOtBu.

Стадия 5. Хлорирование (IV-y)-a с применением N-хлорсукцинимида обеспечивает получение соединения формулы (IV-p)-a.

Стадия 5. Соединение формулы (IV-q)-a может быть получено из соединения формулы (IV-p)-a с применением условий реакции, аналогичных показанным на схеме 6, стадии 3.

Схема 11. Соединения формулы IV

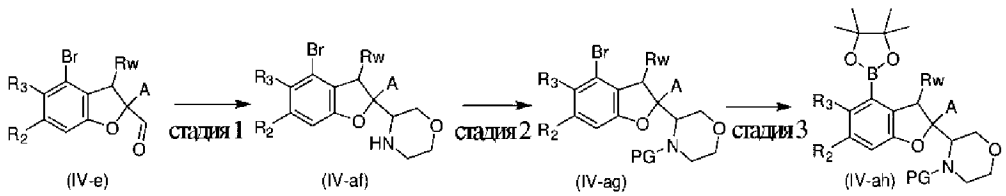


Стадия 1. Соединение формулы (IV-ab) может быть получено из альдегида формулы (IV-e) посредством осуществления реакции с аллиламином с последующим добавлением по Гриньяру бромида аллилмагния.

Стадия 2. Метатезис с замыканием кольца бисаллильного соединения формулы (IV-ab) может быть осуществлен, например, с применением катализатора Граббса 2$^{-ого}$ поколения с получением тетрагидропиридинового соединения формулы (IV-ac).

Стадия 3 и стадия 4. Гидрогенизация тетрагидропиридина и защита азота в пиперидине подходящей группой (PG), такой как Boc, обеспечивает получение соединения формулы (IV-ad), которое может быть превращено в боронат формулы (IV-ae) с применением условий, описанных в схеме 6, стадии 3.

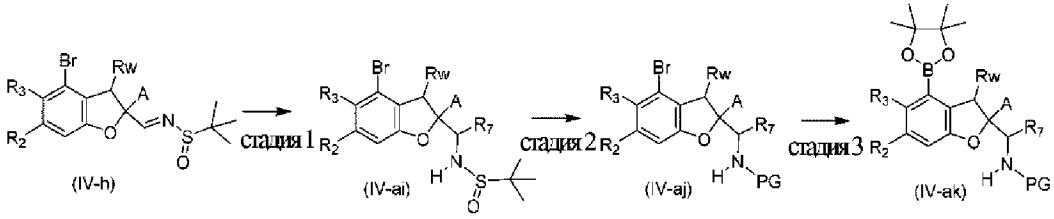
Схема 12. Соединения формулы IV



Стадия 1. Соединение формулы (IV-af) может быть получено из альдегида формулы (IV-e) посредством осуществления реакции с реагентом SnAP M=2-[(трибутилстаннил)метокси]этанамин.

Стадия 2 и стадия 3. Защита азота в морфолине подходящей группой, такой как, например, Boc, обеспечивает получение соединения формулы (IV-ag), которое может быть превращено в боронат формулы (IV-ah) с применением условий, описанных в схеме 6, стадии 3.

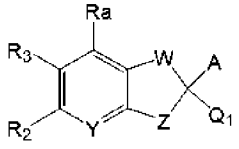
Схема 13. Соединения формулы IV



Стадия 1. Соединение формулы (IV-ai) может быть получено из сульфинамида формулы (IV-h) посредством осуществления реакции с реагентом Гриньяра.

Стадия 2 и стадия 3. Отщепление сульфинамида с последующей повторной защитой подходящей защитной группой, такой как, например, Boc, обеспечивает получение соединения формулы (IV-aj), которое может быть превращено в боронат формулы (IV-ak) с применением условий, описанных в схеме 6, стадии 3.

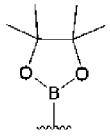
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IV) или его соль,



(IV),

где

R_a выбран из (i) галогенид-иона, такого как бром или йодид (предпочтительно бром), и (ii) $B(R'_a)_2$, где каждая R'_a представляет собой гидрокси, или две группы R'_a вместе с бором, к которому они присоединены, образуют пинаколборонатный фрагмент формулы



;

Q_1 выбран из (i) $-C(R^7)_2-$ R_b и (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, $-S(=O)$ и $-S(=O)_2$, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, причем гетероатом N необязательно замещен защитной группой, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

R_b выбран из (i) гидрокси, (ii) $N(R^8)-R_b'$, (iii) азидо;

R_b' выбран из (i) защитной группы для азота, (ii) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-C_4алкилом, C_1-C_6алкокси, предпочтительно C_1-C_4алкокси, $C(O)OC_1$-C_3алкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-C_3алкилом, NHR^{1b}, $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-C_3алкокси-C_1-C_3алкилом, галогеном, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; или 2 группами $R1^e$,

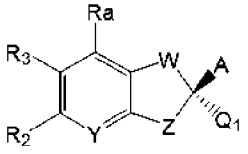
где две группы R^{1e} присоединены при одном и том же атоме углерода и вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо;

R^{1b} выбран из (i) $C(O)C_1$-C_3алкила и (ii) SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-C_4алкила;

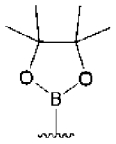
R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y и Z являются такими, как определено в любом из перечисленных вариантах осуществления 1-50.

В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IV-I) или его соль,



(IV-I),

где R_a выбран из (i) брома, (ii) $B(R'_a)_2$, где каждая R'_a представляет собой гидрокси, или две группы R'_a вместе с бором, к которому они присоединены, образуют пинаколборонатный фрагмент формулы



;

Q_1 выбран из (i) $-C(R^7)_2-$ R_b, (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, -S(=O) и $-S(=O)_2$, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, причем гетероатом N необязательно замещен защитной группой, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

R_b выбран из (i) гидрокси, (ii) $N(R^8)-R_b'$, (iii) азидо;

R_b' выбран из (i) защитной группы для азота, (ii) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_6алкокси, предпочтительно C_1-C_4алкокси, $C(O)OC_1$-C_3алкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, NHR^{1b}, $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкокси-C_1-C_3алкилом, галогеном, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; или 2 группами $R1^e$,

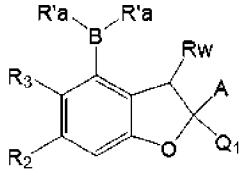
где две группы R^{1e} присоединены при одном и том же атоме углерода и вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо;

R^{1b} выбран из (i) $C(O)C_1$-C_3алкила и (ii) SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-С$_4$алкила;

R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y и Z являются такими, как определено в любом из перечисленных вариантах осуществления 1-50.

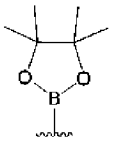
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IV-II) или его соль,



(IV-II),

где

каждый R'_a представляет собой гидрокси, или две группы R'_a вместе с бором, к которому они присоединены, образуют пинаколборонатный фрагмент формулы



;

Q_1 выбран из (i) $-C(R^7)_2-$ R_b, (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, $-S(=O)$ и $-S(=O)_2$, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, причем гетероатом N необязательно замещен защитной группой, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

R_b выбран из (i) гидрокси, (ii) $N(R^8)-R_b'$, (iii) азидо;

R_b' выбран из (i) защитной группы для азота, (ii) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, C_1-C_6алкокси, предпочтительно C_1-C_4алкокси, $C(O)OC_1$-C_3алкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, NHR^{1b}, $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкокси-С$_1$-С$_3$алкилом, галогеном, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; или 2 группами $R1^e$,

где две группы R^{1e} присоединены при одном и том же атоме

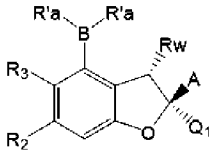
углерода и вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо;

R^{1b} выбран из (i) $C(O)C_1$-C_3алкила и (ii) SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-C_4алкила;

R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y и Z являются такими, как определено в любом из перечисленных вариантах осуществления 1-49.

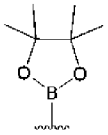
В одном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (IV-III) или его соль,



(IV-III),

где

каждый R'_a представляет собой гидрокси, или две группы R'_a вместе с бором, к которому они присоединены, образуют пинаколборонатный фрагмент формулы



;

Q_1 выбран из (i) $-C(R^7)_2-R_b$, (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, -S(=O) и $-S(=O)_2$, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, причем гетероатом N необязательно замещен защитной группой, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

R_b выбран из (i) гидрокси, (ii) $N(R^8)-R_b'$, (iii) азидо;

R_b' выбран из (i) защитной группы для азота, (ii) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-C_4алкилом, C_1-C_6алкокси,

предпочтительно C_1-C_4алкокси, $C(O)OC_1$-C_3алкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенC_1-C_3алкилом, NHR^{1b}, $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенC_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкилом, галогеном, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; или 2 группами $R1^e$,

где две группы R^{1e} присоединены при одном и том же атоме углерода и вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо;

R^{1b} выбран из (i) $C(O)C_1$-C_3алкила и (ii) SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-C_4алкила;

R_2, R_3, R^7, R^8, A, W, Y и Z являются такими, как определено в любом из перечисленных вариантах осуществления 1-50.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение или его соль, выбранные из группы, состоящей из:

трет-бутил-(S)-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-((5-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-((5-хлор-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-(S)-((5-хлор-2-(2-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-(((2R*,3S*)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-(((2S*,3S*)-5-хлор-3-гидрокси-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-(((2R*,3S*)-5-хлор-3-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

((2S*,3S*)-2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)бороновой кислоты;

трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-(S)-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

(S)-(5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола;

трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола;

трет-бутил-(((2R,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

((2S,3S)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола;

(*транс*)-4-(((2R,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)-1-метилциклогексан-1-ола;

(*транс*)-4-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-

дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)-1-метилциклогексан-1-ола;

трет-бутил-(S)-((2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

(S)-2-(гидроксиметил)-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрила;

(S)-4-бром-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрила;

трет-бутил-(S)-((4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-((6-хлор-2-фенил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата;

трет-бутил-((4-бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)метил)карбамата;

(S)-2-(азидометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолина;

трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата;

трет-бутил-(((2S,3R)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата;

трет-бутил-(((2S,3R)-3-((бензилокси)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата;

трет-бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидина;

трет-бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(2S,4R)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-3-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолин-4-карбоксилата;

трет-бутил-(1-((S)-5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамата;

трет-бутил-(1-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамата; и

трет-бутил-(S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-карбоксилата.

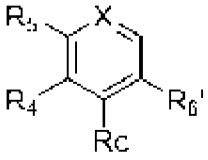
В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающему стадию:

а) осуществления реакции сочетания соединения формулы (IV), (IV-I), (IV-II) или (IV-III), как определено в данном документе, с подходящим партнером кросс-сочетания, таким как подходящий арилгалогенид, арилбороновая кислота или сложный эфир, в присутствии подходящего катализатора, такого как катализатор на основе Pd, с получением соединения общей формулы (III), как определено на схемах 1 и 2, или ее подформул, как определено на любой из схем 3, 5 и 6.

Следовательно, настоящее изобретение относится к способу

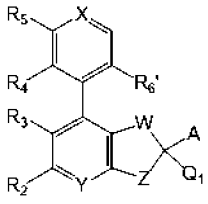
получения соединения формулы (I), (Ia), (Ic) или (Id) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему стадию:

a) осуществления реакции сочетания соединения формулы (IV), как определено в данном документе, с соединением формулы (V),



(V),

в присутствии подходящего катализатора, такого как катализатор на основе Pd, с получением соединения общей формулы (III),

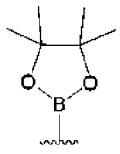


(III),

где

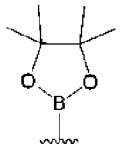
A, W, X, Y, Z, R_2, R_3, R_4, R_5 являются такими, как определено в данном документе;

где если R_a представляет собой галогенид-ион, такой как бромид или йодид, R_c представляет собой $B(R'_a)_2$, где каждая R'_a представляет собой гидрокси, или две группы R'_a вместе с бором, к которому они присоединены, образуют пинаколборонатный фрагмент формулы



;

где если R_a представляет собой $B(R'_a)_2$, где каждая R'_a представляет собой гидрокси, или две группы R'_a вместе с бором, к которому они присоединены, образуют пинаколборонатный фрагмент формулы



; R_c представляет собой галогенид-ион, такой как бромид или йодид;

Q_1 является таким, как определено в данном документе; и

R_6' представляет собой функциональную группу, способную к преобразованию в R_6, такой как -CN или $C(O)OC_1$-C_6алкил, где R_6 является таким, как определено в данном документе.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, включающему стадии:

a) осуществления реакции сочетания соединения формулы (IV), как определено в данном документе, с соединением формулы (V), как определено в данном документе, в присутствии подходящего катализатора с получением соединения формулы (III), как определено в данном документе;

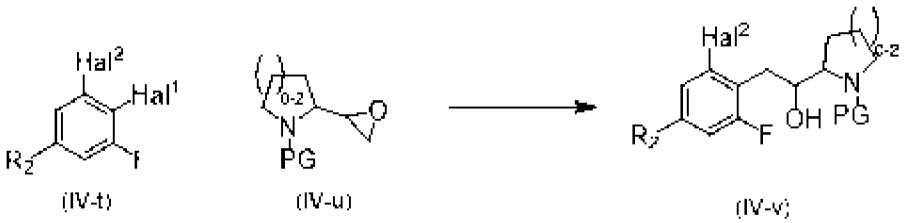
b) преобразования соединения формулы (III), как определено в данном документе, полученного на стадии a), в подходящих условиях гидролиза с получением соединения формулы (II), как определено в данном документе;

c) удаления защитной группы с соединения формулы (II), как определено в данном документе, полученного на стадии b), с получением соединения формулы (I), как определено в данном документе;

d) необязательного дополнительного функционализирования аминогруппы соединения формулы (I);

e) выделения получаемого, таким образом, соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

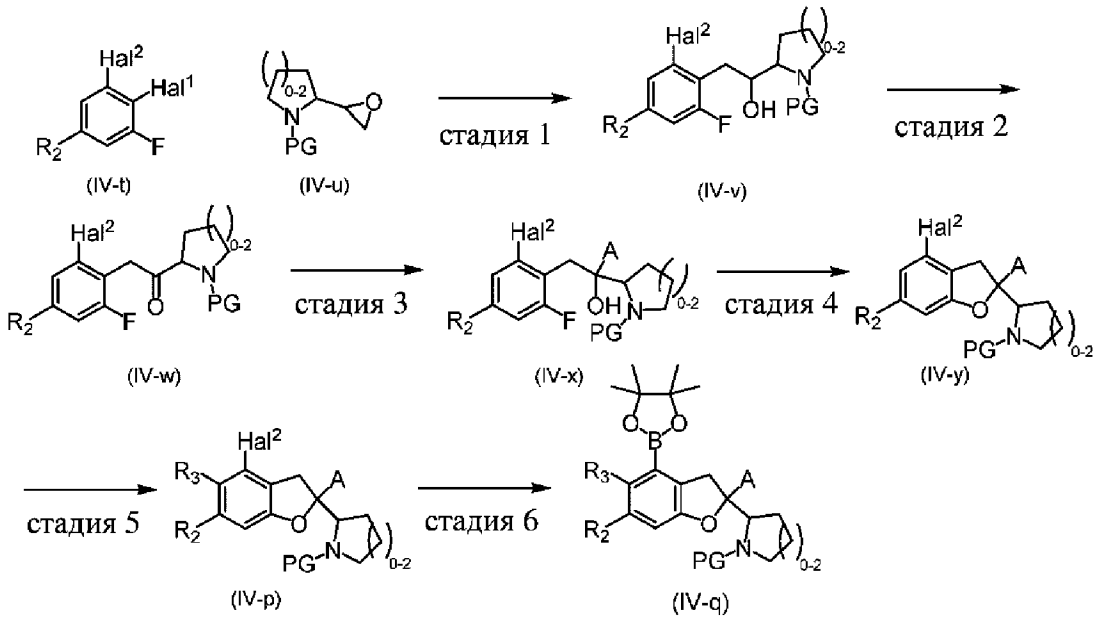
В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения соединения формулы (IV-v) или его соли, включающий стадии (i) обработки соединения формулы (IV-t) металлоорганическим реагентом и (ii) осуществления реакции полученной смеси с эпоксидом формулы (IV-u),



где R_2 является таким, как определено в данном документе, PG представляет собой защитную группу для азота;

если Hal^1 представляет собой I, Hal^2 представляет собой Cl или Br, и если Hal^2 представляет собой Cl, Hal^1 представляет собой Br или I.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения соединения формулы (IV-q) из соединения формулы (IV-v) и соединения формулы (IV-u) в соответствии со схемой синтеза, приведенной ниже:



, где R_2, PG, Hal^1 и Hal^2 являются такими, как определено в данном документе, и R_3 представляет собой хлор.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в которых промежуточный продукт, получаемый на любой их стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в которых исходные материалы получают *in situ* в условиях реакции, или в которых компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого материала.

Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут превращаться друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции

Соединения формулы (V), (IV), (III) и (II), как определено в данном документе, применимы в получении соединений по настоящему изобретению, например соединений формулы (I). Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (V), (IV), (III) или (II) или его солям. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (V), (IV), (III) или (II) или его солей при получении соединения формулы (I).

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном

документе. Для целей настоящего изобретения, если не указано иное, под сольватами и гидратами обычно подразумеваются композиции. Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение, ректальное введение и т.д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (в том числе без ограничения в виде капсул, таблеток, пилюль, гранул, порошков или суппозиториев) или в жидкой форме (в том числе без ограничения в виде растворов, суспензий или эмульсий). Фармацевтические композиции можно подвергать традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т. д.

Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

a) разбавителей, например с лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

b) смазывающих средств, например диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или

c) связующих средств, например алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном;

d) разрыхлителей, например, с видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и

e) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции представляют собой капсулы, содержащие только активный ингредиент.

Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению в форме таблеток, леденцов, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров, растворов или твердой дисперсии.

Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подслащивающих веществ, ароматизирующих средств, красящих средств и консервантов, с целью получения препаратов, которые являются фармацевтически эстетичными и приятными на вкус. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие средства, например кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийскую камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки являются непокрытыми или покрытыми посредством известных методик для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте, и за счет чего обеспечивается устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, для обеспечения замедленного действия можно использовать такой материал, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с инертным твердым разбавителем, например, с карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешивают с водой или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Определенные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, ускорители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования

или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального применения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для содействия прохождению через кожу пациента. Например, трансдермальные устройства представлены в форме перевязочного материала, содержащего поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно вместе с носителями, необязательно барьерный элемент, контролирующий скорость, для доставки соединения через кожу пациента с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени, а также средство для прикрепления устройства к коже.

Подходящие композиции для местного применения, например, в отношении кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки посредством аэрозоля или т. п. Такие системы для местной доставки будут, в частности, подходящими для накожного применения, например для лечения рака кожи, например для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, аэрозолях и т. п. Таким образом, они являются особенно подходящими для применения в составах для местного применения, в том числе косметических, хорошо известных из области техники. Таковые могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства для увеличения тоничности, буферы и консерванты.

Используемое в данном документе местное применение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. В целях удобства их можно доставлять в форме сухого порошка (либо отдельно, в качестве смеси, например сухой смеси с лактозой, либо частицы из смешанных компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора сухого порошка или подачи распыляемого аэрозоля из контейнера под давлением, диспенсера с помпой, пульверизатора, распылителя или небулайзера с использованием подходящего газа-вытеснителя или без него.

Соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например свойства модулирования YAP/TAZ-TEAD, например

свойства подавления YAP/TAZ-TEAD, например, как видно из тестов *in vitro*, как показано в примерах, и, следовательно, показаны для терапии или для использования в качестве исследовательских химических веществ, т. е. в качестве фармакологически активных соединений.

Заболевания и нарушения и способы применения

Соединения по настоящему изобретению, представляющие особый интерес, обладают хорошей активностью в биологических анализах, описанных в данном документе. В другом аспекте они должны характеризоваться благоприятным профилем безопасности. В другом аспекте они должны обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами. Кроме того, идеальное лекарственное средство-кандидат будет находиться в форме, которая является стабильной, негигроскопичной и легкой для составления.

С учетом их активности в качестве ингибиторов YAP/TAZ-TEAD PPI соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли являются применимыми в лечении состояний, которые опосредованы амплификациями YAP или TAZ, и/или нарушением регуляции пути Hippo, и/или повышенной активностью YAP/TEAD или TAZ/TEAD, таких как рак, и/или которые восприимчивы (в частности подразумевается терапевтически благоприятным путем) к подавлению взаимодействия YAP/TAZ-TEAD, особенно предпочтительно заболевания или нарушения, как указано в данном документе ниже.

Соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении рака или опухоли. В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы в лечении рака или опухоли, которые выбраны из мезотелиомы (включая мезотелиому плевры, злокачественную мезотелиому плевры, перитонеальную мезотелиому, перикардиальную мезотелиому и мезотелиому влагалищной оболочки), карциномы (включая плоскоклеточную карциному шейки матки, эндометриальную карциному, плоскоклеточную карциному пищевода, аденокарциному пищевода, уротелиальную карциному мочевого пузыря и плоскоклеточную карциному кожи), поромы (доброкачественной поромы), порокарциномы (включая злокачественную порокарциному), супратенториальной эпендимомы (включая супратенториальную эпендимому у детей), эпителиоидной гемангиоэндотелиомы (EHE), эпендимальной опухоли, солидной опухоли, рака молочной железы (включая трижды негативный рак молочной железы), рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака яичника, колоректального рака (включая колоректальную карциному), меланомы,

рака поджелудочной железы (включая аденокарциному поджелудочной железы), рака предстательной железы, рака желудка, рака пищевода, рака печени (включая гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному и гепатобластому), нейробластомы, шванномы, рака почки, саркомы (включая рабдомиосаркому, эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), остеосаркому, недифференцированные плеоморфные саркомы (UPS), саркому Капоши, саркому мягких тканей и редкую саркому мягких тканей), рака кости, рака головного мозга, медуллобластомы, глиомы, менингиомы и рака головы и шеи (включая плоскоклеточную карциному головы и шеи).

Соединения по настоящему изобретению также могут быть применимы в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть применимы в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся нарушением регуляции взаимодействия YAP/TAZ-TEAD.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть применимы в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся амплификацией YAP.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть применимы в лечении опухоли или рака, причем рак или опухоль представляют собой рак или опухоль, несущие (i) одно или несколько слияний YAP/TAZ; (ii) одну или несколько мутаций усечения или делеций NF2/LATS1/LATS2; или (iii) одно или несколько функциональных слияний YAP/TAZ.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть применимы в лечении рака с мутацией NF2, в частности NSCLC с мутацией NF2.

Любую положительную экспрессию в YAP, как описано выше, можно оценить способами, известными специалисту в данной области, такими как, например, иммуногистохимическим, qRT-PCR, RNASeq или подобными способами.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в средствах терапии. В предпочтительном варианте осуществления средства терапии направлены на заболевание, выбранное из заболеваний, лечение которых можно осуществлять посредством подавления взаимодействия YAP/TAZ-TEAD. В более предпочтительном

варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, в частности, злокачественной мезотелиомы плевры.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в средствах терапии. В предпочтительном варианте осуществления средства терапии направлены на заболевание, лечение которого можно осуществлять посредством подавления взаимодействия YAP/TAZ-TEAD. В более предпочтительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, в частности, злокачественной мезотелиомы плевры.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, лечение которого осуществляют посредством подавления взаимодействия YAP/TAZ-TEAD у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В предпочтительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, в частности, злокачественной мезотелиомы плевры.

Таким образом, в качестве дополнительного варианта осуществления в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I), ее подформул или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата. В предпочтительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством подавления взаимодействия YAP/TAZ-TEAD. В более предпочтительном варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, в частности, злокачественной мезотелиомы плевры.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или

амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид

или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемая соль для

применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензонитрил или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом

варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-

4-метоксибензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 4-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 4-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении злокачественной мезотелиомы плевры. В другом варианте

осуществления настоящего изобретения предусмотрен 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении солидных злокачественных опухолей, характеризующихся сверхэкспрессией YAP или TAZ, и/или амплификацией YAP или TAZ, и/или амплификацией TEAD, и/или (гипер)активацией YAP/TAZ-TEAD.

Доза

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести. Лечащий врач, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, обезьян, или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения согласно настоящему изобретению можно применять *in vitro* в виде растворов, например, водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, либо парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне значений концентрации от приблизительно 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. В зависимости от пути введения, терапевтически эффективное количество *in vivo* может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до 500 мг/кг или от приблизительно 1 до 100 мг/кг.

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценить посредством способов *in vitro*, описанных в примерах.

Комбинированная терапия

Соединение по настоящему изобретению можно вводить

одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами либо перед ними или после них. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно от других средств тем же или другим путем введения или же вместе с ними в одной фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрена комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается продукт, содержащий соединение формулы (I) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD. Продукты, предусмотренные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство(-а) вместе в той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство(-а) в отдельной форме, например, в форме набора.

В определенных случаях соединения по настоящему изобретению могут комбинировать с другими терапевтическими средствами, такими как другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), обезболивающие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

Противораковые средства, представляющие особый интерес для комбинаций с соединениями по настоящему изобретению, включают ингибиторы B-RAF; ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK); ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); ингибиторы молекулы иммунной контрольной точки (например один или несколько ингибиторов PD-1, PD-L1).

Соединения по настоящему изобретению могут применяться вместе

или по отдельности в комбинации с другим видом лечения рака, в частности, злокачественной мезотелиомы плевры, таким как хирургия, химиотерапия (в том числе цисплатин, карбоплатин, алимта (пеметрексед), гемцитабин и доксорубицин) и лучевая терапия. Например, комбинированная терапия с одним или несколькими средствами, выбранными из пеметрекседа, цисплатина, бевацизумаба, ниволумаба, гемцитабина, винорелбина, ниволумаба и ипилимумаба может быть, в частности, применимой особенно для лечения мезотелиомы плевры (в частности, злокачественной мезотелиомы плевры).

У некоторых пациентов могут проявиться аллергические реакции на соединения по настоящему изобретению и/или другое(-ие) противораковое(-ые) средство(-а) в ходе или после введения; в связи с этим, чтобы свести к минимуму риск возникновения аллергической реакции часто вводят противоаллергические средства. Подходящие противоаллергические средства включают кортикостероиды, антигистамины и бронходилататоры.

Некоторые пациенты могут испытывать тошноту во время и после введения соединения по настоящему изобретению и/или другого(-их) противоракового(-ых) средства(средств); в связи с этим для предупреждения тошноты (верхняя часть желудка) и рвоты применяют противорвотные средства.

Лекарственные препараты для облегчения боли, испытываемой в период лечения, часто прописывают для облегчения состояния пациента.

С целью защиты нормальных клеток от токсичности, обусловленной лечением, и ограничения токсичности по отношению к органам, в качестве вспомогательной терапии можно использовать цитопротекторные средства (такие как нейропротекторы, поглотители свободных радикалов, кардиопротекторы, нейтрализаторы антрациклина, вызывающего кровоизлияния, питательные вещества и т. п.).

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и другое(-ие) терапевтическое(-ие) средство(-а). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен набор, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых

содержит соединение формулы (I). В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, обычно применяемая для упаковывания таблеток, капсул и т.п.

Набор по настоящему изобретению можно использовать для введения различных лекарственных форм, например для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между приемами доз или для подбора доз отдельных композиций относительно друг друга. Для содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в средство комбинированной терапии (i) до передачи врачам комбинированного продукта (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) собственно в организме пациента, например, во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, где лекарственный препарат получают для введения с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также предусматривает применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, где лекарственный препарат вводят с соединением формулы (I).

Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или

амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, где соединение формулы (I) получено для введения с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также предусматривает другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, где другое терапевтическое средство получено для введения с соединением формулы (I). Настоящее изобретение также предусматривает соединение формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, где соединение формулы (I) вводят с другим терапевтическим средством. Настоящее изобретение также предусматривает другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, где другое терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I).

Настоящее изобретение также предусматривает применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, где пациент ранее (например, в течение 24 часов) подвергался лечению с помощью другого терапевтического средства. Настоящее изобретение также предусматривает применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, где пациент ранее (например, в течение 24 часов), подвергался лечению с помощью соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство выбрано из противоракового средства.

Получение соединений

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляются при пониженном давлении, как правило, от приблизительно 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждается

посредством стандартных аналитических способов, например, посредством определения спектроскопических характеристик, например посредством MS, IR, ЯМР. Стереохимию определяли с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов для нескольких промежуточных соединений и примеров, как указано ниже, и сокристаллических структур нескольких примеров, связанных с YAP-связывающим доменом TEAD3 или TEAD4. Все другие присваивания стереохимии являются аналогичными и основаны на относительной аффинности, определенной для YAP-связывающего домена TEAD, например, IC_{50}, определенный в анализе YAP-TEAD TR-FRET для диастереоизомера X, оказался в значительной степени выше, чем для диастереоизомера Y. Применяемые аббревиатуры являются общепринятыми в данной области техники.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются коммерчески доступными либо могут быть получены с помощью способов органического синтеза, известных специалисту в данной области техники. Также соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством осуществления способов органического синтеза, известных рядовому специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах.

Аббревиатуры

Аббревиатура	**Описание**
ACN	ацетонитрил
водн.	водный
Ar	Аргон
BPR	Обратное давление
соляной раствор	Насыщенный водный хлорид натрия
расч.	рассчитаный
CH2CL2	CH_2Cl_2
конц.	концентрированный
DAST	Трифторид (диэтиламино)серы
dba	Дибензилиденацетон
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-Дихлорэтан

DCM	Дихлорметан
DEA	Диэтиламин
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	*N*,*N*-диизопропилэтиламин, *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин
DMA	*N*,*N*-диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMF	*N*,*N*-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DMSO-d_6 или DMSO-d6	Гексадейтеродиметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
DSC	Дифференциальная сканирующая калориметрия
ee	энантиомерный избыток
ESI-MC	Масс-спектроскопия с ионизацией электрораспылением
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
Et_2O	Диэтилэфир
ч.	час
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HV	Высокий вакуум
IPA	2-пропанол
л/мл/мкл	литр/миллилитр/микролитр
LDA	Диизопропиламид лития
LC-MS	жидкостная хроматография и масс-спектроскопия
LHMDS	Гексаметилдисилазид лития
M	моль/л
mCPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
MeOH	метанол
мин.	минуты
mp	точка плавления
MW, mw	микроволновое излучение

масса/заряд	соотношение массы и заряда
NaOtBu	Трет-бутоксид натрия
NBS	N-Бромсукцинимид
n-Buli	н-бутиллитий
NEt_3, Et_3N	Триэтиламин
NMP	*N*-метилпирролидинон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
1H-ЯМР, ^{1}H-ЯМР	^{1}H-Ядерный магнитный резонанс
орг.	органический
PE	Петролейный эфир
p-TsOH	пара-толуолсульфоновая кислота
RM или rm	Реакционная смесь
RP	обращенная фаза
К. т.	Комнатная температура
насыщ.	насыщенный
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBME	2-метокси-2-метилпропан
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
t_R	Время удерживания (если не указанно, в минутах)
UPLC	Сверхэффективная жидкостная хроматография

Общие условия

Масс-спектры получали на системах LC-MS с применением способов электрораспылительной ионизации с помощью ряда инструментов, имеющих следующие конфигурации: Waters Acquity UPLC с детектором Waters SQ, $[M+H]^+$ относится к протонированному молекулярному иону химических соединений.

Спектры ЯМР получали на спектрометрах Bruker Ultrashield™400 (400 МГц) и Bruker Ultrashield™600 (600 МГц), как с триметилсиланом в качестве внутреннего стандарта, так и без него. Химические сдвиги (d-значения) приведены в ppm, отсчитывая от тетраметилсилана, при этом спектры на схеме расщепления обозначены как синглет (s), дуплет (d), триплет (t), квартет (q), мультиплет, неразделенные или в большей степени перекрывающиеся сигналы (m), широкий сигнал (br). Растворители даны в скобках.

Оборудование

Микроволновое оборудование: Все микроволновые реакции проводились в реакторе Biotage Initiator с излучением мощностью магнетрона 0-400 Вт на частоте 2,45 ГГц и обрабатывали с помощью Robot Eight/Robot Sixty, если не указано иное.

Способы UPLC-MS: Использовали UPLC Waters Acquity с детектором Waters SQ.

Способ UPLC-MS 1. Инструмент UPLC-MS: Waters Acquity UPLC с детектором Waters SQ; колонка: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, температура колонки: 60°C; элюент: A: вода+0,05% муравьиной кислоты+3,75 мМ ацетата аммония (pH 3,8), B: ацетонитрил+0,04% муравьиной кислоты; скорость потока: 1,0 мл/мин.; градиент: от 5 до 98% B за 1,40 мин., 98% B за 0,40 мин.

Способ UPLC-MS 2. Инструмент UPLC-MS: Waters Acquity UPLC с детектором Waters SQ; колонка: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×100 мм, температура колонки: 60°C; элюент: A: вода+0,05% муравьиной кислоты+3,75 мМ ацетата аммония (pH 3,8), B: ацетонитрил+0,04% муравьиной кислоты; скорость потока: 0,8 мл/мин.; градиент: от 5 до 98% B за 9,40 мин., 98% B за 0,40 мин.

Способ UPLC-MS 3. Инструмент UPLC-MS: Waters Acquity UPLC с детектором Waters SQ; колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм, температура колонки: 80°C; элюент: A: вода+4,76% изопропанола+0,05% муравьиной кислоты+3,75 мМ ацетата аммония, B: изопропанол+0,05% муравьиной кислоты; скорость потока: 0,6 мл/мин.; градиент: от 1 до 98% B за 1,70 мин., 98% B за 0,10 мин.

Способ UPLC-MS 4. Инструмент UPLC-MS: Waters Acquity UPLC с детектором Waters SQ; колонка: CORTECS C18+, 2,7 мкм, 2,1×50 мм, температура колонки: 80°C; элюент: A: вода+4,76% изопропанола+0,05% муравьиной кислоты+3,75 мМ ацетата аммония, B: изопропанол+0,05% муравьиной кислоты; скорость потока: 1,0 мл/мин.; градиент: от 1 до 50% B за 1,40 мин., от 50 до 98% B за 0,30 мин.

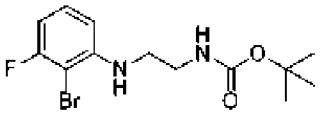
Способ UPLC-MS 5. Инструмент UPLC-MS: Waters Acquity UPLC с детектором Waters Q-TOF; колонка: Waters BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×100 мм, температура колонки: 40°C; элюент: A: вода+0,1% муравьиной кислоты, B: ацетонитрил+0,1% муравьиной кислоты; скорость потока: 0,5 мл/мин.; градиент: 5% B за 0,5 мин., от 5 до 95% B за 5,5 мин., 95% B за 2,0 мин., от 95 до 5% B за 0,1 мин., 5% B за 1,9 мин.

Промежуточные соединения

Промежуточные соединения для реакций кросс-сочетания Сузуки

с боронатными структурными блоками:

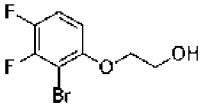
Синтез трет-бутил-(2-((2-бром-3-фторфенил)амино)этил)карбамата (N-I)



(N-I)

При к. т. к перемешиваемому раствору 2-бром-3-фторанилина (3,79 г, 20 ммоль) и трет-бутил-(2-оксоэтил)карбамата (3,65 г, 23 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (12,68 г, 59,8 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 1 дня. Добавляли DCM, затем насыщ. раствор $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2,30 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 333,1 $[M+H]^+$. t_R=1,19 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,23-7,10 (m, 1H), 7,00 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,60-6,42 (m, 2H), 5,56 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,15 (dt, J=16,8, 6,0 Гц, 4H), 1,37 (s, 9H).

Синтез 2-(2-бром-3,4-дифторфенокси)этан-1-ола (N-II)



(N-II)

Стадия 1. (2-(2-Бром-3,4-дифторфенокси)этокси)(трет-бутил)диметилсилан (N-II-a)

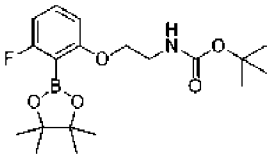
К раствору 2-бром-3,4-дифторфенола (CAS 1376335-05-5) (1,7 г, 8,13 ммоль) и (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (CAS 86864-60-0) (1,946 г, 8,13 ммоль) в DMF (27 мл) добавляли K_2CO_3 (2,26 г, 16,3 ммоль) и KI (0,135 г, 0,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3,5 ч. Добавляли еще K_2CO_3 (2,25 г, 16,3 ммоль) и KI (0,135 г, 0,81 ммоль) и перемешивание при 80°C продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc, затем объединенные органические слои высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд

384,1/386,3 $[M+NH_4]^+$. t_R=1,57 мин.

Стадия 4. 2-(2-Бром-3,4-дифторфенокси)этанол (N-II)

К раствору 2-(2-бром-3,4-дифторфенокси)этокси)(трет-бутил)диметилсилана (N-II-a) (500 мг, 1,361 ммоль) в THF (14 мл) добавляли тригидрат TBAF (515 мг, 1,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (344 мг) в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,36 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,85 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,13 (td, J=4,9, 1,0 Гц, 2H), 3,72 (q, J=5,4 Гц, 2H).

Синтез трет-бутил-(2-(3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)карбамата (N-III)



(N-III)

Стадия 1. трет-Бутил-(2-(2-бром-3-фторфенокси)этил)карбамат (N-III-a)

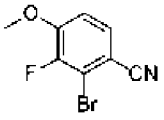
К раствору 2-бром-3-фторфенола (1,5 г, 7,9 ммоль) и K_2CO_3 (1,63 г, 11,8 ммоль) в DMF (10 мл) при к. т. добавляли трет-бутил-(2-бромэтил)карбамат (2,29 г, 10,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 334,0/336,0 $[M+H]^+$, t_R=1,18 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(2-(3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)карбамат (N-III).

К перемешиваемой суспензии трет-бутил-(2-(2-бром-3-фторфенокси)этил)карбамата (N-III-a) (1,6 г, 4,8 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,43 г, 9,6 ммоль) и KOAc (1,41 г, 14,4 ммоль) в диоксане (10 мл) при 100°C добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,39 г, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После фильтрации через слой целита и концентрации при пониженном давлении остаток очищали

посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (927 мг) в виде желтого масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 382,2 $[M+H]^+$, t_R=1,32 мин.

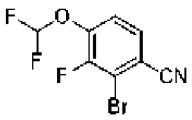
Синтез 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV)



(N-IV)

К перемешиваемому раствору 2-бром-3,4-дифторбензонитрила (4 г, 18,35 ммоль) в MeOH (50 мл) в атмосфере Ar добавляли метоксид натрия (6,29 мл, 27,5 ммоль, 25% в MeOH). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с нормальной фазой (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0% до 80% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (4,17 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,87-7,67 (m, 1H), 7,44-7,20 (m, 1H), 3,95 (s, 3H).

Синтез 2-бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрила (N-V)



(N-V)

Стадия 1. 2-Бром-3-фтор-4-гидроксибензонитрил (N-V-a)

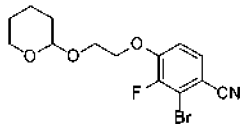
В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору 2-бром-3,4-дифторбензонитрила (10 г, 45,9 ммоль) и 2-гидроксиэтилметилсульфона (6,26 г, 50,5 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C добавляли NaH (3,48 г, 138 ммоль, 95%) и перемешивание при к. т. продолжали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 0,1 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали с помощью 0,1 н. HCl, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc градиент: от 0% до 80% EtOAc) с получением необходимого продукта (8,97 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 215,9 $[M+H]^+$, t_R=0,80 мин.

Стадия 2. 2-Бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил (N-V)

При 0°C к перемешиваемому раствору 2-бром-3-фтор-4-гидроксибензонитрила (N-V-a) (8,97 г, 41,5 ммоль) в ACN (150 мл)

добавляли раствор KOH (46,6 г, 831 ммоль) в H_2O (150 мл), затем диэтил(бромдифторметил)фосфонат (14,75 мл, 83 ммоль). Перемешивание при к. т продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (10,45 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,94-7,87 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,57-7,20 (m, 1H).

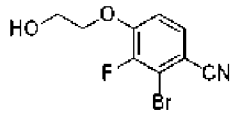
Синтез 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрила (N-VI)



(N-VI)

При 0°C к перемешиваемому раствору 2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этанола (1,34 г, 9,17 ммоль) в DMF (40 мл) в атмосфере Ar добавляли порциями NaH (0,477 г, 11,9 ммоль, 60% в минеральном масле). Через 5 мин. добавляли 2-бром-3,4-дифторбензонитрил (2 г, 9,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором NH_4Cl, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,93 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,87-7,74 (m, 1H), 7,53-7,29 (m, 1H), 4,73-4,57 (m, 1H), 4,47-4,28 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 1H), 3,87-3,63 (m, 2H), 3,55-3,35 (m, 1H), 1,88-1,24 (m, 6H).

Синтез 2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензонитрила (N-VII)

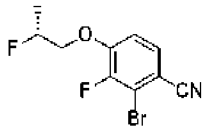


(N-VII)

Раствор 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрила (N-VI) (2,47 г, 7,2 ммоль) и p-TsOH (0,55 г, 2,9 ммоль) в EtOH (35 мл) перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с

помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,48 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1 масса/заряд 304,0 $[M+формиат]^-$.

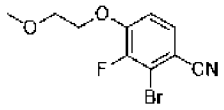
Синтез (R)-2-бром-3-фтор-4-(2-фторпропокси)бензонитрила (N-VIII)



(N-VIII)

Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрилом (N-VI) из 2-бром-3,4-дифторбензонитрила и (R)-2-фторпропан-1-ола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,80 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,40 (t, J=8,2 Гц, 1H), 5,14-4,95 (m, 1H), 4,43-4,23 (m, 2H), 1,36 (dd, J=23,8, 6,6 Гц, 3H).

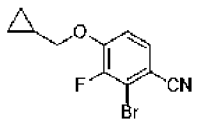
Синтез 2-бром-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензонитрила (N-IX)



(N-IX)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору 2-метоксиэтанола (10 мл) добавляли натрий (79 мг, 3,44 ммоль). Через 1 ч. при к. т. добавляли 2-бром-3,4-дифторбензонитрил (500 мг, 2,294 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 85% EtOAc) с получением необходимого продукта (593 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84-7,70 (m, 1H), 7,39 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,29 (s, 3H).

Синтез 2-бром-4-(циклопропилметокси)-3-фторбензонитрила (N-X)

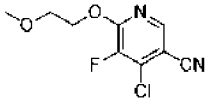


(X)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору

циклопропилкарбинола (0,744 г, 10,32 ммоль) в THF (15 мл) при к. т добавляли NaH (0,413 г, 10,3 ммоль, 60% в минеральном масле). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли 2-бром-3,4-дифторбензонитрил (1,5 г, 6,88 ммоль). Полученную в результате густую суспензию разбавляли в THF (10 мл) и дополнительно перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,34 (t, J=8,3 Гц, 1H), 4,03 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,29-1,21 (m, 1H), 0,63-0,56 (m, 2H), 0,38-0,31 (m, 2H).

Синтез 4-хлор-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинонитрила (N-XI)



(N-XI)

Стадия 1. 4-Хлор-5,6-дифторникотинамид (N-XI-a)

При к. т. к раствору 4-хлор-5,6-дифторникотиновой кислоты (3,00 г, 15,55 ммоль) в $SOCl_2$ (20 мл) добавляли DMF (2 мл) и перемешивание при 80°C продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток суспендировали в DCM (50 мл). NH_4Cl (0,914 г, 17,10 ммоль) и NEt_3 (10,8 мл, 77,73 ммоль) добавляли при 0°C и реакционной смеси обеспечивали перемешивание при данной температуре в течение еще 3 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и NaCl и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,70 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS масса/заряд 192,8 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 4-Хлор-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид (N-XI-b)

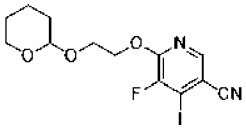
При 0°C к перемешиваемому раствору 2-метоксиэтанола (0,41 мл, 5,2 ммоль) в THF (30 мл) добавляли порциями NaH (0,21 г, 5,2 ммоль, 60% в минеральном масле). Через 5 мин. добавляли 4-хлор-5,6-дифторникотинамид (N-XI-a) (1,00 г, 5,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли воду и смесь

экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 65% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,80 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS масса/заряд 248,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 4-Хлор-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинонитрил (N-XI)

К перемешиваемому раствору 4-хлор-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида (N-XI-b) (1,60 г, 6,5 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли CuCl (0,016 г, 0,16 ммоль), затем 2,2,2-трифтор-N-метил-N-(триметилсилил)ацетамид (3,851 г,19,4 ммоль) и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,63 (d, J=08 Гц, 1H), 4,60-4,57 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,30 (s, 3H). UPLC-MS масса/заряд 230,9 $[M+H]^+$.

Синтез 5-фтор-4-йод-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинонитрила (N-XII)



(N-XII)

Стадия 1. 5-Бром-3-фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин (N-XII-a)

При 0°C к перемешиваемому раствору 2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этан-1-ола (1,2 мл, 7,8 ммоль) в THF (20 мл) добавляли порциями NaH (0,21 г, 5,2 ммоль, 60% в минеральном масле). Через 5 мин. добавляли 5-бром-2,3-дифторпиридин (1,00 г, 5,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Добавляли раствор NH_4Cl (50 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. перед тем, как ее экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,00

г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS масса/заряд 322,2 $[M+H]^+$.

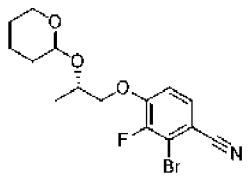
Стадия 2. 5-Фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинонитрил (N-XII-b)

Смесь 5-бром-3-фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридина (N-XII-a) (0,50 г, 1,6 ммоль), цианида цинка (0,36 г, 3,1 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,180 г, 0,16 ммоль) в DMF (8 мл) нагревали при 100°C при облучении MW в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 14% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,53 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (dd, J=10,8, 2,0 Гц, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 4,63-4,53 (m, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 4H).

Стадия 3. 5-Фтор-4-йод-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинонитрил (N-XII)

При -78°C к перемешиваемому раствору 5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинонитрила (N-XII-b) (0,70 г, 2,6 ммоль) в THF (20 мл) добавляли по каплям LDA (4,0 мл, 7,90 ммоль). Через 10 мин. при -78°C добавляли I_2 (0,67 г, 5,3 ммоль), и реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т., и перемешивали в течение еще 16 ч. Добавляли ледяную воду и смесь перемешивали в течение 5 мин. перед тем, как ее экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 14% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (0,70 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,44 (s, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,63-4,52 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 1H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,46-1,44 (m, 4H).

Синтез 2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (N-XIII)



(N-XIII)

Стадия 1. (2S)-Этил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноат (N-XIII-a)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (-)-этил L-лактата (9,67 мг, 85 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (13,16 мл, 144 ммоль) и толуол-4-сульфонат пиридиния (1,064 г, 4,23 ммоль). Перемешивание при к. т. продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой, затем экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (16,3 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,71-4,65 (m, 1H), 4,64-4,55 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 4H), 3,83-3,64 (m, 2H), 3,49-3,30 (m, 2H), 1,76-1,54 (m, 5H), 1,52-1,34 (m, 9H), 1,32-1,28 (m, 3H), 1,27-1,21 (m, 3H), 1,20-1,14 (m, 6H)

Стадия 2. (2S)-2-((Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ол (N-XIII-b)

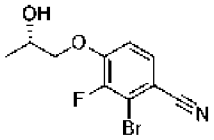
При 0°C к раствору (2S)-этил 2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноата (N-XIII-a) (16,3 г, 81 ммоль) в Et_2O (800 мл) добавляли по каплям в течение 6 мин. алюмогидрид лития (23,03 мл, 81 ммоль, 18% в толуоле). Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. перед тем, как ее осторожно гасили насыщ. раствором NH_4Cl. Осадок отфильтровывали и исходный раствор экстрагировали с помощью Et_2O. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10,12 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,75-4,69 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,89-3,74 (m, 2H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,49-3,19 (m, 6H), 1,80-1,54 (m, 4H), 1,52-1,36 (m, 8H), 1,10-0,99 (m, 6H).

Стадия 3. 2-Бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил (N-XIII)

При 0°C к перемешиваемому раствору (2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ола (N-XIII-b) (7,50 г, 46,8 ммоль) в DMF (140 мл) добавляли порциями в течение 4 мин. NaH (2,03 г, 50,7 ммоль, 60% в минеральном масле). Затем добавляли 2-бром-3,4-дифторбензонитрил (8,50 г, 39,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный в результате неочищенный

продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 2:1) с получением указанного в заголовке продукта (14,68 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 375,2 $[M+NH_4]^+$, t_R=1,22 мин.

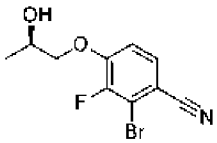
Синтез (S)-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)бензонитрила (N-XIV)



(N-XIV)

К раствору 2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (N-XIII) (746 мг, 2,08 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли p-TsOH (158 мг, 0,83 ммоль) и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Для обработки добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и высушивали над безводным Na_2SO_4. Концентрирование обеспечивало получение неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (528 мг) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 317,9 $[M+формиат]^-$, t_R=0,84 мин.

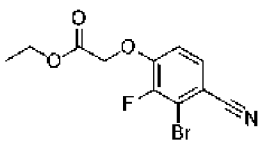
Синтез (R)-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)бензонитрила (N-XV)



(N-XV)

Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с (S)-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)бензонитрилом (N-XIV) из 2-бром-3,4-дифторбензонитрила и (+)-этил-D-лактата. UPLC-MS 1: масса/заряд 318,1 $[M+формиат]^-$, t_R=0,87 мин.

Синтез этил-2-(3-бром-4-циано-2-фторфенокси)ацетата (N-XVI)

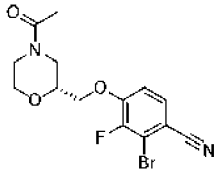


(N-XVI)

Раствор этил-2-гидроксиацетата (215 мг, 2,1 ммоль) и KOtBu (170 мг, 1,5 ммоль) в THF (5 мл) медленно добавляли к раствору 2-бром-3,4-дифторбензонитрила (300 мг, 1-4 ммоль) в THF (5 мл),

охлажденному до 0°C. Реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. и ее перемешивали в течение еще 40 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток обрабатывали насыщ. раствором NH_4Cl с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Посредством очистки неочищенного продукта с помощью флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 20% EtOAc) получали указанное в заголовке соединение (280 мг) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 (dd, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (t, J=8,2 Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,17 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,20 (t, J=7,0 Гц, 3H).

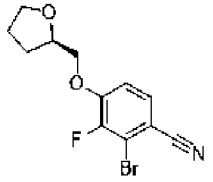
Синтез (R)-4-((4-ацетилморфолин-2-ил)метокси)-2-бром-3-фторбензонитрила (N-XVII)



(N-XVII)

Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с этил-2-(3-бром-4-циано-2-фторфенокси)ацетатом (N-XVI) из 2-бром-3,4-дифторбензонитрила и (R)-морфолин-2-илметанола (CAS 1664380-75-9). UPLC-MS 1: масса/заряд 357,1/359,1 $[M+H]^+$, t_R=0,84 мин.

Синтез (R)-2-бром-3-фтор-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензонитрила (N-XVIII)

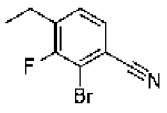


(N-XVIII)

Раствор, содержащий (R)-(тетрагидрофуран-2-ил)метанол (211 мг, 2,06 ммоль) и KOtBu (170 мг, 1,51 ммоль), в THF (2,5 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-бром-3,4-дифторбензонитрила (300 мг, 1,37 ммоль) в THF (7,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Реакционную смесь затем разделяли между EtOAc и 10% раствором лимонной кислоты. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/циклогексан, градиент: от 0% до 33% EtOAc) с получением необходимого продукта (330 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (dd, J=8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,39 (t,

J=8,7 Гц, 1H), 4,25-4,08 (m, 3H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 1H).

Синтез 2-бром-4-этил-3-фторбензонитрила (N-XIX)



(N-XIX)

Стадия 1. 3-Фтор-4-винилбензонитрил (N-XIX-a)

К перемешиваемому раствору 4-бром-3-фторбензонитрила (1,00 г, 32,26 ммоль) в диоксане/воде (20 мл, 3:1) добавляли комплекс ангидрида винилбороновой кислоты (600 мг, 2,50 ммоль), $Pd(tBu_3P)_2$ (128 мг, 0,25 ммоль) и K_2CO_3 (1,04 г, 7,50 ммоль) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. и затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь разделяли между насыщ. раствором $NaHCO_3$ и EtOAc. Органический слой промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 8% EtOAc) с получением необходимого продукта (616 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,93-7,75 (m, 2H), 7,67 (dd, J=8,1, 1,7 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=17,8, 11,3 Гц, 1H), 6,10 (d, J=17,8 Гц, 1H), 5,61 (d, J=11,3 Гц, 1H).

Стадия 2. 4-Этил-3-фторбензонитрил (N-XIX-b)

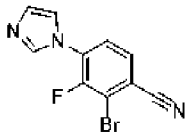
Раствор 3-фтор-4-винилбензонитрила (N-XIX-a) (200 мг, 1,40 ммоль) в THF (10 мл) обрабатывали с помощью 10% Pd/C (145 мг) и гидрогенизировали при избыточном давлении 0,1 бар во встряхиваемой колбе при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (169 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,75 (dd, J=10,0, 1,7 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (t, J=7,8 Гц, 1H), 2,67 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,5 Гц, 2H).

Стадия 3. 2-Бром-4-этил-3-фторбензонитрил (N-XIX)

При -78°C к перемешиваемому раствору 4-этил-3-фторбензонитрила (N-XIX-b) (165 мг, 1,10 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере Ar добавляли LDA (0,608 мл, 1,217 ммоль, 2 M в THF/гептане/этилбензоле). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C перед тем, как добавляли 1,2-дибромтетрахлорэтан (720 мг, 2,21 ммоль). Перемешивание при -78°C продолжали в течение

1 ч. Реакционную смесь затем гасили с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 7% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (206 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,73 (dd, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 2,72 (qd, J=7,5, 1,5 Гц, 2H), 1,17 (t, J=7,5 Гц, 3H).

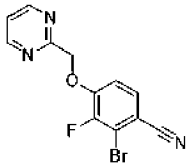
Синтез 2-бром-3-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (N-XX)



(N-XX)

Раствор имидазола (94 мг, 1,37 ммоль) в THF (2 мл) обрабатывали твердым NaH (34 мг, 1,38 ммоль, 95%) и полученную в результате суспензию перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем медленно добавляли раствор 2-бром-3,4-дифторбензонитрила (200 мг, 0,92 ммоль) в THF (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 3% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (121 мг) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 266,0/268,0 $[M+H]^+$; $t_{R=}$0,71 мин.

Синтез 2-бром-3-фтор-4-(пиримидин-2-илметокси)бензонитрила (N-XXI)

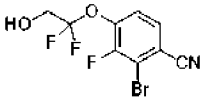


(N-XXI)

Раствор пиримидин-2-илметанола (227 мг, 2,06 ммоль) в THF (2,5 мл) обрабатывали твердым KOtBu (170 мг, 1,51 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем данную смесь добавляли к раствору 2-бром-3,4-дифторбензонитрила (300 мг, 1,38 ммоль) в THF (7,5 мл), охлажденному до 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед тем, как ее гасили раствором лимонной кислоты.

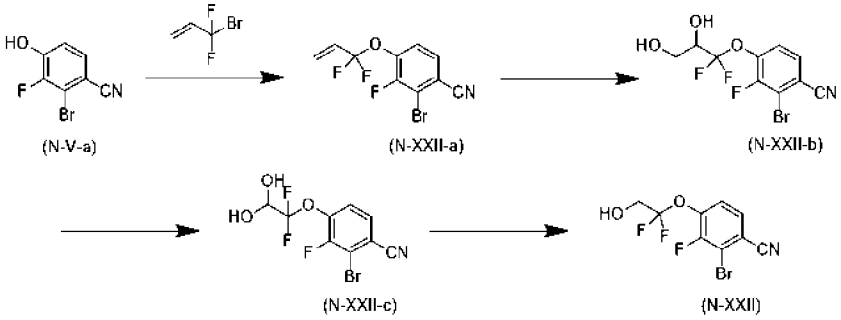
Образовавшееся твердое вещество собирали посредством фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (350 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 308,0 $[M+H]^+$; $t_{R=}$0,87 мин.

Синтез 2-бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтокси)-3-фторбензонитрила (N-XXII)



(N-XXII)

Схема реакции N-XXII:



Стадия 1. 2-Бром-4-((1,1-дифтораллил)окси)-3-фторбензонитрил (N-XXII-a)

К перемешиваемому раствору 2-бром-3-фтор-4-гидроксибензонитрила (N-V-a) (1,4 г, 6,42 ммоль) в THF (50 мл) добавляли NaH (0,257 г, 6,42 ммоль, 60%), $Pd(OAc)_2$ (14 мг, 0,06 ммоль), трифенилфосфин (67 мг, 0,26 ммоль) и 3-бром-3,3-дифторпроп-1-ен (1,0 г, 6,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 7,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,67 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,33 (dq, J=17,7, 8,2 Гц, 1H), 6,01 (d, J=17,2 Гц, 1H), 5,85 (d, J=10,9 Гц, 1H).

Стадия 2. 2-Бром-4-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропокси)-3-фторбензонитрил (N-XXII-b)

При к. т. к суспензии 2-бром-4-((1,1-дифтораллил)окси)-3-фторбензонитрила (N-XXII-a) (0,7 г, 2,40 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (5 мл) добавляли тетраоксид осмия (0,3 мл, 0,048 ммоль, 4% в воде) и N-метилморфолин-N-оксид (0,3 г, 2,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Добавляли насыщ.

раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 20 до 90% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (590 мг). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 7,90 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,20 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4,98 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,98 (ddt, J=13,6, 10,1, 5,0 Гц, 1H), 3,72 (dt, J=11,7, 3,9 Гц, 1H), 3,52 (ddd, J=11,5, 7,3, 3,8 Гц, 1H).

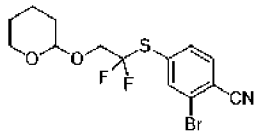
Стадия 3. 2-Бром-4-(1,1-дифтор-2,2-дигидроксиэтокси)-3-фторбензонитрил (N-XXII-c)

При к. т. к суспензии 2-бром-4-(1,1-дифтор-2,3-дигидроксипропокси)-3-фторбензонитрила (N-XXII-b) (0,45 г, 1,38 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (5 мл) добавляли перйодат натрия (2,95 г, 13,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, применяемого непосредственно на следующей стадии без очистки. UPLC-MS 1: t_R=0,75 мин.

Стадия 4. 2-Бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтокси)-3-фторбензонитрил (N-XXII)

При к. т. к раствору 2-бром-4-(1,1-дифтор-2,2-дигидроксиэтокси)-3-фторбензонитрила (N-XXII-c) (450 мг, 1,44 ммоль) в THF (14,4 мл) добавляли $NaBH_4$ (546 мг, 14,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 20 до 80% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 7,90 (dd, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,74-7,48 (m, 1H), 6,06 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,94 (td, J=10,4, 6,7 Гц, 2H).

Синтез 2-бром-4-((1,1-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)тио)бензонитрила (N-XXIII)



(N-XXIII)

Стадия 1. 2-Бром-4-меркаптобензонитрил (N-XXIII-a)

Раствор 2-бром-3,4-дифторбензонитрила (5,0 г, 25,0 ммоль) в DMF (25 мл) обрабатывали с помощью Na_2S (2,14 г, 27,5 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили с помощью 1 н. NaOH и экстрагировали с помощью DCM. Водный слой подкисляли с помощью 6 н. HCl и подвергали обратной экстракции с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный в результате неочищенный продукт растворяли в 10% HCl (100 мл), охлажденном до 0°C, и добавляли цинковую пыль (10 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч., затем разбавляли с помощью EtOAc (250 мл) и перемешивали в течение еще 30 мин. Отделенный органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS масса/заряд 214,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 2-Бром-4-((1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)тио)бензонитрил (N-XXIII-b)

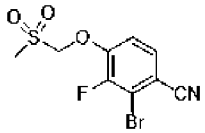
К перемешиваемому раствору 2-бром-4-меркаптобензонитрила (N-XXIII-a) (0,2 г, 0,94 ммоль) в DMSO (5 мл) при 0°C добавляли порциями NaH (0,040 г, 0,935 ммоль, 60% в минеральном масле). Суспензию перемешивали в течение 30 мин. перед тем, как добавляли 2-бром-2,2-дифторацетат (0,208 г, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал (0,17 г) затем растворяли в MeOH (11 мл). Добавляли порциями борогидрид натрия (0,038 г, 1,012 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 2-Бром-4-((1,1-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-

ил)окси)этил)тио)бензонитрил (N-XXIII)

К раствору неочищенного 2-бром-4-((1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)тио)бензонитрила (N-XXIII-b) (0,16 г, 0,55 ммоль) в DCM (10 мл) последовательно добавляли при 0°C 3,4-дигидро-2H-пиран (0,092 г, 1,09 ммоль) и п-толуолсульфонат пиридиния (0,007 г, 0,027 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем гасили с помощью воды и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 85:15) с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,10 (br. s, 1H), 8,03 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=1,7 Гц, J=8,3 Гц, 1H), 4,75 (br s, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 5H).

Синтез 2-бром-3-фтор-4-((метилсульфонил)метокси)бензонитрила (N-XXIV)

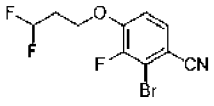


(N-XXIV)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору 2-бром-3-фтор-4-гидроксибензонитрила (N-V-a) (283 мг, 1,31 ммоль) в DMF (2,2 мл) добавляли NaH (46 мг, 1,83 ммоль, 95%). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем добавляли (хлорметил)(метил)сульфан (132 мкл, 1,572 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в DCM (2,2 мл). При 0°C добавляли mCPBA (734 мг, 3,28 ммоль, 77%). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Для завершения реакции добавляли еще mCPBA (734 мг, 3,28 ммоль, 77%) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли воду и pH доводили до 6-7 с помощью 1 н. NaOH. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,86 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,65 (t, J=8,4 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,09 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 352,1/354,1

[M+formate]$^-$, t_R=0,79 мин.

Синтез 2-бром-4-(3,3-дифторпропокси)-3-фторбензонитрила (N-XXV)



(N-XXV)

Стадия 1. 2-Бром-4-(3,3-диэтоксипропокси)-3-фторбензонитрил (N-XXV-a)

При 0°C раствор KOtBu (260 мг, 2,32 ммоль) в THF добавляли по каплям к раствору 2-бром-3,4-дифторбензонитрила (460 мг, 2,110 ммоль) и 3,3-диэтоксипропан-1-ола (0,85 мл, 5,4 ммоль) в THF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу последовательно промывали с помощью насыщ. раствора NH_4Cl, воды и солевого раствора. Органический слой высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, применяемого в качестве неочищенного материала на следующей стадии без очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 390,2/392,2 [M+формиат]$^-$, t_R=1,21 мин.

Стадия 2. 2-Бром-3-фтор-4-(3-оксопропокси)бензонитрил (N-XXV-b)

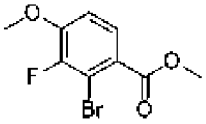
Неочищенный материал N-XXV-a (700 мг) из предыдущей стадии обрабатывали смесью HCl (5 мл, 4 н. в диоксане) и воды (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Добавляли DCM и органический слой промывали с помощью 1 н. HCl и солевого раствора, высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, применяемого в качестве неочищенного материала на следующей стадии без очистки. UPLC-MS 1: t_R=0,87/0,90 мин.

Стадия 3. 2-Бром-4-(3,3-дифторпропокси)-3-фторбензонитрил (N-XXV)

К раствору неочищенного 2-бром-3-фтор-4-(3-оксопропокси)бензонитрила (N-XXV-b) из предыдущей стадии (500 мг, 1,84 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям при 0°C трифторид диэтиламиносеры (0,36 мл, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли DCM и воду, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 10% до 70% EtOAc) с

получением указанного в заголовке соединения (50 мг). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,44 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,24 (tt, J=56,3, 4,5 Гц, 1H), 4,35 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,44-2,33 (m, 2H).

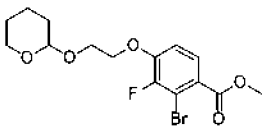
Синтез метил-2-бром-3-фтор-4-метоксибензоата (N-XXVI)



(N-XXVI)

При к. т. к раствору метил-2-бром-3,4-дифторбензоата (550 мг, 2,2 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли DBU (0,50 мл, 3,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 22 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (390 мг) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 263,1 $[M+H]^+$, t_R=1,00 мин.

Синтез метил-2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (N-XXVII)



(N-XXVII)

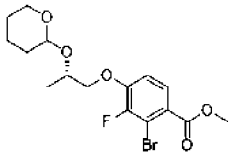
Стадия 1. Метил-2-бром-3-фтор-4-гидроксибензоат (N-XXVII-a)

При 0°C раствор 2-(метилсульфонил)этанола (59,7 г, 482,1 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии NaH (35,2 г, 876 ммоль, 60% в минеральном масле) в DMF (800 мл). Через 15 мин. раствор метил-2-бром-3,4-дифторбензоата (110 г, 438,2 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,17 (s, 1H), 2,00 (dd, *J*=8,68, 1,80 Гц, 1H), 7,03 (t, *J*=8,60 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат (N-XXVII)

При 0°C к перемешиваемому раствору метил-2-бром-3-фтор-4-гидроксибензоата (N-XXVII-a) (50 г, 201,6 ммоль) и 2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этанола (32,4 г, 221,7 ммоль) в THF (500 мл) добавляли по каплям трифенилфосфин (63,4 г, 241,9 ммоль), затем раствор DIAD (48,8 г, 241,9 моль) в THF (100 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток растирали в PE/EtOAc (95:5), исходный раствор концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc 9:1) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (q, J=1,4 Гц, 1H), 7,33 (t, J=8,5 Гц, 1H), 4,66 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,33 (d, J=2,2 Гц, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,43 (q, J=6,2 Гц, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,46 (t, J=9,0 Гц, 4H).

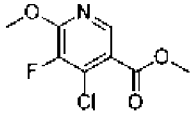
Синтез метил-2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензоата (N-XXVIII)



(N-XXVIII)

При 0°C к перемешиваемому раствору (2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-1-ола (N-XIII-b) (2,60 г, 16,25 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли порциями NaH (0,704 г, 17,6 ммоль, 60% в минеральном масле). Затем добавляли метил-2-бром-3,4-дифторбензоат (3,4 г, 13,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,27 г) в виде бежевого масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 408,2/410,2 $[M+NH_4]^+$, t_R=1,24 мин.

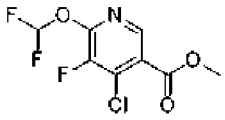
Синтез метил-4-хлор-5-фтор-6-метоксиникотината (N-XXIX)



(N-XXIX)

К перемешиваемому раствору 4-хлор-5,6-дифторникотиновой кислоты (200 мг, 1,033 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (0,551 мл, 10,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (143 мг) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 220,0 $[M+H]^+$, t_R=1,02 мин.

Синтез метил 4-хлор-6-(дифторметокси)-5-фторникотината (N-XXX)



(N-XXX)

Стадия 1. Метил-4-хлор-5,6-дифторникотинат (N-XXX-a)

При к. т. TMS-диазометан (11,37 мл, 22,7 ммоль, 2 М в Et_2O) медленно добавляли к раствору 4-хлор-5,6-дифторникотиновой кислоты (4,00 г, 20,7 ммоль) в MeOH (69 мл). В течение следующих 24 ч. добавляли еще TMS-диазометан (всего: 34,2 мл, 68,3 ммоль, 2 М в Et_2O) в виде 4 частей до тех пор, пока исходный материал не был полностью израсходован. Добавляли воду и органические растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,92 г) в виде светло-желтого масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 208,1 $[M+H]^+$, t_R=0,93 мин.

Стадия 2. Метил-4-хлор-5-фтор-6-гидроксиникотинат (N-XXX-b)

При 0°C к раствору метил-4-хлор-5,6-дифторникотината (N-XXX-a) (2,90 г, 11,3 ммоль) и 2-(метилсульфонил)этанола (1,55 г, 12,45 ммоль) в DMF (49 мл) добавляли NaH (1,36 г, 34 ммоль, 60% в минеральном масле) и перемешивание при этой температуре продолжали в течение 30 мин. Добавляли воду и pH доводили до примерно 5 с применением 1 н. HCl. Органические растворители удаляли при пониженном давлении. Добавляли еще воду и смесь фильтровали. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в

заголовке соединения (2,50 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 204,0 $[M-H]^-$, t_R=0,57 мин.

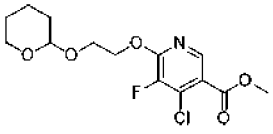
Стадия 3. 4-Хлор-6-(дифторметокси)-5-фторникотиновая кислота (N-XXX-c)

При 0°C к перемешиваемому раствору метил-4-хлор-5-фтор-6-гидроксиникотината (N-XXX-b) (350 мг) в ACN (6 мл) добавляли раствор KOH (1,82 г, 32,3 ммоль) в воде (6 мл), затем диэтил(бромдифторметил)фосфонат (0,58 мл, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. pH реакционной смеси доводили до 3 посредством добавления 2 н. HCl и органические растворители удаляли при пониженном давлении. Добавляли MeOH и твердые вещества удаляли посредством фильтрации. Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (170 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 240,1 $[M-H]^-$, t_R=0,66 мин.

Стадия 4. Метил-4-хлор-6-(дифторметокси)-5-фторникотинат (N-XXX)

К раствору 4-хлор-6-(дифторметокси)-5-фторникотиновой кислоты (N-XXX-c) (170 мг, 0,70 ммоль) в DCM (4,7 мл) добавляли тионилхлорид (0,077 мл, 1,06 ммоль), затем одну каплю DMF. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Добавляли еще тионилхлорид (0,205 мл, 2,8 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 15 мин. Затем добавляли MeOH (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и органические растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (102 мг). UPLC-MS 1: продукт, неспособный к ионизации, t_R=1,05 мин.

Синтез метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (N-XXXI)



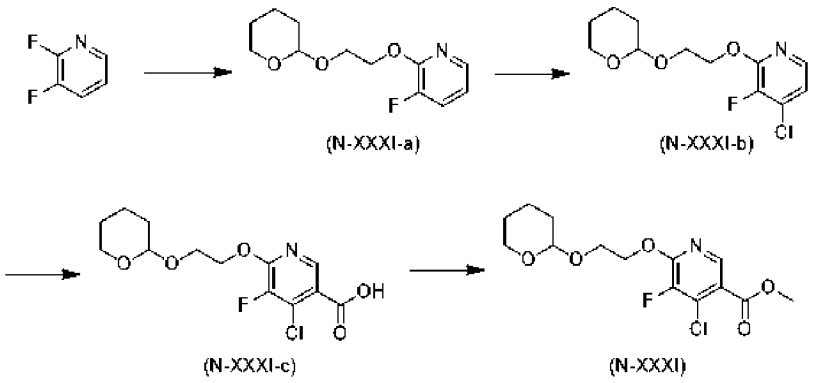
(N-XXXI)

При 0°C к перемешиваемому раствору 2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этан-1-ола (0,78 мл, 7,7 ммоль) в THF (10 мл) добавляли порциями NaH (0,31 г, 7,7 ммоль). Через 5 мин. добавляли метил-4-хлор-5,6-дифторникотинат (N-XXX-a) (1,60 г, 7,7 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. при 0°C. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,53 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 1H), 1,66-1,61 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 4H).

Альтернативный синтез метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (N-XXXI):

Схема реакции N-XXXI:



Стадия 1. 3-Фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин (N-XXXi-a)

В реактор загружали *t*-BuOK (7,80 кг, 69,51 моль) и THF (20 л), смесь охлаждали до -5-0°C. Добавляли по каплям 2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этан-1-ол (6,60 кг, 45,15 моль) в течение 1 ч. и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -5-0°C. Добавляли по каплям 2,3-дифторпиридин (4,0 кг, 34,76 моль). Смесь перемешивали в течение еще 30 мин., гасили водой (20 л) и экстрагировали этилацетатом (2×20 л). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 л), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/этилацетат 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (7,46 кг) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, *J*=5,0, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (ddd, *J*=10,3, 7,8, 1,6 Гц, 1H), 6,84 (ddd, *J*=8,0, 5,0, 3,2 Гц, 1H), 4,72 (t, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,64-4,53 (m, 2H), 4,16-4,04 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,58-3,46 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,67-1,47 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{12}H_{17}FNO_3$ $[M+H]^+$ 242,1187, найденное значение 242,1182.

Стадия 2. 4-Хлор-3-фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин (N-XXXI-b)

В реактор загружали соединение 3-фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-

пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин (N-XXXi-a) (3,60 кг, 14,92 моль) и THF (18 л). Раствор охлаждали до -78 °C. Добавляли по каплям *n*-BuLi (7,79 л, 19,40 моль, 2,5 M в гексанах) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при -78°C. C_2Cl_6 (4,59 кг, 19,40 моль) добавляли при -78°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин., гасили посредством добавления воды (18 л), перемешивали в течение еще 2 ч. и экстрагировали этилацетатом (2×18 л). Органическую фазу промывали солевым раствором (18 л), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/этилацетат 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,74 кг) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (dd, *J*=5,5, 1,0 Гц, 1H), 6,91 (dd, *J*=5,4, 4,4 Гц, 1H), 4,72 (t, *J*=3,6 Гц, 1H), 4,58 (dt, *J*=6,0, 3,7 Гц, 2H), 4,08 (ddd, *J*=11,5, 5,6, 3,9 Гц, 1H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,52 (ddd, *J*=10,6, 6,0, 4,2 Гц, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{12}H_{15}ClFNNaO_3$ $[M+Na]^+$ 298,0617, найденное значение 298,0657.

Стадия 3. 4-Хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновая кислота (N-XXXI-c)

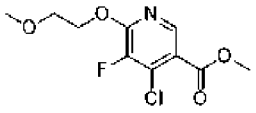
В реактор загружали диизопропиламин (1,91 кг, 18,88 моль) и THF (20 л). Добавляли по каплям *n*-BuLi (7,56 л, 18,88 моль, 2,5 M в гексанах) при -78°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин. и добавляли по каплям 4-хлор-3-фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин (N-XXXI-b) (4,00 кг, 14,51 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 . и выливали в сухой лед (12,8 кг). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (16 л) и смесь экстрагировали с помощью MTBE (20 л). Органическую фазу промывали солевым раствором (4 л), затем объединенные водные фазы добавляли к смеси этилацетата (40 л) и раствора лимонной кислоты (3,77 кг лимонной кислоты, растворенной в 22 л воды). Смесь перемешивали в течение 30 мин. и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 л). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (16 л), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,68 кг) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 8,02 (brs, 1H), 4,77 (t, *J*=3,4 Гц, 1H), 4,68 (ddd, *J*=5,9, 4,0, 1,8 Гц, 2H), 4,11 (ddd, *J*=11,6, 5,4, 4,0 Гц, 1H), 3,97-3,84 (m, 2H), 3,62-3,53 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд

рассч. для $C_{13}H_{14}ClFNO_5$ $[M-H]^-$ 318,0550, найденное значение 318,0482.

Стадия 4. 4-Хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат (N-XXXI)

К раствору 4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновой кислоты (N-XXXI-c) (4,00 кг, 12,5 моль) в DMF (20 л) добавляли K_2CO_3 (4,32 кг, 31,3 моль) и MeI (2,67 кг, 18,8 моль). Смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Добавляли MTBE (40 л) и воду (40 л). Смесь перемешивали в течение 10 мин. и фазы разделяли. Органическую фазу дважды промывали водой (40 л), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством суспендирования с *н*-гептаном (4 л) с получением указанного в заголовке соединения (3,37 кг) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 4,64 (t, *J*=2,9, 1H), 4,63-4,52 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 4H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{14}H_{18}ClFNO_5$ $[M+H]^+$ 334,0852, найденное значение 334,0823.

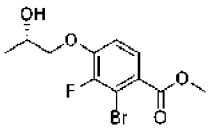
Синтез метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотината (N-XXXII)



(N-XXXII)

При 0°C к перемешиваемому раствору метил-4-хлор-5-фтор-6-гидроксиникотината (N-XXX-b) (2,0 г, 9,7 ммоль), 2-метоксиэтан-1-ола (815 мг, 1,07 ммоль) и трифенилфосфина (3,31 г, 12,7 ммоль) в THF (40 мл) добавляли DEAD (2,54 г, 14,598 ммоль) и перемешивание продолжали при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 10% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (3,0 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,50 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,56-4,54 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H). (UPLC-MS масса/заряд 264,3 $[M+H]^+$.

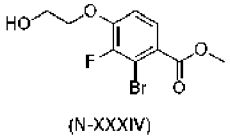
Синтез метил-(S)-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)бензоата (N-XXXIII)



(N-XXXIII)

К раствору метил-2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензоата (N-XXVIII) (8,0 г, 20,45 ммоль) в EtOH (124 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (10,28 г, 40,9 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 5 до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (5,50 г). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,31 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,99 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,07-3,93 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,15 (d, J=5-0 Гц, 3H).

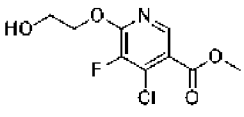
Синтез метил-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензоата (N-XXXIV)



(N-XXXIV)

Раствор метил-2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (N-XXVII) (1,00 г, 2,65 ммоль) в HCl (6,63 мл, 26,5 ммоль, 4 М в диоксане) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 84% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (694 мг) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,32 (t, J=8,5 Гц, 1H), 4,97 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,18 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (q, J=5,1 Гц, 2H).

Синтез метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотината (N-XXXV)

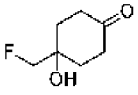


(N-XXXV)

В атмосфере Ar к раствору метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (N-XXXI) (7,65 г, 22,9 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (11,52 г, 45,8 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 76% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (4,91 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,94 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (q, J=5,3 Гц, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 250,3 $[M-H]^-$, t_R=0,77 мин.

Промежуточные соединения для восстановительного аминирования с первичными аминами:

Синтез 4-(фторметил)-4-гидроксициклогексан-1-она (S-I)



(S-I)

Стадия 1. 8-(Фторметил)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ол (S-I-a)

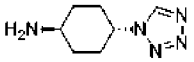
К перемешиваемому раствору 1,7,10-триоксадиспиро[2.2.4^6.2^3]додекана (CAS 83365-44-0) (5,00 г, 29,40 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли TBAF (294 мл, 294 ммоль, 1 M в THF) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,00 г), которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 4,59 (s, 1H), 4,12 (d, J=48 Гц, 2H), 3,84 (s, 4H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 6H).

Стадия 2. 4-(Фторметил)-4-гидроксициклогексан-1-он (S-I)

При к. т. к перемешиваемому раствору 8-(фторметил)-1,4-

диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (S-I-a.) (3,00 г, 15,78 ммоль) в ацетоне/H_2O (2:1, 18 мл) добавляли p-TsOH (0,815 г, 4,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в EtOAc. Органический слой промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 5,05 (s, 1H), 4,25 (d, J=47,8 Гц, 2H), 2,61-2,49 (m, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H).

Синтез транс-4-(1H-тетразол-1-ил)циклогексанамина (S-II)



(S-II)

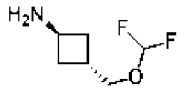
Стадия 1. Бензил(транс-4-(1H-тетразол-1-ил)циклогексил)карбамат (S-II-a)

В атмосфере азота суспензию бензил(транс-4-аминоциклогексил)карбамата (1500 мг, 5,27 ммоль), триэтилортоформиата (25 мл, 5,27 ммоль), Et3N (0,77 мл, 5,53 ммоль) и уксусной кислоты (1,96 мл, 34,2 ммоль) перемешивали в течение 45 мин. при 100°C. Добавляли по каплям азид натрия (1,54 г, 23,7 ммоль) при 50°C и перемешивание при 100°C продолжали в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации с последующим растиранием в Et_2O/пентане (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1050 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 302,3 $[M+H]^+$, t_R=0,82 мин.

Стадия 2. Транс-4-(1H-тетразол-1-ил)циклогексанамин (S-II)

При к. т. к раствору бензил(транс-4-(1H-тетразол-1-ил)циклогексил)карбамата (S-II-a) (1 г, 3,32 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли палладий (0,1 г, 10% на активированном углероде). Колбу вакуумировали и продували водородом. Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта (540 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 168,1 $[M+H]^+$, t_R=0,18 мин.

Синтез транс-3-((дифторметокси)метил)циклобутанамина (S-III)



(S-III)

Стадия 1. трет-Бутил-(транс-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамат (S-III-a)

При к. т. к перемешиваемому раствору транс-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутанкарбоновой кислоты (500 мг, 2,32 ммоль) в THF (10 мл) добавляли боран-метилсульфидный комплекс (1,16 мл, 2,323 ммоль, 2 М в THF) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере Ar. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl, затем экстрагировали с помощью TBME. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (460 мг) в виде бесцветного порошка. MS: масса/заряд 202,2.

Стадия 2. трет-Бутил-(транс-3-((дифторметокси)метил)циклобутил)карбамат (S-III-b)

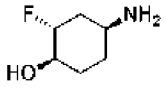
При к. т. к суспензии трет-бутил-(транс-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамата (S-III-a) (100 мг, 0,497 ммоль) и CuI (47,3 мг, 0,248 ммоль) в ACN (2,5 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (0,077 мл, 0,745 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,21 (t, J=74,8 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,31-4,10 (m, 1H), 3,87 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,61-2,36 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 2H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Стадия 3. Транс-3-((дифторметокси)метил)циклобутанамин (S-III)

При к. т. к раствору трет-бутил-(транс-3-((дифторметокси)метил)циклобутил)карбамата (S-III-b) (165 мг, 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли HCl (2,5 мл, 9,85 ммоль, 4 М в диоксане) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью TBME. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4

и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (25 мг).

Синтез (1R,2R,4S)-4-амино-2-фторциклогексанола (S-IV)



(S-IV)

Стадия 1. Бензил-(1S,3S,6R)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-илкарбамат (S-IV-a1) и бензил-(1R,3R,6S)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-илкарбамат (S-IV-a2)

Рацемат бензил-(1S*,3S*,6R*)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-илкарбамата (13,84 г) (Tetrahedron 2005, *61*, 1207) подвергали хиральному разделению (ChiralPak AY, 50 × 250 мм внутр. диам., 10 мкм. гексан/IPA 80:20, 35°C, скорость потока: 30 мл/мин.) с получением двух энантиомеров бензил-(1S,3S,6R)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-илкарбамата (S-IV-a1) и бензил-(1R,3R,6S)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-илкарбамата (S-IV-a2) с энантиомерным избытком >99% соответственно.

Бензил-(1S,3S,6R)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-илкарбамат (S-IV-a1) (6,03 г): Хиральная SFC: (Chiralpak AY-H 150×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, гексан/IPA 7:3, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=5,88 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 248,1[M+H]$^+$, t_R=0,90 мин.

Бензил-(1R,3R,6S)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-илкарбамат (S-IV-a2) (6,20 г): Хиральная SFC: (Chiralpak AY-H 150×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, гексан/IPA 7:3, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=9,08 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 248,1[M+H]$^+$, t_R=0,90 мин.

Стадия 2. Бензил-((1S,3R,4R)-3-фтор-4-гидроксициклогексил)карбамат (S-IV-b)

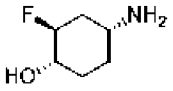
При к. т. к бензил-(1S,3S,6R)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-илкарбамату (S-IV-a1) (500 мг, 2,0 ммоль) добавляли тригидрофторид триэтиламина (1,65 мл, 10,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством SFC с получением указанного в заголовке соединения (364 мг) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 268,3 [M+H]$^+$, t_R=0,82 мин.

Стадия 3. (1R,2R,4S)-4-амино-2-фторциклогексанол (S-IV)

При к. т. к раствору бензил-((1S,3R,4R)-3-фтор-4-гидроксициклогексил)карбамата (S-IV-b1) (360 мг, 1,35 ммоль) в

EtOH (19 мл) добавляли палладий (71,7 мг, 0,07 ммоль, 10% на активированном углероде). Колбу вакуумировали и продували водородом. Смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Твердые вещества отфильтровывали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOH. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением необходимого продукта (190 мг). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 4,96 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,68-4,48 (m, 1H), 3,53 (br s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 1,93-1,52 (m, 6H), 1,48-1,35 (m, 2H).

Синтез (1S,2S,4R)-4-амино-2-фторциклогексанола (S-V)

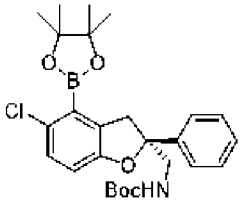


(S-V)

Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным таковому для (1R,2R,4S)-4-амино-2-фторциклогексанола (S-IV), из бензил-(1R,3R,6S)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-3-илкарбамата (S-IV-a2), ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 5,09-4,90 (m, 1H), 4,67-4,49 (m, 1H), 3,70-3,48 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 1,77-1,52 (m, 5H), 1,48-1,30 (m, 2H).

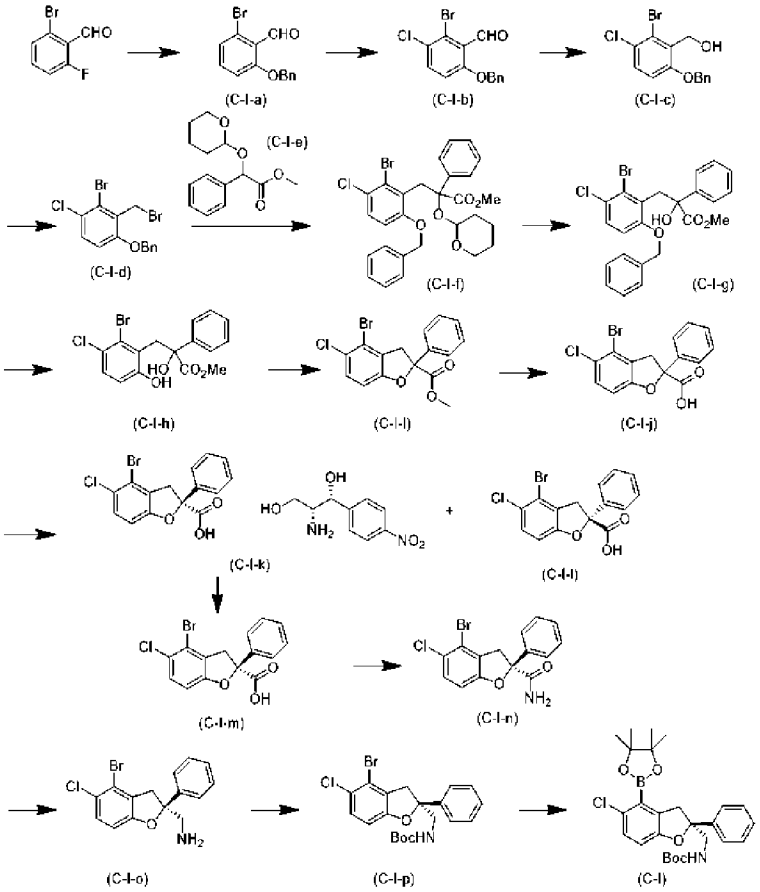
Промежуточные соединения для реакций кросс-сочетания Сузуки:

Синтез трет-бутил-(S)-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-I):



(C-I)

Схема реакции C-I:



Стадия 1. 2-(Бензилокси)-6-бромбензальдегид (C-I-a)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 2-бром-6-фторбензальдегида (CAS 360575-28-6) (1500 г, 7,39 моль) в DMF (11,25 л), бензилового спирта (1042 г, 9,64 моль) и Cs_2CO_3 (4840 г, 14,81 моль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. с помощью водяной бани и разбавляли водой. Раствор экстрагировали с помощью EtOAc и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc 40:1) с получением указанного в заголовке соединения (2150 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,31 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28, (m, 3H), 5,25 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 291,2/293,1 $[M+H]^+$

Стадия 2. 6-(Бензилокси)-2-бром-3-хлорбензальдегид (C-I-b)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 2-(бензилокси)-6-бромбензальдегида (C-I-a) (1004 г, 3,45 моль) в ACN (10 л), p-TsOH (658 г, 3,46 моль) и N-хлорсукцинимида (598 г, 4,5

моль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления воды/льда. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Осадок на фильтре промывали водой и PE с получением необходимого продукта (1786 г) в виде светло-желтого масла. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,24 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,23 (m, 6H), 5,26 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 325,0 $[M+H]^+$

Стадия 3. (6-(Бензилокси)-2-бром-3-хлорфенил)метанол (C-I-c)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор 6-(бензилокси)-2-бром-3-хлорбензальдегида (C-I-b) (893 г, 2,74 моль) в THF (8 л). $NaBH_4$ (105 г, 2,78 моль) добавляли несколькими партиями при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Данную реакцию повторяли один раз. Затем реакционную смесь гасили посредством добавления ацетона. Раствор разбавляли водой. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью EtOAc и органические слои объединяли. Смесь промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (1496 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,50 (dd, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,94-4,86 (m, 1H), 4,67 (d, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 324,7 $[M-H]^-$

Стадия 4. 1-(Бензилокси)-3-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензол (C-I-d)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор [6-(бензилокси)-2-бром-3-хлорфенил]метанола (C-I-c) (1469 г, 4,48 моль) в DCM (12 л) и тетрабромметан (2217 г, 6,69 моль). Затем добавляли по каплям раствор трифенилфосфина (1770 г, 6,75 моль) в DCM (3 л) с перемешиванием при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc 10:1) с получением необходимого продукта (1201 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,59 (d, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,77 (s, 2H).

Стадия 5. Метил-3-(6-(бензилокси)-2-бром-3-хлорфенил)-2-фенил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноат (C-I-f)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор (C-I-e) (CAS 33973-12-5, полученный из метилманделата и дигидропирана в соответствии с Du, Wu; Hagmann, William K.; He, Shuwen; Lai, Zhong; Shah, Shrenik K.; Truong, Quang T. PCT Int. Appl. (2010), WO 2010083136 A1) (774 г, 3,09 моль) в THF (9 л). При -78°C добавляли по каплям LDA (1934 мл, 2 M в THF) и полученную в результате реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1,5 ч. При -78°C добавляли по каплям раствор 1-(бензилокси)-3-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензола (C-I-d) (1201 г, 3,08 моль) в THF (3 л). Реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. и перемешивание продолжали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь затем гасили посредством добавления водного раствора NH_4Cl при -10°C. Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1870 г) в виде коричневого масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 557,2/559,2 $[M-H]^-$.

Стадия 6. Метил-3-(6-(бензилокси)-2-бром-3-хлорфенил)-2-гидрокси-2-фенилпропаноат (C-I-g)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор метил-3-(6-(бензилокси)-2-бром-3-хлорфенил)-2-фенил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропаноата (C-I-f) (935 г, 1,67 моль) в ACN (9 л). За этим при к. т следовало добавление по каплям хлорида водорода (6 л, 2 н.). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и осадок на фильтре промывали водой и PE/EtOAc (8:1) с получением указанного в заголовке соединения (1100 г) в виде светло-желтого порошка. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52-7,18 (m, 11H), 6,95 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,07-4,84 (m, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,46 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 475,1 $[M+H]^+$.

Стадия 7. Метил-3-(2-бром-3-хлор-6-гидроксифенил)-2-гидрокси-2-фенилпропаноат (C-I-h)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор метил-3-[6-(бензилокси)-2-бром-3-хлорфенил]-2-гидрокси-2-

фенилпропаноата (C-I-g) (100 г, 210,2 ммоль) в MeOH/THF (5:1) (2 л) и Ni Ренея (30 г). Колбу вакуумировали и три раза продували азотом с последующим продуванием водородом. Смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Эту реакцию повторяли десять раз. Твердые вещества отфильтровывали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением необходимого продукта (930 г) в виде желтого масла. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56-7,45 (m, 2H), 7,37-7,19 (m, 4H), 6,77 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,67-3,48 (m, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 383,1/385,1 $[M-H]^-$.

Стадия 8. Метил-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-I-i)

В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, продуваемую и поддерживаемую инертной атмосферой азота, помещали раствор метил-3-(2-бром-3-хлор-6-гидроксифенил)-2-гидрокси-2-фенилпропаноата (C-I-h) (930 г, 2,41 моль) в THF (9 л) и трифенилфосфина (761 г, 2,90 моль). Затем при 0°C добавляли по каплям DIAD (587 г, 2,91моль). Перемешивание реакционного раствора продолжали в течение 3 ч. при к. т. Раствор разбавляли с помощью EtOAc и промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc, градиент от 0% до 5% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (582 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H-ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,55-7,58 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 3H), 7,25-7,37 (m, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 4,18-4,23 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53-3,59 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 365,1/367,0 $[M-H]^-$.

Стадия 9. 4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (C-I-j)

При к. т. к раствору метил-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-I-i) (520 г, 1,414 моль) в MeOH/THF (1:1, 6 л) добавляли NaOH (3,5 л, 2 н.). Прозрачный раствор перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный осадок разделяли между DCM (4 л) и водой (2 л). Водную фазу доводили до pH 2 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (474 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H-ЯМР

(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61-7,49 (m, 2H), 7,49-7,31 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,55 (d, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 351,0/353,0 $[M-H]^-$, t_R=1,09 мин.

Стадия 10. (1*R*,2*R*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол(*S*)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-I-k) и (*R*)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуранкарбоновая кислота (C-I-l)

4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (C-I-j) (470 г, 1,33 моль) и (1*R*,2*R*)-(-)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол (Aldrich Nr: A7,070-4) (282 г, 1,33 моль) суспендировали в MeOH (5,310 л) и нагревали до 80°C. Через 30 мин. прозрачному раствору обеспечивали медленное охлаждение до к. т. Полученную в результате белую суспензию перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали исходным раствором (500 мл) и высушивали in vacuo при 30°C с получением соли (1*R*,2*R*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол(S)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-I-k) (340 г) с энантиомерным избытком >99%. UPLC-MS 1: масса/заряд 351,0/353,0 $[M-H]^-$, t_R=1,10 мин. и 213,1 $[M+H]^+$, t_R=0,33 мин. Хиральная HPLC: (Chiralpak AD-H, гептан/EtOH/MeOH 90/6/4+0,05% TFA, скорость потока 1 мл/мин.) t_R=13,00 мин. Противоположный энантиомер (*R*)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (C-I-l) оставался в исходном растворе. Хиральная HPLC: (Chiralpak AD-H, гептан/EtOH/MeOH 90/6/4+0,05% TFA, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=10,03 мин.

Стадия 11. (*S*)-4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (C-I-m)

(1*R*,2*R*)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол(*S*)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-I-k) (340 г, 601 ммоль) суспендировали в EtOAc (4,5 л) и затем перемешивали при к. т. Добавляли 2 н. HCl (750 мл) и воду. Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (202 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 351,1/353,1 $[M-H]^-$, t_R =1,10 мин. Абсолютную конфигурацию (S) определяли посредством рентгеноструктурного анализа.

Стадия 12. (S)-4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид (C-I-n)

Раствор (*S*)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-

карбоновой кислоты (C-I-m) (180 г, 499 ммоль) в DCM (2 л) охлаждали до 0°C. Желтый прозрачный раствор обрабатывали с помощью DMF (1 мл). Через капельную воронку добавляли оксалилхлорид (56,2 мл, 655 ммоль) в течение периода времени 10 мин. Полученной смеси обеспечивали нагревание до к. т. и ее перемешивали в течение еще 4,5 ч. при к. т. Затем при 0°C данный раствор добавляли к 25% водному раствору аммиака через капельную воронку в течение 45 мин. Полученной в результате молочно-белой реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. с перемешиванием. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водой и высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (168 г). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,48-7,28 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,42 (d, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 352,0/353,9 $[M+H]^+$, t_R =1,15 мин.

Стадия 13. (*S*)-(4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-I-o)

(*S*)-4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид (C-I-n) (163 г, 462 ммоль) растворяли в THF (2,6 л) при к. т. Через капельную воронку добавляли комплекс боран-диметилсульфид (925 мл, 1849 ммоль, 2 М в THF) при к. т. в течение 45 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 60 мин. и затем медленно нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционной смеси обеспечивали охлаждение до к. т. и ее перемешивали в течение ночи. Добавляли по каплям MeOH с охлаждением в течение 60 мин. и перемешивание при к. т. продолжали в течение еще 45 мин. Затем добавляли по каплям 1 н. HCl с последующим перемешиванием при к. т. в течение еще 3,5 ч. Наконец, осторожно добавляли 1 н. NaOH, затем насыщ. раствор $NaHCO_3$. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водой и высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (154 г). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52-7,19 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,96 (s, 2H), 1,65 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 338,0/340,0 $[M+H]^+$, t_R =0,83 мин.

Стадия 14. (S)-трет-Бутил-((4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-I-p)

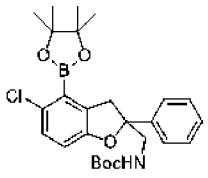
(*S*)-(4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-

ил)метанамин (C-I-o) (133 г, 255 ммоль) растворяли в DCM (1,2 л). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли раствор Boc_2O (58,5 г, 268 ммоль) в DCM (200 мл) через капельную воронку в течение 25 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение еще 3 ч. перед тем, как ее концентрировали до приблизительно 300 мл и разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой экстрагировали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (113 г) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49-7,26 (m, 6H), 7,12 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,58-3,31 (m, 2H), 3,23 (d, 1H), 1,27 (s, 9H). UPLC-MS 1: масса/заряд 436,0/438,2 $[M-H]^-$, t_R =1,45 мин.

Стадия 15. (*S*)-трет-Бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-I)

(*S*)-трет-Бутил-((4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-I-p) (29 г, 66 ммоль), бис(пинаколато)дибор (25 г, 99 ммоль) и KOAc (19,5 г, 198 ммоль) растворяли в толуоле (116 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь нагревали при 80°C перед тем, как добавляли $PdCl_2(dppf)*CH_2Cl_2$ (5,4 г, 6,6 ммоль), и нагревание при 110°C продолжали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали над Hyflo и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (25,1 г). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,42-7,31 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,90 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,66 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,61-3,30 (m, 2H), 3,18 (d, J=16,4 Гц, 1H), 1,30-1,24 (m, 21H). UPLC-MS 1: масса/заряд 486,2 $[M+H]^+$, t_R =1,49 мин.

Синтез трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-II):



(C-II)

Указанное в заголовке рацемическое соединение получали способом, аналогичным таковому для трет-бутил-(S)-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-I) без разделения энантиомеров. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,44-7,37 (m, 4H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,70 (d, J=16,5 Гц, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,22 (d, J=16,9 Гц, 1H), 1,34-1,28 (m, 21H). UPLC-MS 1: масса/заряд 486,2 $[M+H]^+$, t_R =1,52 мин.

Синтез трет-бутил-((5-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-III):

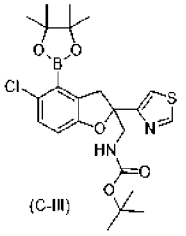
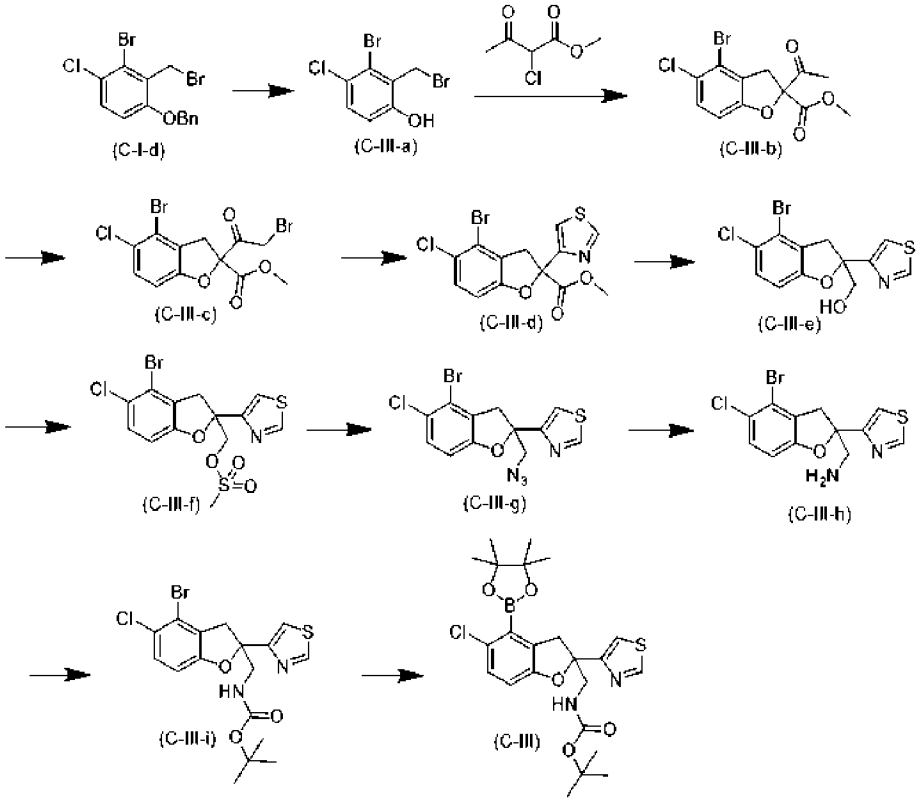


Схема реакции C-III:



Стадия 1. 3-Бром-2-(бромметил)-4-хлорфенол (C-III-a)

При -78°C к перемешиваемому раствору 1-(бензилокси)-3-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензола (C-I-d) (20 г, 51,2 ммоль) в DCM (200 мл) в атмосфере Ar добавляли BBr_3 (56,3 мл, 56,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при -78°C.

Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (20 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (14,64 г) в виде коричневого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,75 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,77 (s, 2H).

Стадия 2. Метил-2-ацетил-4-бром-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-III-b)

При к. т. к перемешиваемому раствору 3-бром-2-(бромметил)-4-хлорфенола (C-III-a) (10 г, 33,3 ммоль) в ACN (100 мл) в атмосфере Ar добавляли метиловый сложный эфир 2-хлорацетоуксусной кислоты (4,06 мл, 33,3 ммоль) и TEA (9,74 мл, 70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (8,26 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: t_R=1,17 мин.

Стадия 3. Метил-4-бром-2-(2-бромацетил)-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат

(C-III-c)

При к. т. к раствору метил-2-ацетил-4-бром-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-III-b) (8,26 г, 24,76 ммоль) в $CHCl_3$ (75 мл) добавляли Br_2 (1,403 мл, 27,2 ммоль) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. перед тем, как ее разбавляли насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (9,26 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: t_R=1,21.

Стадия 4. Метил-4-бром-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-III-d)

В атмосфере Ar к раствору метил-4-бром-2-(2-бромацетил)-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-III-c) (9,26 г, 22,45 ммоль) и формамида (1,790 мл, 44,9 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли пентасульфид фосфора (1,846 г, 8,31 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали в течение 60 мин. при 100°C. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 80% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (6,98 г) в виде желтого порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 375,9 $[M+H]^+$, t_R=1,14 мин.

Стадия 5. (4-Бром-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-III-e)

При 0°C к перемешиваемому раствору метил-4-бром-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-III-d) (6,98 г, 18,6 ммоль) в смеси THF (70 мл) и MeOH (3,0 мл, 74,5 ммоль) добавляли порциями $LiBH_4$ (0,812 г, 37,3 ммоль) в атмосфере Ar. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 85% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (6,08 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 348,0 $[M+H]^+$, t_R=1,01 мин.

Стадия 6. (4-Бром-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил метансульфонат (C-III-f)

При 0°C к перемешиваемому раствору (4-бром-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-III-e) (2,40 г, 6,92 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли порциями метансульфоновый ангидрид (2,412 г, 13,85 ммоль) и TEA (4,83 мл, 34,6 ммоль) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 93% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2,85 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 426,0 $[M+H]^+$, t_R=1,12 мин.

Стадия 7. 4-(2-(Азидометил)-4-бром-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-ил)тиазол (C-III-g)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (4-бром-5-хлор-2-

(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилметансульфоната (C-III-f) (2,85 г, 6,71 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли азид натрия (2,181 г, 33,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. при 130°C. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,90 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 373,1 $[M+H]^+$, t_R=1,28 мин.

Стадия 8. (4-Бром-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-III-h)

При 0°C к перемешиваемому раствору 4-(2-(азидометил)-4-бром-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-2-ил)тиазола (C-III-g) (1,9 г, 5,11 ммоль) в смеси THF (40 мл) и MeOH (4,1 мл, 102 ммоль) в атмосфере Ar добавляли порциями $NaBH_4$ (1,934 г, 51,1 ммоль). Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 16 ч. при 70°C. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 347,0 $[M+H]^+$, t_R=0,66 мин.

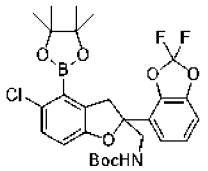
Стадия 9. трет-Бутил-((4-бром-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-III-i)

При к. т. к перемешиваемому раствору (4-бром-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-III-h) (1,3 г, 3,76 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли Boc-ангидрид (0,961 мл, 4,14 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 70% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 447,1 $[M+H]^+$, t_R=1,29 мин.

Стадия 10. трет-Бутил-((5-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-III)

Дезоксигенированную суспензию трет-бутил-((4-бром-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-III-i) (1,36 г, 3,05 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,55 г, 6,1 ммоль), KOAc (0,898 г, 9,15 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,249 г, 0,305 ммоль) в DMSO (400 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 70% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 493,3 $[M+H]^+$, t_R=1,37 мин.

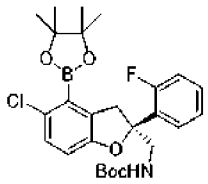
Синтез трет-бутил-((5-хлор-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-IV):



(C-IV)

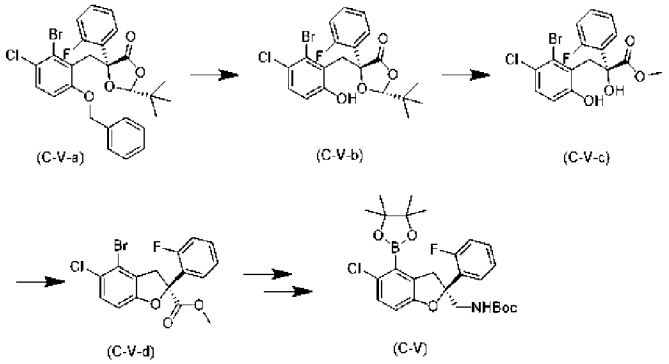
Указанное в заголовке рацемическое соединение получали способом, аналогичным таковому для трет-бутил-(S)-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII), из 2-бром-3-хлор-6-гидроксибензальдегида (C-VI-a) и 2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)ацетонитрила (синтезированного следующим образом: восстановление 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-карбальдегида до соответствующего спирта с последующим образованием бензилхлорида и преобразованием в соответствующий нитрил) без разделения энантиомеров. UPLC-MS 1: масса/заряд 610,4 $[M+формиат]^-$, t_R =1,56 мин.

Синтез трет-бутил-(S)-((5-хлор-2-(2-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-V):



(C-V)

Схема реакции C-V:



(C-V-a) (C-V-b) (C-V-c) (C-V-d) (C-V)

(2R,5R)-5-(6-(бензилокси)-2-бром-3-хлорбензил)-2-(трет-бутил)-5-(2-фторфенил)-1,3-диоксолан-4-он (C-V-a) синтезировали по аналогии с C-XVII-c (синтез промежуточного соединения C-XVII на стадии 3) из 1-(бензилокси)-3-бром-2-(бромметил)-4-хлорбензола (C-I-d) и (2R,5R)-2-(трет-бутил)-5-(2-фторфенил)-1,3-диоксолан-4-она с применением LDA вместо NaH в качестве основания.

Стадия 1. (2R,5R)-5-(2-Бром-3-хлор-6-гидроксибензил)-2-(трет-бутил)-5-(2-фторфенил)-1,3-диоксолан-4-он (C-V-b)

К раствору (2R,5R)-5-(6-(бензилокси)-2-бром-3-хлорбензил)-2-(трет-бутил)-5-(2-фторфенил)-1,3-диоксолан-4-она (C-V-a) (15,49 г, 28,3 ммоль) в MeOH (225 мл) и THF (45 мл) добавляли Ra-Ni (2,66 г, 31,1 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 43 ч. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (11,47 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 455,0/457,0 $[M-H]^-$, t_R =1,37 мин.

Стадия 2. Метил-(R)-3-(2-бром-3-хлор-6-гидроксифенил)-2-(2-фторфенил)-2-гидроксипропаноат (C-V-c)

При 0°C к раствору (2R,5R)-5-(2-бром-3-хлор-6-гидроксибензил)-2-(трет-бутил)-5-(2-фторфенил)-1,3-диоксолан-4-она (C-V-b) (11,4 г, 24,9 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли метоксид натрия (5,70 мл, 24,9 ммоль, 25% в MeOH) и перемешивание при данной температуре продолжали в течение 2 ч. Добавляли насыщ. раствор NH_4Cl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4, и концентрировали, и остаток очищали посредством флеш-хроматографии

(диоксид кремния, гексан/EtOAc 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (9,06 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 401,0/402,9 $[M-H]^-$, t_R =1,14 мин.

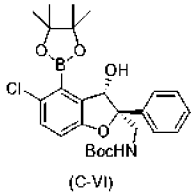
Стадия 3. Метил-(S)-4-бром-5-хлор-2-(2-фторфенил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-V-d)

При 0°C к раствору метил-(R)-3-(2-бром-3-хлор-6-гидроксифенил)-2-(2-фторфенил)-2-гидроксипропаноата (C-V-c) (9,06 г, 22,4 ммоль) в THF (215 мл) добавляли PPh_3 (7,06 г, 26,9 ммоль), затем DIAD (5,23 мл, 26,9 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 95:5) с получением указанного в заголовке соединения (7,76 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 383,0/385,0 $[M-H]^-$, t_R =1,37 мин.

(S)-((5-Хлор-2-(2-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-V):

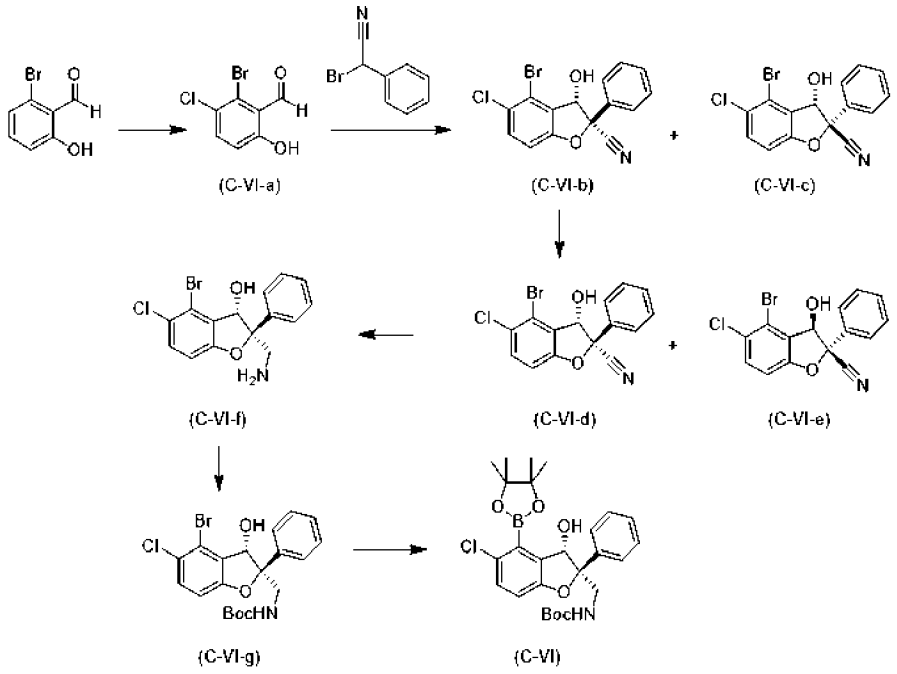
Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил-(S)-4-бром-5-хлор-2-(2-фторфенил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-V-d) в соответствии с процедурами, описанными для синтеза промежуточного соединения C-XXV. Боронат синтезировали на конечной стадии, как описано для промежуточного соединения C-I. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,70 (d, J=17,1 Гц, 1H), 3,60 (dd, J=14,3, 6,3 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=14,5, 6,5 Гц, 1H), 3,28 (d, J=17,3 Гц, 1H), 1,34-1,19 (m, 12H), 1,15 (s, 9H). UPLC-MS 1: масса/заряд 504,2 $[M+H]^+$, t_R =1,52 мин.

Синтез трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-VI):



(C-VI)

Схема реакции C-VI:



Стадия 1. 2-Бром-3-хлор-6-гидроксибензальдегид (C-VI-a)

При 0°C к раствору 2-бром-6-гидроксибензальдегида (CAS 22532-61-2) (100 г, 0,5 моль) в ACN (500 мл) добавляли сульфурилхлорид (101,2 г, 0,75 моль) и перемешивание при 0°C продолжали в течение ночи. Твердые вещества собирали посредством фильтрации, промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и высушивали при HV с получением указанного в заголовке соединения (200 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 232,9/234,9 $[M-H]^-$. t_R=1,09 мин.

Стадия 2. (*2S**,3*S**)-4-Бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-VI-b) и (*2R**,3*S**)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-VI-c)

При к. т. к перемешиваемому раствору 2-бром-3-хлор-6-гидроксибензальдегида (C-VI-a) (7,5 г, 31,9 ммоль) и 2-бром-2-фенилацетонитрила (CAS 5798-79-8) (6,24 г, 31,9 ммоль) в DCM (159 мл) добавляли DIPEA (8,34 мл, 47,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней с получением коричневого раствора. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды, экстрагировали дважды с помощью DCM, и объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Цис- и транс-конфигурированные рацемические диастереоизомеры (*2S**,3*S**)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-VI-b) (6,4 г) и (*2R**,3*S**)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-VI-c) (1,1 г) разделяли посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния,

циклогексан/EtOAc; градиент от 0% до 20% EtOAc).

(*2S**,3*S**)-4-Бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-VI-b): ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,40 (m, 6H), 7,24 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 5,27 (d, *J*=7,7 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 348,0/350,0 $[M-H]^-$. t_R=1,14 мин.

(*2R**,3*S**)-4-Бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-VI-c):

^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,69 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,65-7,44 (m, 5H), 7,29 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,46 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 5,50 (d, *J*=8,5 Гц, 1H);. UPLC-MS 1: масса/заряд 348,0/350,0 $[M-H]^-$, t_R=1,14 мин.

Стадия 3. (2*S*,3*S*)-4-Бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-VI-d) и (2*R*,3*R*)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-VI-e)

Рацемат (*2S**,3*S**)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-VI-b) (21,9 г) разделяли посредством хиральной SFC (Sepiatec Prep SFC 100 & Jasco Prep SFC, колонка: Chiralpak OJ-H 5 мкм, 250×30 мм, 40°C, 3 мл/введение, 170 введений, CO_2/IPA 9:1, скорость потока: 80 мл/мин., время цикла: 15 мин.) с получением (2*S*,3*S*)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-VI-d) (9,35 г) и (2*R*,3*R*)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-VI-e) (9,30 г) с энантиомерным избытком >98% соответственно.

(2*S*,3*S*)-4-Бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-VI-d):

Хиральная SFC: (Chiralpak OJ-H 5 мкм, 100×4,6 мм, CO_2/IPA 8:2, скорость потока: 3 мл/мин.) t_R=2,38 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 394,1/396,1 $[M+формиат]^-$, t_R=1,14 мин.

(2*R*,3*R*)-4-Бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-VI-e):

Хиральная SFC: (Chiralpak OJ-H 5 мкм, 100×4,6 мм, CO_2/IPA 8:2, скорость потока: 3 мл/мин.) t_R=1,82 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 394,1/396,1 $[M+формиат]^-$, t_R=1,14 мин.

Абсолютную конфигурацию (2R,3R) данного промежуточного соединения подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа (2R,3R)-2-(аминометил)-5-хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-3-ола, который синтезировали из (2*R*,3*R*)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-VI-e) посредством

восстановления нитрила до амина (с применением условий реакции, аналогичных показанным на стадии 4 ниже) с последующим кросс-сочетанием Сузуки с фенилбороновой кислотой.

Стадия 4. (2*S*,3*S*)-2-(Аминометил)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ол (C-VI-f)

К перемешиваемому раствору (2*S*,3*S*)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-VI-d) (2 г, 5,70 ммоль) в THF (38 мл) добавляли боран-метилсульфидный комплекс (14,26 мл, 28,5 ммоль, 2 М в THF) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т., реакционную смесь гасили посредством осторожного добавления MeOH, затем 1 н. HCl. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. UPLC-MS 1: масса/заряд 354,1/356,1 $[M+H]^+$. t_R=0,72 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-(((2*S*,3*S*)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-VI-g)

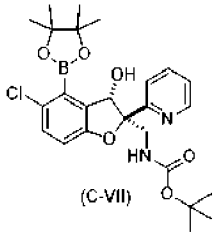
При к. т. к перемешиваемому раствору (2*S*,3*S*)-2-(аминометил)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ола (C-VI-f) (2,31 г, 4,18 ммоль) в DCM (21 мл) добавляли Boc-ангидрид (1,067 мл, 4,59 ммоль) и TEA (0,582 мл, 4,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Для обработки добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением необходимого продукта (1,57 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 498,2/500,2 $[M+формиат]^-$. t_R=1,28 мин.

Стадия 6. трет-Бутил-(((2*S*,3*S*)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-VI)

При 80°C к перемешиваемой суспензии трет-бутил-(((2*S*,3*S*)-4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-V-g) (1,65 г, 3,1 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,02 г, 4,0 ммоль) и ацетата калия (0,908 г, 9,3 ммоль) в толуоле (21 мл) добавляли аддукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,252 г, 0,308 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали

при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, элюент циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 40% EtOAc) с получением необходимого продукта (1,03 г). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,42-7,36 (m, 2H), 7,33 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,00 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,25 (t, J=6,1 Гц, 1H), 6,09 (d, J=7,0 Гц, 1H), 5,18 (d, J=6,9 Гц, 1H), 3,80 (dd, J=14,2, 7,3 Гц, 1H), 3,55 (dd, J=14,3, 5,0 Гц, 1H), 1,31-1,20 (m, 21H). UPLC MS 1: масса/заряд 502,3 $[M+H]^+$. t_R=1,40 мин.

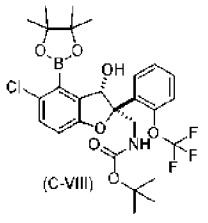
Синтез трет-бутил-(((2R*,3S*)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-VII):



(C-VII)

Указанное в заголовке рацемическое соединение получали способом, аналогичным таковому для трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-VI) из 2-бром-3-хлор-6-гидроксибензальдегида (C-VI-a) и 2-бром-2-(пиридин-2-ил)ацетонитрила (полученных посредством бромирования 2-пиридилацетонитрила с помощью NBS) без разделения энантиомеров. UPLC-MS 1: масса/заряд 503,2 $[M+H]^+$, t_R =1,28 мин.

Синтез трет-бутил-(((2S*,3S*)-5-хлор-3-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-VIII):

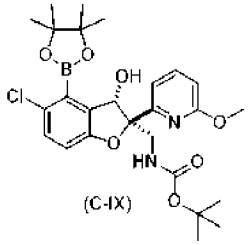


(C-VIII)

Указанное в заголовке рацемическое соединение получали аналогично трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамату (C-VI) из 2-бром-3-хлор-6-гидроксибензальдегида (C-VI-a) и 2-бром-2-(2-

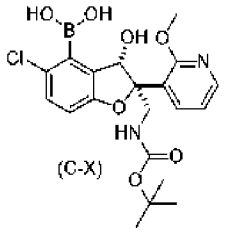
(трифторметокси)фенил)ацетонитрила (полученных посредством бромирования 2-трифторметокси)фенилацетонитрила с помощью Br_2) без разделения энантиомеров. UPLC-MS 1: масса/заряд 584,2 $[M-H]^-$, t_R =1,49 мин.

Синтез трет-бутил-(((2R*,3S*)-5-хлор-3-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-IX):



Указанное в заголовке рацемическое соединение получали аналогично трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамату (C-VI) из 2-бром-3-хлор-6-гидроксибензальдегида (C-VI-a) и 2-бром-2-(6-метоксипиридин-2-ил)ацетонитрила (полученных посредством бромирования 2-(6-метоксипиридин-2-ил)ацетонитрила с помощью NBS) без разделения энантиомеров. UPLC-MS 1: масса/заряд 577,3 $[M-H]^-$, t_R =1,36 мин.

Синтез ((2S*,3S*)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)бороновой кислоты (C-X):



Указанное в заголовке рацемическое соединение получали аналогично трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамату (C-VI) из 2-бром-3-хлор-6-гидроксибензальдегида (C-VI-a) и 2-бром-2-(2-метоксипиридин-3-ил)ацетонитрила (полученных посредством бромирования 2-(2-метоксипиридин-3-ил)ацетонитрила с помощью NBS) без разделения энантиомеров. Во время конечной очистки пинакольная группа в значительной степени отщеплялась с получением соответствующей бороновой кислоты, содержащей приблизительно 30% бороната пинакола. UPLC-MS 1: масса/заряд 451,2 $[M+H]^+$. t_R=0,95 мин.

Синтез трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XI):

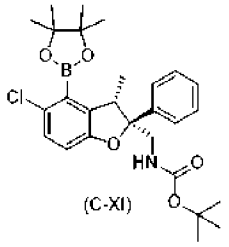
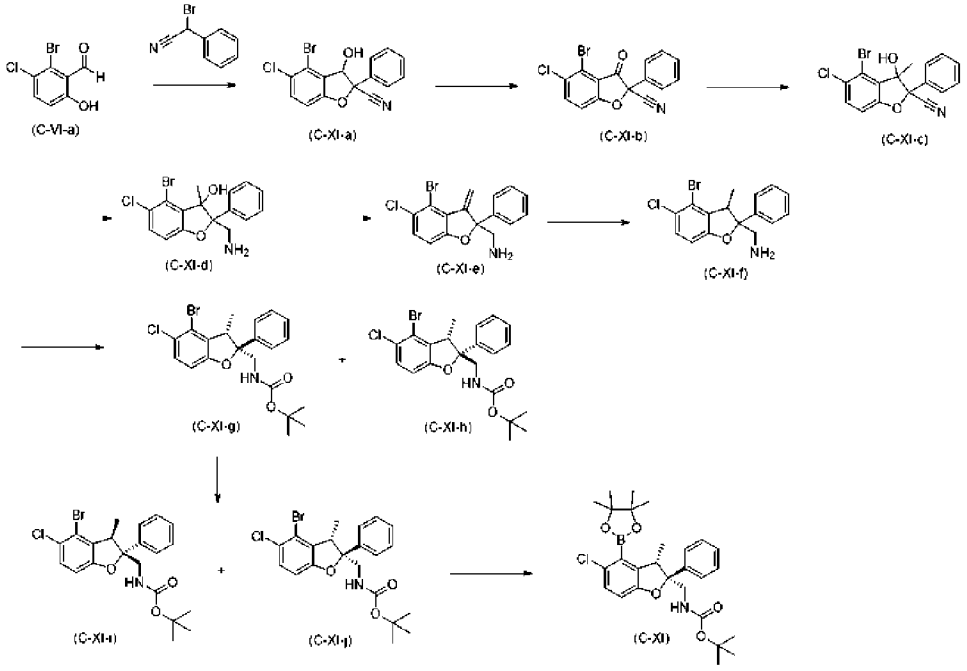


Схема реакции C-XI:



Стадия 1. 4-Бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XI-a)

К перемешиваемому раствору 2-бром-3-хлор-6-гидроксибензальдегида (C-VI-a) (10 г, 42,5 ммоль) и 2-бром-2-фенилацетонитрила (9,16 г, 46,7 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли DIPEA (11,13 мл, 63,7 ммоль) при к. т. и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли в DCM/воде и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 25% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (11,39 г, бесцветная пена) в качестве диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 348,0/350,0 $[M+H]^+$, t_R=1,11 мин.

Стадия 2. 4-Бром-5-хлор-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XI-b)

При 0°C к перемешиваемому раствору 4-бром-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XI-a) (11,39 г, 32,5 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (27,6 г, 65,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли в смеси DCM, насыщ. раствора $NaHCO_3$ и 10% раствора тиосульфата натрия и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 20% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (10,86 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,12 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,55-7,47 (m, 5H).

Стадия 3. 4-Бром-5-хлор-3-гидрокси-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XI-c)

При -78°C к перемешиваемому раствору 4-бром-5-хлор-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XI-b) (10,86 г, 31,2 ммоль) в THF (250 мл) добавляли бромид метилмагния (15,58 мл, 46,7 ммоль, 3 M в Et_2O) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение еще 1,5 ч. Реакционную смесь гасили при -30°C насыщенным раствором хлорида аммония, разбавляли в EtOAc и насыщ. растворе хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (10,15 г, бесцветный порошок) в качестве диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 362,0/364,0 [M+H]+, t_R =1,21 мин. и 1,22 мин.

Стадия 4. 2-(Аминометил)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ол (C-XI-d)

При к. т. к перемешиваемому раствору 4-бром-5-хлор-3-гидрокси-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XI-c) (10,15 г, 27,8 ммоль) в THF (200 мл) добавляли комплекс боран-диметилсульфид (55,7 мл, 111 ммоль, 2 M в THF) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем гасили посредством добавления 40 мл MeOH при 0°C и перемешивание при к. т. продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли в DCM и насыщ. растворе $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью

DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH); градиент: от 0% до 6% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения (8,69 г, бесцветный порошок) в качестве диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 368,1/370,1 [M+H]+, t_R =0,62 мин. и 0,77 мин.

Стадия 5. (4-Бром-5-хлор-3-метилен-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XI-e)

К перемешиваемому раствору 2-(аминометил)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ола (C-XI-d) (5,81 г, 15,76 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли TFA (20 мл, 260 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли в DCM и добавляли по каплям к перемешиваемой смеси насыщ. раствор $NaHCO_3$ и DCM при 0°C. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,18 г) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,50 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,20 (s, 2H), 1,36 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 349,9/352,0 [M+H]+, t_R =0,83 мин.

Стадия 6. (4-Бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XI-f)

При к. т. к перемешиваемому раствору (4-бром-5-хлор-3-метилен-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XI-e) (5,18 г, 14,76 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли гидрат гидразина (5,79 мл, 118 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и барботировали O_2 в раствор в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в атмосфере O_2 в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли в EtOAc/воде и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH); градиент: от 0% до 5% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения (3,00 г, желтое масло) в качестве диастереомерной смеси (соотношение 12 : 1). UPLC-MS 1: масса/заряд 352,0/354,0 [M+H]+, t_R =0,85 мин. и 0,92 мин.

Стадия 7. трет-Бутил-(((2S*,3S*)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XI-g) и трет-бутил-(((2R*,3S*)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XI-h)

При к. т. к перемешиваемому раствору (4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XI-f) (3 г, 8,51 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TEA (2,371 мл, 17,01 ммоль), затем Boc-ангидрид (2,37 мл, 10,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли в DCM/воде и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением, после растирания в гексане,

(((2S*,3S*)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XI-g) (3,3 г, бесцветный порошок): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,53-7,13 (m, 6H), 6,98 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,49 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,90-3,71 (m, 1H), 3,67-3,49 (m, 2H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,18 (s, 9H). UPLC-MS 1: масса/заряд 352,0/354,0 [M-Boc]+, t_R =1,43мин.

Фильтрат повторно очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc; градиент: от 0% до 18% EtOAc) с получением (((2R*,3S*)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XI-h) (230 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,54-7,23 (m, 6H), 6,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,68 (t, J =6,4 Гц, 1H), 3,67 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=14,4, 6,2 Гц, 1H), 3,41 (dd, J=14,3, 6,5 Гц, 1H), 1,22 (s, 9H), 0,69 (d, J=7,0 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 352,0/354,0 [M-Boc]+, t_R =1,46мин.

Стадия 8. трет-Бутил-(((2R,3R)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XI-i) и трет-бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XI-j)

Рацемат (((2S*,3S*)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XI-g) (3,3 г, 7,3 ммоль) подвергали хиральной препаративной HPLC (Chiralpak lA 5 мкм 2,5×25 см, объем введения: 80×0,5 мл, подвижная фаза: гептан:EtOH 98:2, скорость потока: 15 мл/мин., УФ: 220 нм)) с получением энантиомерно чистых указанных в заголовке соединений с энантиомерным избытком

>99% соответственно:

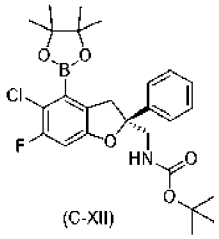
трет-Бутил-(((2R,3R)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XI-i) (1,66 г, бесцветный порошок): Хиральная аналитическая HPLC (Agilent 1200, система HPLC, объем введения: 10 мкл, подвижная фаза: гептан:EtOH 97:3, скорость потока: 1 мл/мин., колонка: Chiralpak lA 5 мкм 4,6×250 мм, УФ обнаружение: 220 нм) t_R =5,75 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,42- 7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 6,98 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,63-6,38 (m, 1H) 3,85-3,75 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 2H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,17 (s, 9H).

трет-Бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XI-j) (1,62 г, бесцветный порошок):_Хиральная аналитическая HPLC (Agilent 1200, система HPLC, объем введения: 10 мкл, подвижная фаза: Нер:EtOH 97:3, скорость потока: 1 мл/мин., колонка: Chiralpak lA 5 мкм 4,6×250 мм, УФ обнаружение: 220 нм) t_R =7,59 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,42-7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,28-7,16 (m, 3H) 6,98 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,51-6,47 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 2H), 1,37 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,17 (s, 9H).

Стадия 9. трет-Бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XI)

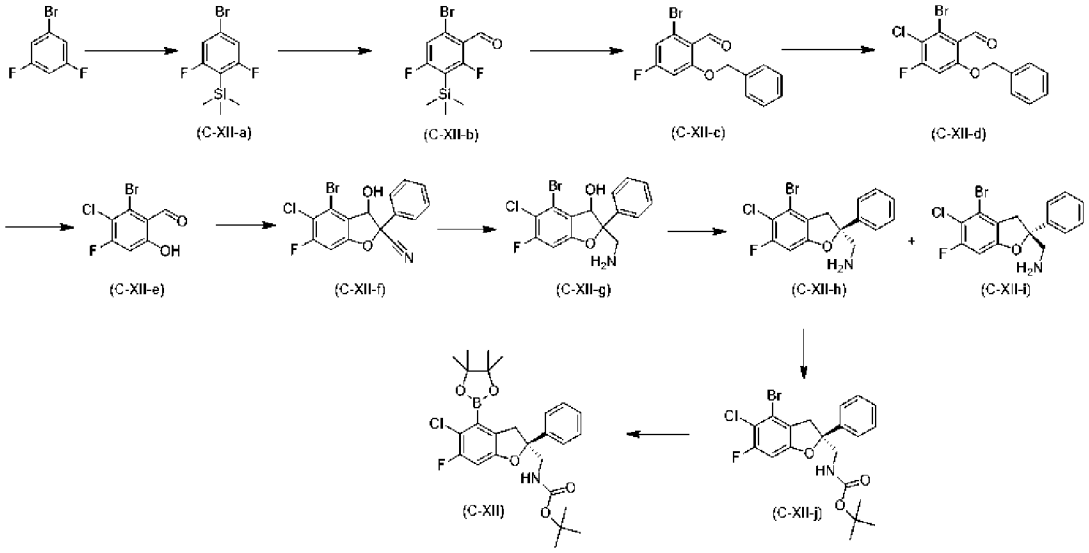
Суспензию трет-бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XI-j) (1,38 г, 3,05 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,16 г, 4,57 ммоль), KOtBu (0,479 г, 4,27 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,249 г, 0,305 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 25% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г) в виде бесцветной пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 7,39-7,35 (m, 2H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,42-6,39 (m, 1H), 3,77-3,72(m, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 15H), 1,15 (s, 9H) . UPLC-MS 1: масса/заряд 400,3 $[M-Boc+H]^+$, t_R =1,49 мин.

Синтез трет-бутил-(S)-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII):



(C-XII)

Схема реакции C-XII:



Стадия 1. (4-Бром-2,6-дифторфенил)триметилсилан (C-XII-a)

При -78°C к раствору н-бутиллития (1560 мл, 3,9 моль, 2,5 М в гексане) в THF (3000 мл) добавляли по каплям диизопропиламин (555 мл, 3,9 моль) в течение 10 мин. Через 10 мин. к свежеполученному раствору LDA добавляли по каплям 1-бром-3,5-дифторбензол (500 г, 2,6 моль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. перед тем, как добавляли по каплям хлортриметилсилан (488 мл, 3,9 моль) при -78°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. После выпаривания растворителей полученный в результате неочищенный материал перегоняли с получением указанного в заголовке соединения (470 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 282,4 $[M+NH_4]^+$, t_R=1,53 мин. ^{1}HNMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ **7.01** (s, 1 H), **6.99** (s, 1 H), **0.37** (s, **9** H).

Стадия 2. 6-Бром-2,4-дифтор-3-(триметилсилил)бензальдегид (C-XII-b)

При -78°C к раствору н-бутиллития в гексане (453 мл, 1,13 моль) в THF (1000 мл), охлажденному при -78°C, в течение 10 мин. добавляли по каплям повторно перегнанный диизопропиламин (186 мл, 1,13 моль) и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Затем свежеполученный раствор LDA добавляли по каплям к раствору (4-бром-2,6-дифторфенил)триметилсилана (C-XII-a) (200 г, 0,754 моль)

в THF (1000 мл), охлажденному до -78°C. Желтый раствор перемешивали в течение 1 ч. при -78°C перед тем, как DMF (104 мл, 1,36 моль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Полученную в результате желтую реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор уксусной кислоты (188 мл) и воду (800 мл). Желтую суспензию перемешивали при к. т. в течение еще 1,5 ч. Две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (176 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 293,0/295,0 $[M+H]^+$, t_R=1,25/1,38 мин. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,13 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,3 Гц, 1H), 0,35 (s, 9H).

Стадия 3. 2-(Бензилокси)-6-бром-4-фторбензальдегид (C-XII-c)

При к. т. раствор бензилоксид натрия (1020 мл, 1,02 моль свежеполученный: 23,46 г Na в 1020 мл бензилового спирта) добавляли по каплям к раствору 6-бром-2,4-дифтор-3-(триметилсилил)бензальдегида (C-XII-b) (300 г, 1,02 моль) в бензиловом спирте (500 мл) в течение 30 мин. Светло-желтую реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 мин. Полученную в результате суспензию разбавляли с помощью EtOAc, затем экстрагировали последовательно насыщ. раствором NH_4Cl и солевым раствором. Отделенную водную фазу подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE) с получением указанного в заголовке соединения (90 г) в виде светло-бежевого твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 309,0/311,0 $[M+H]^+$, t_R=1,24 мин. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,24 (s, 1H), 7,48 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,41 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,37-7,28 (m, 3H), 5,27 (s, 2H).

Стадия 4. 6-(Бензилокси)-2-бром-3-хлор-4-фторбензальдегид (C-XII-d)

К раствору 2-(бензилокси)-6-бром-4-фторбензальдегида (C-XII-c) (240 г, 777 ммоль) в ACN (3000 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (134 г, 1010 ммоль) и моногидрат p-TsOH (221 г, 1165 ммоль) при к. т. Светло-желтый раствор перемешивали в течение 24 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и экстрагировали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Объединенные водные

фазы подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который суспендировали в смеси MTBE и PE (соотношение 1:8). Кристаллизованный материал фильтровали, промывали с помощью PE и высушивали при HV при 50°C в течение ночи с получением указанного в заголовке продукта (186 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 342,8/344,8 $[M+H]^+$, t_R=1,31 мин. ^{1}HNMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ 10.37 (s, 1 H), 7,43- 7,37 (m, 5 H), 6,91 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

Стадия 5. 2-Бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксибензальдегид (C-XII-e)

К суспензии 6-(бензилокси)-2-бром-3-хлор-4-фторбензальдегида (C-XII-d) (300 г, 873 ммоль) в DCM (3 л), помещенной в атмосфере азота и охлажденной до -78°C, добавляли раствор трибромида бора (960 мл, 960 ммоль, 1 M в DCM) в течение 5 мин. Полученный в результате коричневый раствор перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь медленно гасили с помощью MeOH и растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал повторно растворяли в MeOH и снова концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc, градиент от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (180 г) в виде бежевого порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 251,0/252,9 $[M-1]^-$, t_R=1,12 мин. ^{1}H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,05 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,18 (d, J=10,6 Гц, 1H).

Стадия 6. 4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XII-f)

При к. т. к раствору 2-бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксибензальдегида (C-XII-e) (230 г, 910 ммоль) в DCM (4,5 л) добавляли 2-бром-2-фенилацетонитрил (196 г, 1 моль), затем DIPEA (238 мл, 1,4 моль) и перемешивание продолжали в течение 5 ч. при к. т. Для обработки реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, затем DCM) с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (230 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 366,0/368,0

$[M-H]^-$, t_R=1,20 мин (оба диастереоизомера совместно элюируют).

Стадия 7. 2-(Аминометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ол (C-XII-g)

При к. т. к раствору 4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XII-f) (240 г, 0,65 моль) в THF (2,4 л) добавляли раствор боран-метилсульфидного комплекса (1,6 л, 3,25 моль, 2 М в THF). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. Раствор охлаждали до к. т. и осторожно добавляли по каплям MeOH (5 л) в течение 3 мин. Через 30 мин. при к. т. добавляли 1 н. HCl и перемешивание при к. т. продолжали в течение 18 ч. Реакционный раствор гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (175 г) в виде желтой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 372,1/374,1 $[M+1]+$, t_R=0,65 мин. и 0,78 мин.

Стадия 8. (S)-(4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XII-h) и (R)-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XII-i)

При к. т. к раствору 2-(аминометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ола (C-XII-g) (250 г, 671 ммоль) в DCM (3 л) добавляли триэтилсилан (930 мл, 5,8 моль), затем диэтилэфират трифторида бора (244 мл, 2 моль). Реакционный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи перед тем, как его гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ (насыщ.) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH/NH_3 100:1:0,5) с получением рацемического (4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (115 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 356,0/358,0 $[M+H]^+$, t_R=0,89 мин.

Рацемат (4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин подвергали хиральной SFC (ChiralPak IC, 300 × 50 мм внутр. диам., 10 мкм. CO_2/IPA (0,1% аммиак) 7:3, 40°C, скорость потока: 200 мл/мин., 7 мл/введение, время цикла 7 мин.) с получением двух энантиомеров (S)-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XII-h) и (R)-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XII-

i) с энантиомерным избытком >98% соответственно.

(S)-(4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XII-h):

Хиральная SFC: (Chiralpak IC 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/IPA (0,05% DEA) 8:2, скорость потока: 2,4 мл/мин.) t_R=5,64 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 356,0/358,0 $[M+H]^+$, t_R=0,89 мин. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,40 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,32 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,16 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=16,2, 1,8 Гц, 1H), 3,19 (d, J=16,2 Гц, 1H), 3,01 (s, 2H).

Рентгеноструктурный анализ (S)-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XII-h) в виде безилатной соли подтвердил абсолютную конфигурацию (S):

(R)-(4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин C-XII-i):

Хиральная SFC: (Chiralpak IC 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/IPA (0,05% DEA) 8:2, скорость потока: 2,4 мл/мин.) t_R=6,55 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 356,0/358,0 $[M+H]^+$, t_R=0,89 мин.

Стадия 9. трет-Бутил-(S)-((4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XII-j)

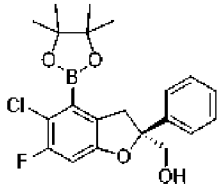
К раствору (S)-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XII-h) (72,00 г, 201,9 ммоль) в DCM (1500 мл) добавляли по частям Boc_2O (46,27 г, 212,00 ммоль, 48,71 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После удаления растворителей при пониженном давлении неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc, градиент от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (102 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 458,1/460,0 $[M+H]^+$, t_R=1,48 мин. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,46 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,41 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,33 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,21 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,75 (d, J=16,4 Гц, 1H), 3,54 (dd, J=14,5, 6,5 Гц, 1H), 3,38 (dd, J=14,6, 6,1 Гц, 1H), 3,25 (d, J=16,6 Гц, 1H), 1,30 (s, 9H).

Стадия 10. трет-Бутил-(S)-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XII)

При 100°C к перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-((4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII-j) (20 г, 43,8 ммоль), бис(пинаколато)дибора (16,68 г, 65,7 ммоль) и KOAc (12,89 г, 131 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли

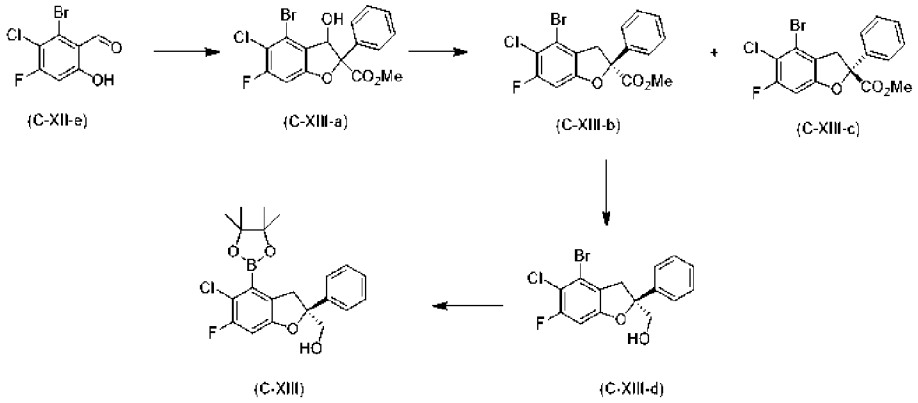
аддукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (3,58 г, 4,38 ммоль) в атмосфере Ar и перемешивание при 100°C продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 25% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (15,1 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44-7,38 (m, 4H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,17 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J=9,9 Гц, 1H), 3,70 (d, J=16,5 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=14,7, 6,8 Гц, 1H), 3,37 (dd, J=14,5, 5,9 Гц, 1H), 3,22 (d, J=16,9 Гц, 1H), 1,32 (s, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,30 (s, 6H). UPLC-MS 1: масса/заряд 521,3/523,3 $[M+17]^+$, t_R=1,52 мин.

Синтез (S)-(5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIII):



(C-XIII)

Схема реакции C-XIII:



(C-XII-e) (C-XIII-a) (C-XIII-b) (C-XIII-c) (C-XIII-d) (C-XIII)

Стадия 1. Метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XIII-a)

К раствору 2-бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксибензальдегида (C-XII-e) (500 г, 1,97 моль) в ACN (2,3 л) добавляли метил 2-бром-2-фенилацетат (542 г, 2,37 моль) и DIEA (381,2 г, 2,96 моль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После удаления растворителей при пониженном давлении добавляли MTBE и органическую фазу промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали посредством флеш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения

в качестве диастереомерной смеси (608 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ ppm: 7,44 (d, 1H, J=6 Гц), 7,43-7,41 (d, 1H, J=4,4 Гц), 7,39-7,36 (m, 4H), 6,90-6,88 (d, 0,5H, J=7,2 Гц), 6,10-6,08 (d, 0,4H, J=8,8 Гц), 5,60-5,58 (d, 0,47H, J=8,4 Гц), 5,42-5,41 (d, 0,52H, J =7,2 Гц), 3,72-3,64 (m,3H).

Стадия 2. Метил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XIII-b) и метил-(R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XIII-c)

При 0°C и в атмосфере N_2 к раствору метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XIII-a) (607 г, 1,51 моль) в DCM (6 л) добавляли по каплям Et_3SiH (878 г, 7,55 моль) и $BF_3.Et_2O$ (643 г, 3,06 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. при к. т. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ для доведения pH до 8~9. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc) с получением рацемического метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (362 г). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56 (d, 2H, J= 6,9 Гц), 7,44-7,37 (m, 3H), 6,84 (d, 1H, J= 8,7 Гц), 4,19 (d, 1H, J=15,9 Гц), 3,79 (s, 3H), 3,55 (d, 1H, J=16,2 Гц).

Рацемат метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата подвергали хиральной SFC (ChiralPak AD, 300 × 50 мм внутр. диам., 10 мкм. CO_2/IPA 8:2, 38°C, скорость потока: 200 мл/мин., 5 мл/введение, время цикла 3,7 мин.) с получением метил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XIII-b) и метил-(R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XIII-c) в виде чистых энантиомеров с энантиомерным избытком >98% соответственно.

Метил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XIII-b):

Хиральная SFC: (Chiralpak AD 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/IPA (0,05% DEA) от 95/5 до 60/40, скорость потока: 2,5 мл/мин.) t_R=3,02 мин.; UPLC-MS 1: ионизация отсутствует, t_R=1,38 мин.

Метил-(R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XIII-c):

Хиральная SFC: (Chiralpak AD 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм,

CO_2/IPA (0,05% DEA) от 95/5 до 60/40, скорость потока: 2,5 мл/мин.) t_R=2,75 мин.; UPLC-MS 1: ионизация отсутствует, t_R=1,38 мин.

Стадия 3. (S)-(4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIII-d)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору метил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XIII-b) (40 г, 104 ммоль) в смеси THF (400 мл) и MeOH (17 мл) добавляли порциями $LiBH_4$ (4,52 г, 207 ммоль) при 0°C и перемешивание при к. т. продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (39 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 401,2/403,2/405,1 $[M+формиат]^-$, t_R=1,24 мин.

Стадия 4. (S)-(5-Хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIII)

Дезоксигенированную суспензию (S)-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIII-d) (18,50 г, 51,7 ммоль), бис(пинаколато)дибора (19,71 г, 78 ммоль), KOAc (15,23 г, 155 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (4,22 г, 5,17 ммоль) в диоксане (200 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0% до 50%) с получением указанного в заголовке продукта (19,7 г) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,07 (d, J=9,9 Гц, 1H), 5,34-5,27 (m, 1H), 3,73 (d, J=16,5 Гц, 1H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,18 (d, J=16,4 Гц, 1H), 1,30 (s, 12H). UPLC-MS 1: масса/заряд 449,1 $[M+formate]^-$, t_R=1,32 мин.

Синтез трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XIV):

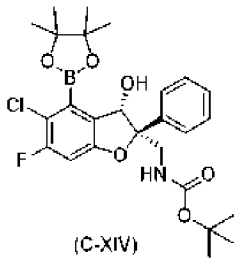
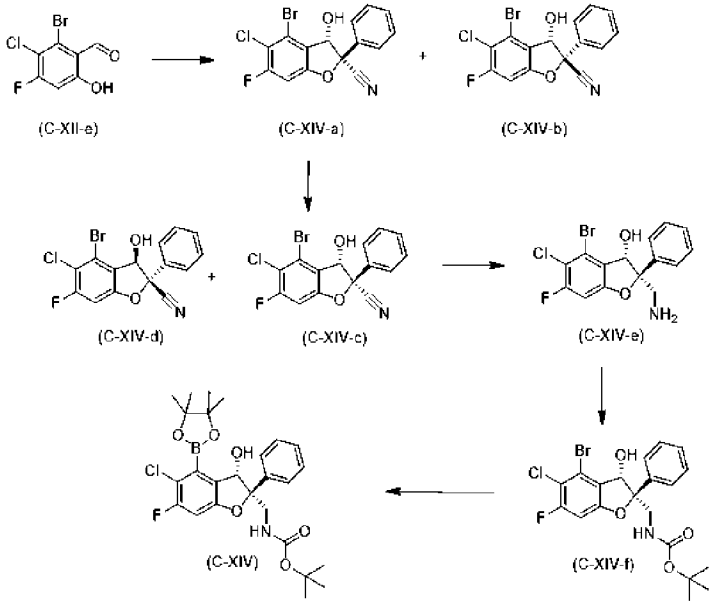


Схема реакции C-XIV:



Стадия 1. (2S*,3S*)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XIV-a) и (2R*,3S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XIV-b)

При к. т. к раствору 2-бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксибензальдегида (C-XII-e) (500 г, 1,973 моль) в дихлорметане (6 л) добавляли 2-бром-2-фенилацетонитрил (648,5 г, 2,845 моль) и DIPEA (734,2 г, 5,69 моль). Полученный в результате коричневый раствор перемешивали при к. т. в течение 21 ч. Затем раствор разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Водный слой подвергали обратной экстракции с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением диастереомерной цис/транс-смеси 4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила. Рацемические соединения с цис- и транс-конфигурацией, указанные в заголовке, разделяли посредством двух последовательных флэш-хроматографий (диоксид кремния, гептан/EtOAc; градиент: от 2% до 20% EtOAc):

(2S*,3S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XIV-a): ^{1}HNMR (600MHz, DMSO-d_6)

δ 7,55-7,48 (m, 7H), 5,27 (d, J=7,7 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 412,0/414,0 [M+формиат]$^-$, t_R=1,17 мин.

(2R*,3S*)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XIV-b):^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,60-7,55 (m, 3H), 7,55-7,47 (m, 3H), 6,50 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,54 (d, J=8,5 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 412,0/414,0 [M+formate]$^-$, t_R=1,17 мин.

Стадия 2. (2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XIV-c) и (2R,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XIV-d)

Рацемат (2S*,3S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XIV-a) (504 г, 1,37 моль) подвергали хиральной SFC (ChiralPak AD, 300 × 50 мм внутр. диам., 10 мкм. CO_2/IPA 8:2, 38°C, скорость потока: 200 мл/мин., 6 мл/введение, время цикла 12 мин.) с получением (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XVI-c) (228 г) и (2R,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XIV-d) (232 г) в виде чистых энантиомеров с энантиомерным избытком >98% соответственно.

(2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XIV-c): Хиральная SFC: (Chiralpak AD 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/IPA (0,05% DEA) от 95/5 до 60/40, скорость потока: 2,5 мл/мин.) t_R=3,68 мин.; ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59-7,44 (m, 7H), 5,30 (d, *J*=7,0 Гц, 1H); UPLC-MS 1: масса/заряд 385,1/387,0 [M+NH_4]$^+$, t_R=1,20 мин.

Абсолютную конфигурацию (2S,3S) подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа:

(2R,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XIV-d): Хиральная SFC: (Chiralpak AD 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/IPA (0,05% DEA) от 95/5 до 60/40, скорость потока: 2,5 мл/мин.) t_R=4,18 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 385,1/387,2 [M+NH_4]$^+$, t_R=1,20 мин.

Абсолютную конфигурацию (2R,3R) подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа:

Стадия 3. (2S,3S)-2-(Аминометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ол (C-XIV-e)

При к. т. к перемешиваемому раствору (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила

(C-XIV-c) (20,5 г, 55,6 ммоль) в THF (309 мл) добавляли боран-метилсульфидный комплекс (139 мл, 278 ммоль, 2 М в THF) и желтый раствор перемешивали при 65°C в течение 3,25 ч. При охлаждении в ледяной бане реакционную смесь очень медленно гасили с помощью MeOH (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин., затем добавляли 1 н. HCl (200 мл) и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (22 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 372,0/374,0 $[M+H]^+$, t_R=0,74 мин.

Стадия 4. трет-Бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XIV-f)

При к. т. к перемешиваемому раствору (2S,3S)-2-(аминометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ола (C-XIV-e) (21,93 г, 58,9 ммоль) в DCM (294 мл) добавляли Boc-ангидрид (15,03 мл, 64,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 26 ч. перед тем, как добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ для обработки. Смесь экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (33,2 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 516,2/518,2 $[M+формиат]^-$, t_R=1,30 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XIV)

Аддукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (2,5 г, 3,01 ммоль) добавляли при 80°C к перемешиваемой суспензии трет-бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XIV-f) (16,2 г, 30,1 ммоль), бис(пинаколато)дибора (11,5 г, 45,2 ммоль) и ацетата калия (8,9 г, 90 ммоль) в 1,4-диоксане (75 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 28 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через целит, который осторожно ополаскивали толуолом. Концентрирование фильтрата обеспечивало получение неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc; градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (8,2 г) в виде

бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42-7,36 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,30-6,25 (m, 1H). 6,13 (d, J=6,7 Гц, 1H), 5,16 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,80 (dd, J=14,4, 7,1 Гц, 1H), 3,56 (dd, J= 14,6, 5,0 Гц, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,22 (s, 9H). UPLC-MS 1: масса/заряд 518,3 $[M-H]^-$, t_R=1,43 мин.

Синтез трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XV):

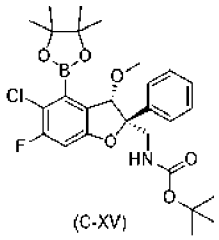
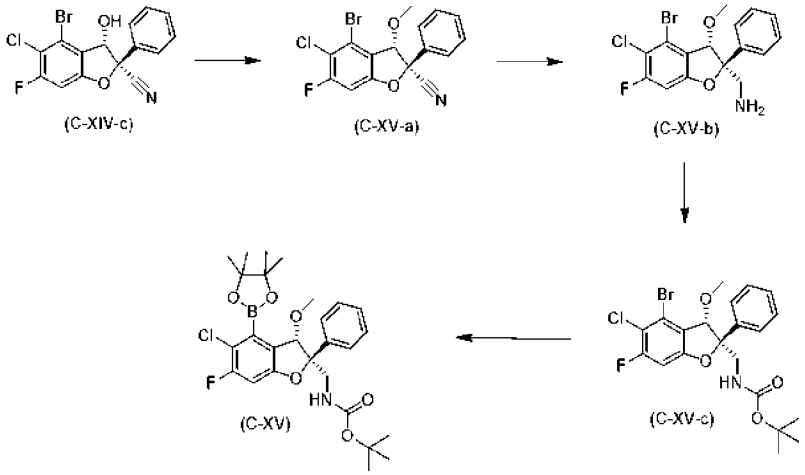


Схема реакции C-XV:



Стадия 1. (2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XV-a)

При 0°C к раствору (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XIV-c) (2,0 г, 5,43 ммоль) в THF (20 мл) и DMF (5 мл) медленно добавляли NaH (0,206 г, 8,14 ммоль, 95%). Через 1 ч. медленно добавляли метилиодид (1,02 мл, 16,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали этилацетатом. Высушивание объединенных органических слоев над безводным $MgSO_4$ и концентрирование обеспечивали получение указанного в заголовке соединения (2,35 г). UPLC-MS 1: продукт, неспособный к ионизации, t_R=1,34 мин.

Стадия 2. ((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XV-b)

К перемешиваемому раствору (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XV-a) (2,22 г, 5,8 ммоль) в THF (40 мл) добавляли боран-метилсульфидный комплекс (14,5 мл, 29,0 ммоль, 2 M в THF) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., осторожно добавляли MeOH и 1 н. HCl и смесь энергично перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,27 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 386,1 $[M+H]^+$, t_R=0,85 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XV-c)

Раствор ((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XV-b) (615 мг, 1,6 ммоль) и Boc-ангидрида (0,406 мл, 1,750 ммоль) в DCM (18 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные экстракты высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (766 мг, 1,6 ммоль) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 530,3 $[M+формиат]^-$, t_R=1,45 мин.

Стадия 4. трет-Бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XV)

Раствор трет-бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XV-c) (1,20 г, 2,5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,88 г, 3,5 ммоль), аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,201 г, 0,25 ммоль) и KOtBu (0,415 г, 3,7 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Осадок на фильтре тщательно промывали толуолом. Органическую фазу концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: EtOAc от 0% до 20%) с получением указанного в заголовке соединения (687 мг) в виде слегка розового порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 578,4 $[M+формиат]^-$, t_R=1,49 мин.

Синтез трет-бутил-(((2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XVI):

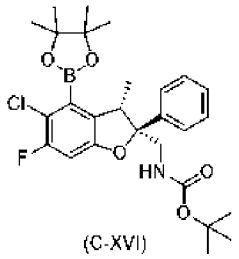
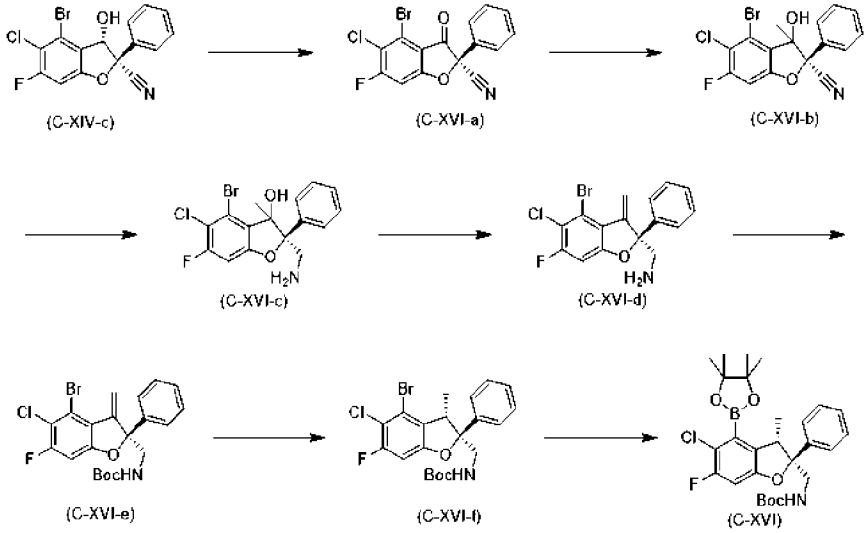


Схема реакции C-XVI:



Стадия 1. (*S*)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (1) (C-XVI-a)

К перемешиваемому раствору (2*S*,3*S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XIV-c) (12 г, 32,6 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (16,57 г, 39,1 ммоль) при 0°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили 10% раствором тиосульфата натрия и насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, элюент: DCM/EtOAc; градиент: от 0% до 100% EtOAc) с получением необходимого продукта (11,79 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 363,9 $[M-H]^-$, t_R =.1,26 мин.

Стадия 2. (2*S*)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XVI-b)

К перемешиваемому раствору (*S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XVI-a) (24,17 г, 65,9 ммоль) в THF (500 мл) добавляли бромид метилмагния (30,8 мл, 92 ммоль, 3 M в Et_2O) при -50°C и реакционной смеси обеспечивали

нагревание до -30°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили при -30°C насыщ. раствором хлорида аммония. Смесь промывали насыщ. раствором хлорида аммония, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт растирали в DCM и фильтровали с получением необходимого продукта. Большее количество продукта выделяли посредством концентрирования фильтрата и очистки остатка посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc; градиент: от 0% до 30% EtOAc). Обе части продукта объединяли с получением указанного в заголовке соединения (24,53 г) в виде смеси диастереоизомеров. UPLC-MS 1: масса/заряд 380,0 $[M-H]^-$, t_R =.1,20 мин. (диастереоизомеры совместно элюируют).

Стадия 3. (2*S*)-2-(Аминометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ол (C-XVI-c)

При к. т. комплекс боран-метилсульфид (100 мл, 200 ммоль, 2 M в THF) добавляли к перемешиваемому раствору (2*S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XVI-b) (25,5 г, 66,6 ммоль) в THF (400 мл) и перемешивание при 80°C продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством осторожного добавления MeOH при 0°C и перемешивали в течение ночи при к. т. THF и MeOH выпаривали при пониженном давлении. Добавляли EtOAc и насыщ. раствор $NaHCO_3$, органическую фазу разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт растирали в DCM и фильтровали с получением необходимого продукта. Концентрированный фильтрат очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент от 0% до 10% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением дополнительного продукта. Обе части продукта объединяли с получением указанного в заголовке соединения (18,7 г) в виде смесей диастереоизомеров. UPLC-MS 1: масса/заряд 386,0 $[M+H]^+$, t_R =.0,64 мин. и 0,78 мин.

Стадия 4. (*R*)-(4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XVI-d)

К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-(аминометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ола (C-XVI-c) (18,73 г, 48,4 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли $BF_3.OEt_2$ (12,3 мл, 97 ммоль) при 0°C и перемешивание при к. т. продолжали в течение

6 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. UPLC-MS 1: продукт, неспособный к ионизации; t_R=0,84 мин.

Стадия 5. (*R*)-трет-Бутил-((4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XVI-e)

При 0°C к перемешиваемому раствору (*R*)-(4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XVI-d) (17,86 г, 48,4 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли TEA (13,5 мл, 97 ммоль), затем Boc-ангидрид (16,9 мл, 72,7 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и воды, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc. градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (20,17 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: продукт, неспособный к ионизации; t_R=1,46 мин.; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53-7,22 (m, 6H), 6,97 (t, *J*=6,2 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,33 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 3,79 (t, *J*=6,1 Гц, 2H), 1,30 (s, 9H).

Стадия 6. трет-Бутил-(((2*S*,3*S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XVI-f)

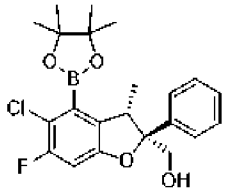
К перемешиваемому раствору (*R*)-трет-бутил ((4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XVI-e) (20,17 г, 38,7 ммоль) в DCE (400 мл) добавляли TEA (30 мл, 215 ммоль) и 3-нитробензолсульфонилгидразин (18,7 г, 86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. В течение следующих 72 ч. добавляли 3 порциями еще TEA (в общем: 78 мл, 559 ммоль) и 3-нитробензолсульфонилгидразин (в общем: 48,6 г, 222 ммоль) до тех пор, пока реакцию не завершали. Добавляли воду и солевой раствор и органическую фазу разделяли. Водную фазу снова экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством двух последовательных флеш-хромотографий (диоксид кремния, гептан/DCM, градиент: от 0% до 100% DCM) и (диоксид кремния, гептан/EtOAC, градиент от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (15,7 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1:

масса/заряд 370,1/372,1 $[M+H-Boc]^+$, t_R=1,46 мин.; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55-7,11 (m, 6H), 6,56 (t, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,83 (dd, *J*=14,2, 6,7 Гц, 1H), 3,70-3,52 (m, 2H), 1,39 (d, *J*=7,0 Гц, 3H), 1,19 (s, 9H). Выделяли только один диастереоизомер и определяли наличие указанной абсолютной стереохимии посредством сравнения его ^{1}H ЯМР-спектра с ^{1}H ЯМР-спектрами структурно связанных промежуточных соединений C-XI-g и C-XI-h.

Стадия 7. трет-Бутил-(((2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XVI)

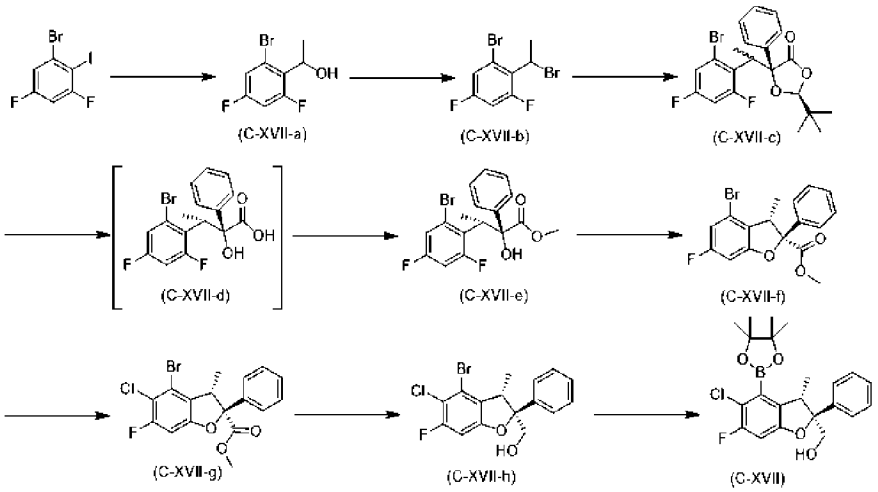
Суспензию трет-бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XVI-f) (6,8 г, 14,44 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5,50 г, 21,7 ммоль), KOtBu (2,269 г, 20,22 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (1,180 г, 1,444 ммоль) в толуоле (72 мл) перемешивали при 105°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, элюент циклогексан/EtOAc, градиент EtOAc от 0% до 20%) с получением необходимого продукта (4,47 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,46-6,41 (m, 1H). 3,76 (dd, J=13,7, 6,1 Гц, 1H), 3,63-3,55 (m, 2H), 1,33-1,30 (m, 15H), 1,21 (s, 9H). UPLC-MS 1: масса/заряд 518,3 $[M+H]^+$, t_R=1,49 мин.

Синтез ((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XVII):



(C-XVII)

Схема реакции CXVII:



Стадия 1. 1-(2-Бром-4,6-дифторфенил)этан-1-ол (C-XVII-a)

Две реакции проводили параллельно следующим образом. К перемешиваемому раствору 1-бром-3,5-дифтор-2-йодбензола (500 г, 1,57 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (5000 мл) добавляли по каплям литий.хлор(изопропил)магнийхлорид (1,3 М, 1,89 моль, 1,45 л) при -65°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -65°C перед тем, как добавляли по каплям ацетальдегид (138,15 г, 3,14 моль). Перемешивание реакционной смеси при -65°C продолжали в течение 30 мин. Для обработки добавляли насыщ. раствор NH_4Cl с последующей экстракцией с помощью MTBE. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке рацемического соединения (800 г) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,43 (td, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,30 (ddd, J=2,4, 9,2, 11,6 Гц, 1H), 5,42 (d, J=4,4 Гц, 1H), 5,21-5,10 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Стадия 2. 1-Бром-2-(1-бромэтил)-3,5-дифторбензол (C-XVII-b)

Пять реакций проводили параллельно следующим образом. К перемешиваемому раствору 1-(2-бром-4,6-дифторфенил)этан-1-ола (C-XVII-a) (220,0 г, 928,11 ммоль) в DCM (4000 мл) добавляли CBr_4 (461,68 г, 1,39 моль) и PPh_3 (365,15 г, 1,39 моль) в атмосфере N_2 при 0°C и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Пять партий неочищенного продукта объединяли и очищали посредством флеш-хроматографии

(диоксид кремния, PE) с последующей перегонкой при 100°C с получением указанного в заголовке продукта (1,10 кг) в виде рацемата. ^{1}H ЯМР (400MHz, DMSO-d_6) 7,52 (td, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,41 (ddd, J=2,4, 9,2, 11,6 Гц, 1H), 5,71-5,52 (m, 1H), 2,03 (dd, J=2,0, 7,2 Гц, 3H).

Стадия 3. (2S,5S)-5-(1-(2-Бром-4,6-дифторфенил)этил)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-он (C-XVII-c)

Шесть реакций проводили параллельно следующим образом. К перемешиваемой суспензии 1-бром-2-(1-бромэтил)-3,5-дифторбензола (C-XVII-b) (185 г, 616,8 ммоль) и (2S,5S)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-она (CAS 81036-97-7) (203,79 г, 925,2 ммоль) в DMF (2500 мл) добавляли NaH (37,0 г, 925,2 ммоль, 60% в минеральном масле) в атмосфере N_2 при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Для обработки смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью MTBE. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc, градиент: от 0% до 5% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (810 г) в качестве смеси диастереоизомеров в виде светло-желтого масла.

Стадия 4. Метил-(2S,3S)-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилбутаноат (C-XVII-e)

Четыре реакции проводили параллельно следующим образом. К перемешиваемому раствору (2S,5S)-5-(1-(2-бром-4,6-дифторфенил)этил)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-она (C-XVII-c) (202 г, 459,8 ммоль) в MeOH (2800 мл) добавляли метанолат натрия (331,23 г, 708 мл, 1,84 моль, 30% в MeOH) при к. т. и перемешивание при 60°C продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Четыре партии неочищенного продукта объединяли и очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc, градиент: от 0% до 5% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (60 г) в виде бесцветного масла с энантиомерным избытком 82%: Хиральная SFC: Chiralcel OD-3, 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/этанол (0,05% DEA), градиент: от 95/5 до 60/40 за 5,5 мин. и удерживание при 60/40 в течение 3 мин.,

затем 95/5 в течение 1,5 мин.; температура колонки 40°C, скорость потока: 2,5 мл/мин., t_R=1,94 мин.; UPLC-MS 1: неспособный к ионизации, t_R=1,24 мин. (другой диастереоизомер метил-(2S,3R)-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилбутаноат: UPLC-MS 1: неспособный к ионизации, t_R=1,31 мин.).

Кроме того, pH объединенных водных слоев доводили до pH=3~4 с помощью 1 н. HCl и подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением побочного продукта неочищенной карбоновой кислоты (2S,3S)-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилбутановой кислоты (C-XVII-d) (460 г) в виде бесцветного порошка: ^{1}H ЯМР (400MHz, DMSO-d_6) 7,38-7,28 (m, 2H), 7,21-7,03 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 4,43-4,25 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,38 (dd, J=1,6, 6,8 Гц, 3H). UPLC-MS 1: неспособный к ионизации, t_R=1,04 мин. (другой диастереоизомер (2S,3R)-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилбутановая кислота: UPLC-MS 1: неспособный к ионизации, t_R=1,13 мин.).

Суспензию (2S,3S)-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилбутановой кислоты (C-XVII-d) (460,0 г, 1,24 моль), CH_3I (209,4 г, 91,85 мл, 1,48 моль) и K_2CO_3 (256,9 г, 1,86 моль) в ацетоне (4600 мл) перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Смесь гасили посредством добавления воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc, градиент: от 0% до 2% EtOAc) с получением дополнительного количества указанного в заголовке продукта (67 г, энантиомерный избыток 80%). ^{1}H ЯМР (400MHz, DMSO-d_6) 7,38-7,28 (m, 2H), 7,21-7,03 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 4,43-4,25 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,38 (dd, J=6,8, 1,6 Гц, 3H).

Стадия 5. Метил-(2S,3S)-4-бром-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XVII-f)

При 0°C к перемешиваемому раствору метил-(2S,3S)-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилбутаноата (C-XVII-e) (67 г, 173,94 ммоль) в DMF (644 мл) добавляли NaH (7,65 г, 191,33 ммоль, 60% в минеральном масле) в атмосфере N_2. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. перед тем, как ее гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью MTBE. Объединенные органические слои

промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт суспендировали в н-гексане и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали в HV с получением указанного в заголовке соединения (54 г) в виде бесцветного порошка с энантиомерным избытком 90%. Хиральная SFC: ChiralPak-AD-3, 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/этанол (0,05% DEA), градиент: от 95/5 до 60/40 за 5,5 мин. и удерживание при 60/40 в течение 3 мин., затем 95/5 в течение 1,5 мин.; температура колонки 40°C, скорость потока: 2,5 мл/мин., t_R=1,71 мин. ^{1}H ЯМР (400MHz, DMSO-d_6) 7,62 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,07 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,03 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,92 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 6. Метил-(2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XVII-g)

К перемешиваемому раствору метил-(2S,3S)-4-бром-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XVII-f) (54 г, 147,87 ммоль) в ACN (920 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (19,75 г, 147,87 ммоль) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (42,2 г, 221,80 ммоль) в атмосфере N_2. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. перед тем, как ее гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Те же условия реакции использовали для второй партии метил-(2S,3S)-4-бром-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XVII-f) (51 г). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт суспендировали в н-гексане и перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали в HV с получением указанного в заголовке продукта (115 г) в виде бесцветного порошка с энантиомерным избытком 82%. Хиральная SFC: Chiralpak AD-3, 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/IPA (0,05% DEA), градиент: от 95/5 до 60/40 за 5,5 мин. и удерживание при 60/40 в течение 3 мин., затем 95/5 в течение 1,5 мин.; температура колонки 40°C, скорость потока: 2,5 мл/мин., t_R=2,55 мин. ^{1}H ЯМР (400MHz, DMSO-d_6) 7,75-7,55 (m, 2H), 7,45-7,26 (m, 4H), 4,01-3,91 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 7. ((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XVII-h)

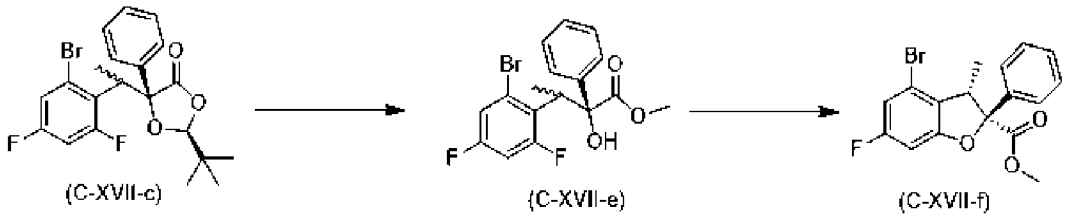
Три реакции проводили параллельно следующим образом. К перемешиваемому раствору метил-(2S,3S)-4-бром-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XVII-g) (46,0 г, 115,1 ммоль) в смеси THF (620 мл) и MeOH (14,75 г, 18,63 мл, 460,4 ммоль) добавляли порциями $LiBH_4$ (5,01 г, 230,21 ммоль) в атмосфере N_2. Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 60 мин. при 10°C. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в MeOH и очищали посредством хиральной SFC (Cellulose-2, 300 мм x 50 мм внутр. диам., 10 мкм, CO_2/EtOH (0,1% аммиак); 7:3, 38°C, скорость потока: 200 мл/мин., 2,5 мл/введение, время цикла 2,5 мин.) с получением указанного в заголовке продукта (110 г) в виде светло-желтого масла с энантиомерным избытком 99% (хиральная SFC: Lux Cellulose-2, 150 мм x 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/EtOH (0,05% DEA), градиент: от 95/5 до 60/40 за 5,5 мин. и удерживание при 60/40 в течение 3 мин., затем 95/5 в течение 1,5 мин.; температура колонки 40°C; скорость потока: 2,5 мл/мин., t_R=4,24 мин.). ^{1}H ЯМР (400MHz, DMSO-d_6) 7,50-7,41 (m, 2H), 7,32 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 5,08 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,95 (dq, J=5,8, 13,6 Гц, 2H), 3,56 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 8. ((2S,3S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XVII)

При 60°C к перемешиваемой суспензии ((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XVII-h) (20 г, 53,8 ммоль), бис(пинаколато)дибора (20,50 г, 81 ммоль) и гидроксида калия (6,04 г, 108 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (4,39 г, 5,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. перед тем, как ее фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали дважды посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (16,7 г) в виде бесцветной пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 7,33 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,12 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,98 (t, J=5,1 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=11,7, 5,6 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=11,7, 5,4 Гц, 1H), 3,55 (q, J=7,0 Гц,

1H), 1,37 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,30 (s, 6H). UPLC-MS 1: масса/заряд 463,3 $[M+формиат]^-$, t_R=1,30 мин.

Альтернативная процедура для превращения C-XVII-c в C-XVII-f:



Стадия 1. Метил-(2S,3S)-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилбутаноат (C-XVII-e)

Две реакции проводили параллельно следующим образом. К перемешиваемому раствору (2S,5S)-5-(1-(2-бром-4,6-дифторфенил)этил)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-она (C-XVII-c) (425 г, 967 ммоль) в MeOH (4500 мл) добавляли метанолат натрия (261 г, 1,45 моль, 30% в MeOH) при к. т. и перемешивание при 60°C продолжали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток выливали в раствор NH_4Cl (200 г) и лимонной кислоты (40 г) в воде (2,5 л). Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (1 л), высушивали и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (800 г) в виде смеси диастереоизомеров и применяли на следующей стадии без любой дополнительной очистки.

Стадия 2. Метил-(2S,3S)-4-бром-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XVII-f)

Три реакции проводили параллельно следующим образом. При 15°C к перемешиваемому раствору метил-(2S,3S)-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-гидрокси-2-фенилбутаноата (C-XVII-e) (430 г, 1,12 моль) в NMP (2,6 л) добавляли NaH (40,2 г, 1,00 моль, 60% в минеральном масле) в атмосфере N_2. Полученную в результате реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор NH_4Cl (5 л) и экстрагировали три раза с помощью TBME (2 л) перед тем, как ее гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали три раза с помощью MTBE (2 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 л), высушивали, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc, градиент: от 2% до 20% EtOAc) с получением желтого твердого

вещества (360 г). Твердое вещество перекристаллизовывали из PE/этилацетата (1,8 л, нагревали до 70°C с перемешиванием для растворения всего твердого вещества и обеспечивали охлаждение до 10°C, причем твердое вещество собирали посредством фильтрации). Указанный в заголовке продукт (260 г) выделяли в виде бесцветного твердого вещества с энантиомерным избытком >99%. Хиральная SFC: ChiralPak AD-3, 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/этанол (0,05% DEA), градиент: от 95/5 до 60/40 за 5,5 мин. и удерживание при 60/40 в течение 3 мин., затем 95/5 в течение 1,5 мин.; температура колонки 40°C, скорость потока: 2,5 мл/мин., t_R=1,72 мин. ^{1}H ЯМР (400MHz, DMSO-d_6) 7,62 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,07 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,03 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 3,92 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H). Кроме того, выделяли вторую партию указанного в заголовке соединения (100 г) с чистотой 70%.

Синтез трет-бутил-(((2R,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XVIII):

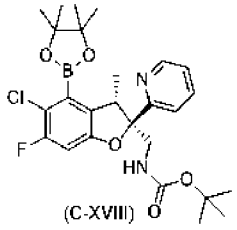
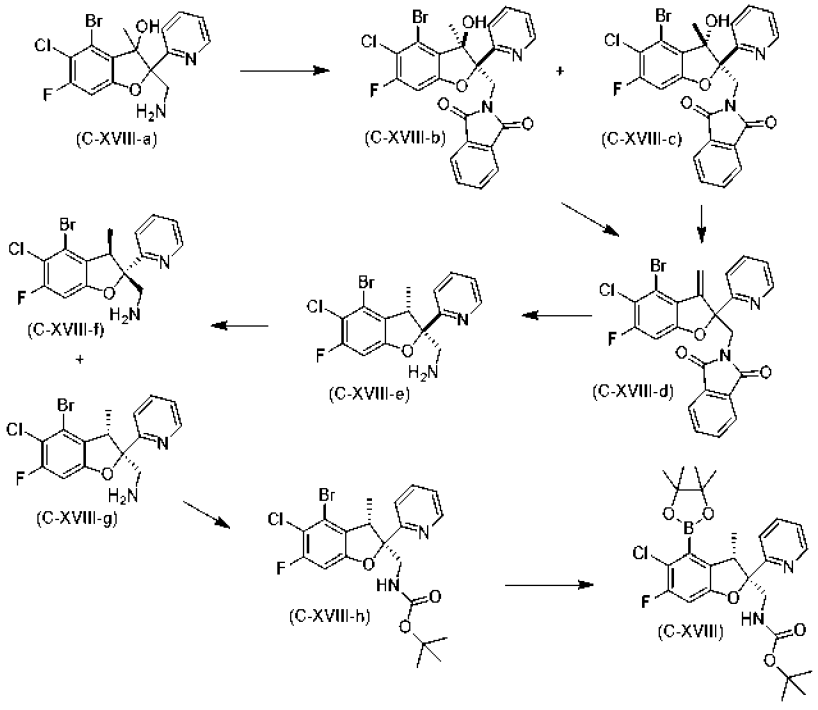


Схема реакции C-XVIII:



2-(Аминометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-

ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ол (C-XVIII-a) в виде диастереоизомерной смеси получали из 2-бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксибензальдегида (C-XII-e) и 2-бром-2-(пиридин-2-ил)ацетонитрила в соответствии с процедурами, указанными в синтезах промежуточных соединений (C-XIV) и (C-XVI).

Стадия 1. 2-(((2R*,3R*)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (C-XVIII-b) и 2-(((2R*,3S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (C-XVIII-c)

К перемешиваемому раствору 2-(аминометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ола (C-XVIII-a) (7,43 г, 17,4 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли фталевый ангидрид (2,84 г, 19,2 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и EtOAc. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/EtOAc, градиент от 0% до 60% EtOAc) с получением указанных в заголовке соединений в виде бесцветных порошков:

2-(((2R*,3R*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (C-XVIII-b) (1,44 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 517,0/519,0 $[M+H]^+$, t_R=1,15 мин.

2-(((2R*,3S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (C-XVIII-c) (5,82 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 517,0/519,0 $[M+H]^+$, t_R=1,22 мин.

Стадия 2. 2-((4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (C-XVIII-d)

Раствор 2-(((2R*,3R*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (C-XVIII-b) (5,47 г, 6,8 ммоль) и TFA (25 мл, 324 ммоль) в DCM (25 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь добавляли к насыщ. раствору $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические

экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/EtOAc, градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (3,15 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 499,0/501,0 $[M+H]^+$, t_R=1,35 мин. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (dt, J=4,8, 1,4 Гц, 1H), 7,87-7,77 (m, 5H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,66 (d, J=14,7 Гц, 1H), 4,41 (d, J=14,7 Гц, 1H).

Ту же реакцию повторяли с 2-(((2R*,3S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дионом (C-XVIII-c) (3,8 г, 7,3 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (2,06 г). Реакцию останавливали через 5 дней и все еще оставался непрореагировавший исходный материал.

Стадия 3. ((2R*,3S*)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XVIII-e)

При к. т. к перемешиваемому раствору 2-((4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (C-XVIII-d) (5,2 г, 10,1 ммоль) в DCE (100 мл) добавляли TEA (2,81 мл, 20,19 ммоль), затем 3-нитробензолсульфонилгидразин (4,38 г, 20,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 14 ч. Добавляли еще TEA (1,4 мл, 10,1 ммоль) и 3-нитробензолсульфонилгидразин (2,2 г, 10,1 ммоль) и перемешивание при 75°C продолжали в течение 8 ч. Добавляли DCM и воду. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в EtOH (125 мл), добавляли гидрат гидразина (1,22 мл, 25,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, затем поглощали в EtOAc и воде. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент от 0% до 10% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения (7,43 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 371,0/373,1 $[M+H]^+$, t_R=0,74 мин.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (dt, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,76 (td, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (dt, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,23 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,92 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,27 (d, J=3,0 Гц, 2H), 1,38 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,15 (s, 2H).

Стадия 4. ((2S,3R)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XVIII-f) и ((2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XVIII-g)

Рацемический ((2R*,3S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XVIII-e) (4,63 г, 12,46 ммоль) подвергали хиральной препаративной SFC (ChiralPak AD-H 250×30 мм внутр. диам., 5 мкм, CO_2/IPA (+1% изопропиламин) 3:1, скорость потока: 80 мл/мин., температура колонки 40°C) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных энантиомеров в энантиомерном избытке >99% соответственно.

((2S,3R)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (2,47 г) (C-XVIII-f): хиральная SFC (ChiralPak AD-H 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, CO_2/IPA (+1% изопропиламин) 7:3, скорость потока: 3 мл/мин.) t_R=3,06 мин.

((2R,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (2,32 г) (C-XVIII-g): хиральная SFC (ChiralPak AD-H 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, CO_2/IPA (+1% изопропиламин) 7:3, скорость потока: 3 мл/мин.) t_R=4,05 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-(((2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XVIII-h)

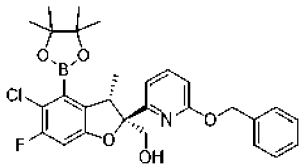
((2R,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XVII-g) (2,25 г, 6,1 ммоль) преобразовывали в указанное в заголовке соединение (2,86 г), следуя условиям реакции, аналогичным таковым для синтеза промежуточного соединения C-I-p (стадия 14 промежуточного соединения C-I). UPLC-MS 1: масса/заряд 471,2/473,2 $[M+H]^+$, t_R=1,41 мин.

Стадия 6. трет-Бутил-(((2R,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XVIII)

трет-Бутил-(((2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XVII-h) (2,88 г, 6,1 ммоль) преобразовывали в указанное в заголовке

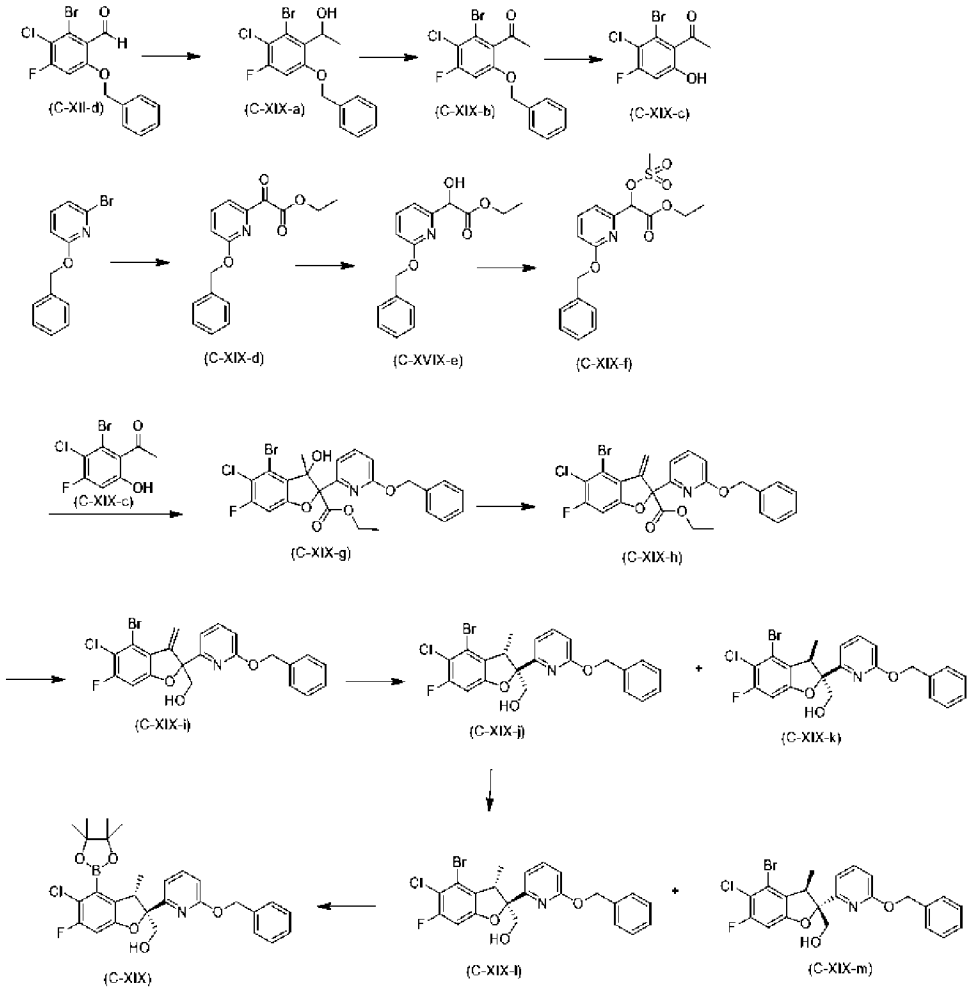
соединение, следуя условиям реакции, аналогичным таковым для синтеза промежуточного соединения C-XVI (стадия 7 промежуточного соединения C-XVI). UPLC-MS 1: масса/заряд 519,4 $[M+H]^+$, t_R=1,43 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,68 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,11 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,61-6,48 (m, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 1H), 1,33-1,12 (m, 24H).

Синтез ((2S,3S)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIX):



(C-XIX)

Схема реакции C-XIX:



Стадия 1. 1-(6-(Бензилокси)-2-бром-3-хлор-4-фторфенил)этанол (C-XIX-a)

При -30°C к раствору 6-(бензилокси)-2-бром-3-хлор-4-

фторбензальдегида (C-XII-d) (50,0 г, 146 ммоль) в THF (570 мл) добавляли бромид метилмагния (67,9 мл, 204 ммоль, 3 M в Et_2O). Реакционной смеси обеспечивали нагревание до 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (51,8 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 357,1 $[M-H]^-$, t_R=1,28 мин.

Стадия 2. 1-(6-(Бензилокси)-2-бром-3-хлор-4-фторфенил)этанон (C-XIX-b)

При 0°C к раствору 1-(6-(бензилокси)-2-бром-3-хлор-4-фторфенил)этанол (C-XIXI-a) (51,1 г, 136 ммоль) в DCM (640 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (69,4 г, 164 ммоль) и реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. Перемешивание при к. т. продолжали в течение 12 ч. перед тем, как добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$/10% тиосульфата натрия (800 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток растирали в Et_2O/гептане 4:1 (300 мл), собирали посредством фильтрации и высушивали в HV. Выделенный продукт растворяли в DCM, снова экстрагировали с помощью $NaHCO_3$/10% тиосульфата натрия (800 мл) и растирали в Et_2O/гептане 4:1 (250 мл) с получением указанного в заголовке соединения (56,0 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 373,9 $[M+NH_4]^+$, t_R=1,29 мин.

Стадия 3. 1-(2-Бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксифенил)этанон (C-XIX-c)

Смесь 1-(6-(бензилокси)-2-бром-3-хлор-4-фторфенил)этанона (C-XIX-b) (41,0 г, 115 ммоль) и PtO_2 (6,51 г, 28,7 ммоль) в THF (460 мл) во встряхиваемой колбе в форме утки перемешивали при давлении H_2 0,1 бар в течение 17 ч. Твердые вещества удаляли посредством фильтрации и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (32,2 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 265,0 $[M-H]^-$, t_R=0,95 мин.

Стадия 4. Этил-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-оксоацетат (C-XIX-d)

При -78°C к перемешиваемому раствору 2-бензилокси-6-бромпиридина (20 г, 76 ммоль) в THF (120 мл) добавляли n-BuLi (36,3 мл, 91 ммоль, 2,5 M в гексане) и перемешивание при -78°C продолжали

в течение 30 мин. Данный раствор добавляли по каплям через канюлю к перемешиваемому раствору диэтилоксалата (12,4 мл, 91 ммоль) в THF (200 мл) при -78°C. Через 15 мин. после завершения добавления реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 25% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г) в виде желтого масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 286,1 $[M+-H]^+$, t_R=1,18 мин.

Стадия 5. Этил-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-гидроксиацетат (C-XIX-e)

При к. т. к перемешиваемому раствору этил-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-оксоацетата (C-XIX-d) (16,5 г, 57,8 ммоль) в EtOH (102 мл), воде (34 мл) и AcOH (17 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (24,52 г, 116 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (11,8 г) в виде желтого масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 288,0 $[M+-H]^+$, t_R=1,00 мин.

Стадия 6. Этил-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-((метилсульфонил)окси)ацетат (C-XIX-f)

При 0°C к перемешиваемому раствору этил-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-гидроксиацетата (C-XIX-e) (13,1,г, 41,0 ммоль) и TEA (17,2 мл, 123 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли метансульфоновый ангидрид (10,72 г, 61,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (16,2 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 366,5 $[M+H]^+$, t_R=1,12 мин.

Стадия 7. Этил-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-

XIX-g)

При к. т. к перемешиваемому раствору 1-(2-бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксифенил)этанона (C-XIX-c) (9,50 г, 35,5 ммоль) и K_2CO_3 (7,36 г, 53,3 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли этил-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-2-((метилсульфонил)окси)ацетат (C-XIX-f) (15,88 г, 40,8 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 40 ч. добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (17,29 г) в виде смеси диастереоизомеров. UPLC-MS 1: масса/заряд 536,0 $[M+-H]^+$, t_R=1,37 и 1,39 мин.

Стадия 8. Этил-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XIX-h)

При к. т. к перемешиваемому раствору этил-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XIX-g) (17,29 г, 26,7 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли триэтиламин (18,6 мл, 134 ммоль), затем метансульфоновый ангидрид (9,31 г, 53,5 ммоль). Через 4 ч. добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (14,83 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 518,0 $[M+-H]^+$, t_R=1,52 мин.

Стадия 9. (2-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX-i)

При 0°C к перемешиваемому раствору 2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XIX-h) (14,83 г, 25,7 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли борогидрид натрия (1,46 г, 38,6 ммоль) и реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. Через 1 ч. снова добавляли борогидрид натрия (1,460 г, 38,6 ммоль). На протяжении 12 ч. добавляли еще три части борогидрид натрия (1,460 г, 38,6 ммоль). Для обработки добавляли ацетон, реакционную смесь концентрировали и разбавляли в EtOAc/воде. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические

экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (7,80 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 476,1 $[M+-H]^+$, t_R=1,42 мин.

Стадия 10. ((2S*,3S*)-2-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX-j) и ((2S*,3R*)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX-k)

При к. т. к перемешиваемому раствору (2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилен-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIX-i) (11,88 г, 24,9 ммоль) в DCE (250 мл) добавляли 3-нитробензолсульфонилгидразин (10,8 г, 49,8 ммоль) и TEA (17,4 мл, 125 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Добавляли еще 3-нитробензолсульфонилгидразин (5,4 г, 24,9 ммоль) и TEA (8,7 мл, 62,3 ммоль) и перемешивание при 70°C продолжали в течение 16 ч. Добавляли воду, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Два указанных в заголовке соединения выделяли посредством двух последовательных флэш-хроматографий (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc и градиент: от 0% до 20% EtOAc):

((2S*,3S*)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX-j) (9,11 г, бесцветный порошок): UPLC-MS 1: масса/заряд 478,0 $[M+-H]^+$, t_R=1,41 мин.

((2S*,3R*)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX-k) (1,56 г, бесцветный порошок): UPLC-MS 1: масса/заряд 478,0 $[M+-H]^+$, t_R=1,45 мин.

Стадия 11. ((2S,3S)-2-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX-l) и ((2R,3R)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX-m)

Рацемат ((2S*,3S*)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIX-j) (8,8 г) подвергали хиральной SFC (ChiralCel OJ, 250 × 30 мм внутр. диам., 5 мкм. CO_2/MeOH (0,1% аммиак) 7:3, температура 38°C,

скорость потока: 65 мл/мин., время цикла 4 мин.) с получением двух энантиомеров ((2S,3S)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIX-l) (4,02 г) и ((2R,3R)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIX-m) (3,91 г) с энантиомерным избытком >98% соответственно.

((2S,3S)-2-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX-l): Хиральная SFC: (ChiralCel OJ 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/MeOH (0,05% DEA) от 5 до 40%, скорость потока: 2,5 мл/мин., температура колонки 35°C) t_R=5,01 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 478,0 $[M+H]^+$, t_R=1,40 мин.

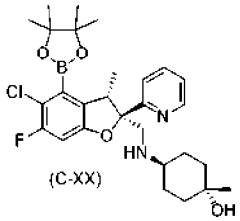
((2R,3R)-2-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX-m): Хиральная SFC: (ChiralCel OJ 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/MeOH (0,05% DEA) от 5 до 40%, скорость потока: 2,5 мл/мин., температура колонки 35°C) t_R=4,61 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 478,0 $[M+H]^+$, t_R=1,40 мин.

Стадия 12. ((2S,3S)-2-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XIX)

К перемешиваемому раствору ((2S,3S)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIX-l) (2,00 г, 4,2 ммоль), бис(пинаколато)диброна (1,59 г, 6,3 ммоль) и KOH (0,47 г, 8,4 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,34 г, 0,42 ммоль) при 60°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г) в виде бесцветной пены. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,38 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,35 (dd, J=21,5, 12,3 Гц, 2H), 4,93 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 15H). UPLC-MS 1: масса/заряд 526,1 $[M+H]^+$, t_R=1,42 мин.

Синтез (транс)-4-(((2R,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)-1-метилциклогексан-1-ола

(C-XX):



(C-XX)

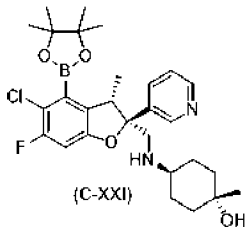
Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с ((2S,3S)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанолом (C-XIX) из 1-(2-бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксифенил)этанона (C-XIX-c) и этил-2-бром-2-(пиридин-2-ил)ацетата. Промежуточное соединение ((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (см. ниже) окисляли до соответствующего альдегида ($(COCl)_2$/TEA/DMSO, DCM) с последующим восстановительным аминированием с транс-4-амино-1-метилциклогексанолом (сравните с альтернативным синтезом из примера 114a) и образованием бороната. UPLC-MS 1: масса/заряд 531,3 $[M+H]^+$, t_R=0,95 мин.

Рацемическое промежуточное соединение ((2S*,3S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол подвергали хиральной SFC (ChiralPak IG, 250 × 30 мм, 5 мкм, CO_2/(MeOH+1%IPAm) 85:15, скорость потока: 80 мл/мин.) с получением отдельных энантиомеров с энантиомерным избытком >98% соответственно:

((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол: хиральная SFC (ChiralPak IG, 250 × 4,6 мм, 5 мкм, CO_2/(MeOH+1%IPAm) 85:15, скорость потока: 3 мл/мин.): t_R=4,20 мин.

((2R,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол: хиральная SFC (ChiralPak IG, 250 × 4,6 мм, 5 мкм, CO_2/(MeOH+1%IPAm) 85:15, скорость потока: 3 мл/мин.): t_R=5,20 мин.

Синтез (транс)-4-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)-1-метилциклогексан-1-ола (C-XXI):



(C-XXI)

.

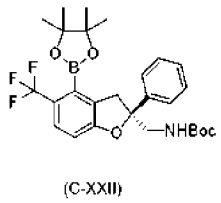
Указанное в заголовке соединение синтезировали по аналогии с ((2S,3S)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанолом (C-XIX) из 1-(2-бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксифенил)этанона (C-XIX-c) и этил-2-бром-2-(пиридин-3-ил)ацетата. Промежуточное соединение ((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (см. ниже) окисляли до соответствующего альдегида ($(COCl)_2$/TEA/DMSO, DCM) с последующим восстановительным аминированием с транс-4-амино-1-метилциклогексанолом (сравните с альтернативным синтезом из примера 114a) и образованием бороната. UPLC-MS 1: масса/заряд 531,4 $[M+H]^+$, t_R=0,96 мин.

Рацемическое промежуточное соединение ((2S*,3S*)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола подвергали хиральной HPLC (ChiralPak IG, 250 × 30 мм, 5 мкм, гептан/(EtOH+0,1% DEA) 1:1, скорость потока: 20 мл/мин.) с получением отдельных энантиомеров с энантиомерным избытком >98% соответственно:

((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол: хиральная SFC (ChiralPak IG, 250 × 4,6 мм, CO_2/(MeOH+0,1% NH_3) 6:4, скорость потока: 3 мл/мин.): t_R=3,71 мин.

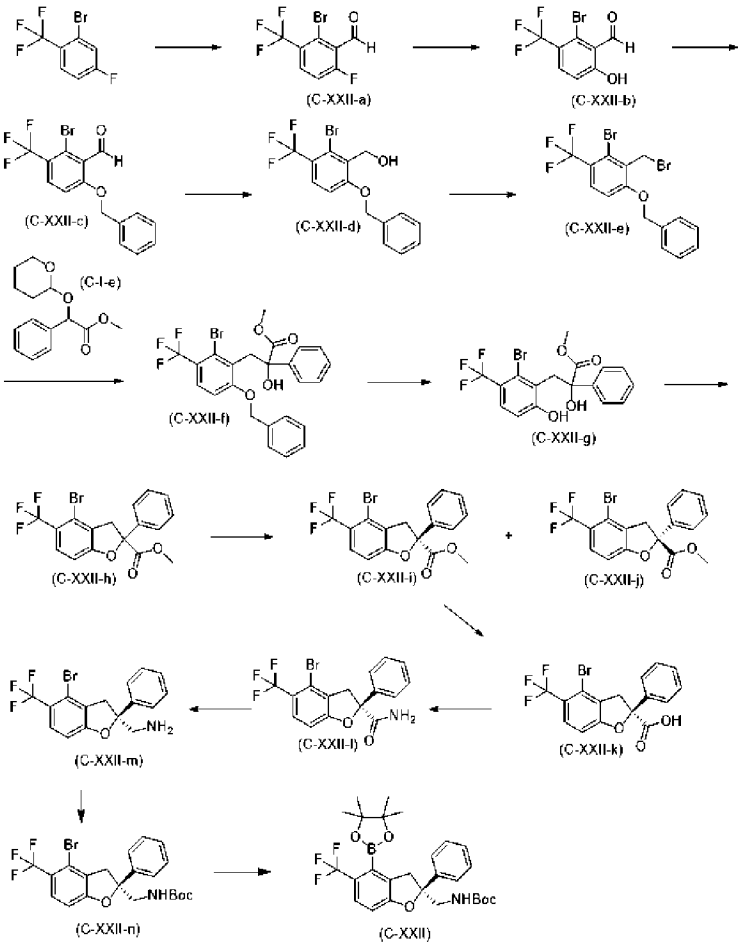
((2R,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол: хиральная SFC (ChiralPak IG, 250 × 4,6 мм, CO_2/(MeOH+0,1% NH_3) 6:4, скорость потока: 3 мл/мин.): t_R=2,81 мин.

Синтез трет-бутил-(S)-((2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XXII)



(C-XXII)

Схема реакции C-XXII:



Стадия 1. 2-Бром-6-фтор-3-(трифторметил)бензальдегид (C-XXII-a)

LDA (53,5 мл, 107 ммоль, 2 М в THF/гептане/этилбензоле) добавляли к перемешиваемому раствору 2-бром-4-фтор-1-(трифторметил)бензола (20 г, 82 ммоль) в THF (400 мл) в течение 1 мин. и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. Добавляли раствор N-метилформанилида (10,67 мл, 86 ммоль) в THF (20 мл) и реакционную смесь гасили при -78°C насыщ. раствором хлорида аммония. Добавляли EtOAc, затем насыщ. раствор NH_4Cl. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт растирали в Et_2O с получением белого твердого вещества (отбрасывали) и фильтрат абсорбировали на силикагеле, высушивали при 40°C под вакуумом и очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением необходимого продукта (14,3 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,13 (dd, J=8,9, 5,3 Гц, 1H), 7,61 (t, J=9,4 Гц, 1H).

Стадия 2. 2-Бром-6-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегид (C-XXII-b)

При 0°C к перемешиваемому раствору 2-(триметилсилил)этанола (6,67 мл, 46,5 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли NaH (2,00 г, 50,1 ммоль, 60% в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли раствор 2-бром-6-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида (C-XXII-a) (10 г, 35,8 ммоль) в DMF (10 мл) и перемешивание при 0°C продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью Et_2O. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью TBAF (4,68 г, 17,9 ммоль) в THF (100 мл) в течение 4,5 ч. при к. т. Добавляли воду и pH доводили до 5 с помощью 2 н. HCl. Водный слой экстрагировали с помощью Et_2O, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (7,00 г) в виде желтого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=9,0 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 266,9/268,9 $[M-H]^-$. t_R=1,16 мин.

Стадия 3. 6-(Бензилокси)-2-бром-3-(трифторметил)бензальдегид (C-XXII-c)

Смесь 2-бром-6-гидрокси-3-(трифторметил)бензальдегида (C-XXII-b) (7,00 г, 25,0 ммоль), бензилбромид (3,27 мл, 27,5 ммоль) и K_2CO_3 (5,18 г, 37,5 ммоль) в DMF (70 мл) перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Добавляли EtOAc и воду. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (8,49 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 7,96 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,51-7,28 (m, 6H), 5,32 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 358,9/361,0 $[M+H]^+$. t_R=1,32 мин.

Стадия 4. (6-(Бензилокси)-2-бром-3-(трифторметил)фенил)метанол (C-XXII-d)

$NaBH_4$ (0,850 г, 22,5 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 6-(бензилокси)-2-бром-3-(трифторметил)бензальдегида (C-XXII-c) (8,49 г, 22,5 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C и перемешивание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Реакционную

смесь гасили ацетоном и концентрировали. Добавляли DCM и воду. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 10% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 378,0/380,0 $[M+NH_4]^+$. t_R=1,22 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,52-7,28 (m, 5H), 7,22 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,71 (d, J=5,3 Гц, 2H).

Стадия 5. 1-(Бензилокси)-3-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (C-XXII-e)

CBr_4 (9,52 г, 28,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (6-(бензилокси)-2-бром-3-(трифторметил)фенил)метанола (C-XXII-d) (7,515 г, 19,1 ммоль) и PPh_3 (7,53 г, 28,7 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Добавляли DCM и 0,5 н. раствор NaOH. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (7,51 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,45-7,25 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 4,79 (s, 2H).

Стадия 6. Метил-3-(6-(бензилокси)-2-бром-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилпропаноат (C-XXII-f)

В течение 5 мин. к перемешиваемому раствору метил-2-фенил-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)ацетата (C-I-e) (6,58 г, 25,5 ммоль) в THF (150 мл) добавляли LDA (15,30 мл, 30,6 ммоль, 2 M в THF/гептане/этилбензоле) при -78°C. Через 30 мин. в течение 10 мин. добавляли раствор 1-(бензилокси)-3-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (C-XXII-e) (7,51 г, 17,00 ммоль) в THF (50 мл). Через 30 мин. при -78°C охлаждающую баню удаляли. Белая суспензия становилась прозрачным раствором, когда температура достигала 0°C. Перемешивание при 0°C продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ACN (50

мл) и обрабатывали с помощью 2 н. HCl (30 мл) при к. т. в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт растирали в Et_2O с получением первой части указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка. Фильтрат очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением второй части указанного в заголовке соединения. Обе части объединяли (6,94 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,36-7,20 (m, 8H), 7,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,02 (q, J=12,7 Гц, 2H), 3,97 (d, J=13,6 Гц, 1H), 3,70 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 509,0/511,0 $[M+H]^+$. t_R=1,45 мин.

Стадия 7. Метил-3-(2-бром-6-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилпропаноат (C-XXII-g)

Смесь метил-3-(6-(бензилокси)-2-бром-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилпропаноата (C-XXII-f) (6,94 г, 13,6 ммоль) и Ra-Ni (1,5 г, 17,51 ммоль) в MeOH (140 мл) перемешивали при атмосферном давлении H_2 при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56-7,43 (m, 3H), 7,36-7,19 (m, 3H), 6,86 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,87 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,65-3,54 (m, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 417,0/419,0 $[M-H]^-$. t_R=1,22 мин.

Стадия 8. Метил-4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XXII-h)

DIAD (2,88 мл, 14,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-3-(2-бром-6-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-2-гидрокси-2-фенилпропаноата (C-XXII-g) (5,7 г, 13,5 ммоль) и PPh_3 (3,88 г, 14,8 ммоль) в THF (80 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Для обработки реакционную смесь концентрировали и добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного

в заголовке соединения (5,13 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,14 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,68 (s, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 399,0/401,1 $[M-H]^-$. t_R=1,39 мин.

Стадия 9. (S)-Метил-4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XXII-i) и (R)-метил 4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XXII-j)

Рацемический метил-4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XXII-h) (4,8 г, 11,96 ммоль) разделяли посредством хиральной препаративной HPLC (Chiralcel OJ, 500 × 100 мм, 20 мкм, гептан/IPA 80:20, скорость потока: 120 мл/мин.) с получением указанных в заголовке соединений в виде чистых энантиомеров с энантиомерным избытком >99% соответственно:

(S)-метил-4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XXII-i) (2,30 г): хиральная HPLC (Chiralcel OJ-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм, гептан/IPA 80:20, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=8,20 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,48-7,32 (m, 3H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,14 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,73-3,59 (m, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 418,0/419,9 $[M+NH_4]^+$. t_R=1,39 мин.

(R)-метил-4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XXII-j) (1,90 г): хиральная HPLC (Chiralcel OJ-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм. гептан/IPA 80:20, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=17,39 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,14 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,73-3,58 (m, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 418,0/420,0 $[M+NH_4]^+$. t_R=1,39 мин.

Стадия 10. (S)-4-Бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (C-XXII-k)

При к. т. к перемешиваемому раствору (S)-метил-4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XXII-i) (2,3 г, 5,7 ммоль) в MeOH (30 мл) и THF (30 мл) добавляли 2 н. NaOH (28,7 мл, 57,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Органические растворители удаляли при пониженном давлении, оставшийся водный слой подкисляли до pH 3 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (2,2

г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,48-7,32 (m, 3H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,09 (d, J=16,7 Гц, 1H), 3,62 (d, J=16,7 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 385,1/387,1 $[M-H]^-$. t_R=1,08 мин.

Стадия 11. (S)-4-Бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид (C-XXII-l)

К перемешиваемому раствору (S)-4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты (C-XXII-k) (2,2 г, 5,7 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли оксалилхлорид (0,647 мл, 7,39 ммоль), затем 3 капли DMF при 0°C. Ледяную баню удаляли и перемешивание при к. т. продолжали в течение 30 мин. Раствор хлорангидрида медленно добавляли через капельную воронку к ледяному гидроксиду аммония (40 мл, 308 ммоль, 30% в воде). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли DCM и воду и смесь фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (1,9 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,63-7,51 (m, 3H), 7,49-7,31 (m, 3H), 7,11 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,09 (d, J=16,6 Гц, 1H), 3,48 (d, J=16,6 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 384,0/386,0 $[M-H]^-$. t_R=1,15 мин.

Стадия 12. (S)-(4-Бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XXII-m)

К перемешиваемому раствору (S)-4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамида (C-XXII-l) (1,94 г, 5,0 ммоль) в THF (40 мл) добавляли боран-метилсульфидный комплекс (10,02 мл, 20,04 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. добавляли MeOH (10 мл). Через 30 мин. при к. т. добавляли 1 н. HCl (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Добавляли DCM и насыщ. раствор $NaHCO_3$, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 5% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,58 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,23 (m, 5H), 7,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,85 (d, J=16,6

Гц, 1H), 3,22 (d, J=16,5 Гц, 1H), 3,01 (s, 2H), 1,90 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 372,0/374,0 $[M+H]^+$. t_R=0,85 мин.

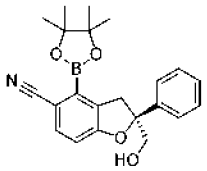
Стадия 13. трет-Бутил-(S)-((4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XXII-n)

Осуществляли Boc-защиту для (S)-(4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XXII-m) как описано для промежуточного соединения C-I-p (стадия 14 синтеза промежуточного соединения C-I). UPLC-MS 1: масса/заряд 372,0/374,0 $[M+H-Boc]^+$. t_R=1,43 мин.

Стадия 14. трет-Бутил-(S)-((2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XXII)

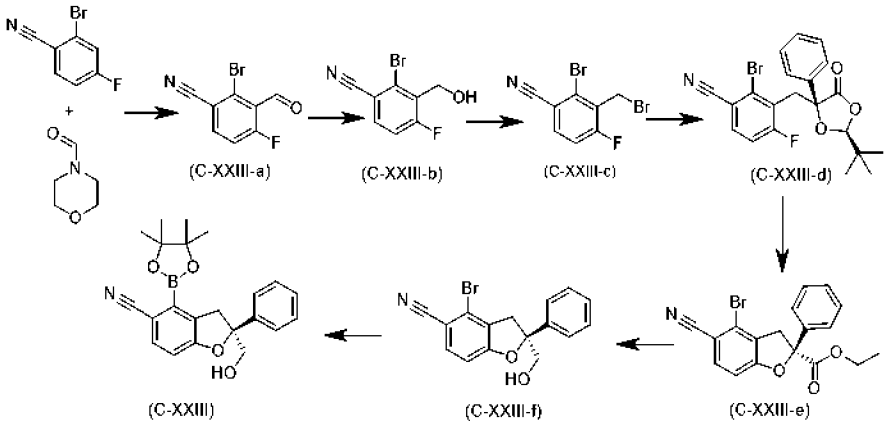
трет-Бутил-(S)-((4-бром-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XXII-n) преобразовывали в указанное в заголовке соединение по аналогии со стадией 15 синтеза промежуточного соединения C-I. UPLC-MS 1: масса/заряд 420,2 $[M+H]^+$. t_R=1,49 мин.

Синтез (S)-2-(гидроксиметил)-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрила (C-XXIII):



(C-XXIII)

Схема реакции C-XXIII:



Стадия 1. 2-Бром-4-фтор-3-формилбензонитрил (C-XXIII-a)

При -78°C к перемешиваемому раствору 2-бром-4-фторбензонитрила (10,5 г, 52,5 ммоль) в THF (250 мл) добавляли раствор LDA (31,5 мл, 63,0 ммоль, 2 н. в гептане) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C перед

тем, как добавляли 4-формилморфолин (6,33 мл, 63,0 ммоль). Реакционную смесь гасили с помощью 0,1 М HCl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (9,2 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 224,0/226,0 $[M-H]^-$. t_R=0,80 мин.

Стадия 2. 2-Бром-4-фтор-3-(гидроксиметил)бензонитрил (C-XXIII-b)

При 0°C к перемешиваемому раствору 2-бром-4-фтор-3-формилбензонитрила (C-XXIII-a) (9,3 г, 40,8 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли $NaBH_4$ (0,772 г, 20,4 ммоль) в атмосфере Ar и перемешивание при этой температуре продолжали в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали и гасили насыщ. раствором NH_4Cl. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 70% EtOAc) с получением необходимого продукта (8,18 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,01 (dd, J=8,6, 5,6 Гц, 1H), 7,52 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,42 (t, J=5,6 Гц), 4,63 (dd, J=5,6, 2,5 Гц, 2H).

Стадия 3. 2-Бром-3-(бромметил)-4-фторбензонитрил (C-XXIII-c)

При 0°C в атмосфере Ar к перемешиваемому раствору 2-бром-4-фтор-3-(гидроксиметил)бензонитрила (C-XXIII-b) (7,06 г, 30,7 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли CBr_4 (15,27 г, 46,0 ммоль) и трифенилфосфин (12,07 г, 46,0 ммоль). Перемешивание при 0°C продолжали в течение 30 мин. перед тем, как реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (7,43 г) в виде бесцветной пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,76-3,72 (m, 4H), 3,23-3,19 (m, 4H).

Стадия 4. 2-Бром-3-(((2S,4S)-2-(трет-бутил)-5-оксо-4-фенил-

1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-фторбензонитрил (C-XXIII-d)

При -78°C в атмосфере Ar к перемешиваемой суспензии (2S,5S)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-она (CAS 81036-97-7) (8,21 г, 37,3 ммоль) в THF (200 мл) добавляли LDA (18,64 мл, 37,3 ммоль, 2 M в THF). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. перед тем, как добавляли раствор 2-бром-3-(бромметил)-4-фторбензонитрила (C-XXIII-c) (8,4 г, 28,7 ммоль) в THF (20 мл). Реакционной смеси обеспечивали нагревание до 0°C, ее гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (12,21 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 449,2/451,2 $[M+NH_4]^+$, t_R=1,37 мин.

Стадия 5. (S)-Этил-4-бром-5-циано-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XXIII-e)

При 0°C к перемешиваемому раствору 2-бром-3-(((2S,4S)-2-(трет-бутил)-5-оксо-4-фенил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-фторбензонитрила (C-XXIII-d) (12,21 г, 28,2 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли раствор этоксида натрия (10,54 мл, 28,2 ммоль, 21 вес. % в EtOH) и перемешивание при 0°C продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (7,81 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 389,2/391,2 $[M+NH_4]^+$, t_R=1,24 мин.

Стадия 6. (S)-4-Бром-2-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрил (C-XXIII-f)

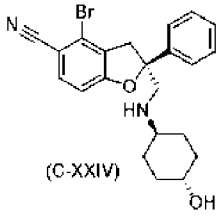
При к. т. к перемешиваемому раствору (S)-этил-4-бром-5-циано-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XXIII-e) (6,26 г, 16,8 ммоль) в THF (100 мл) добавляли MeOH (2,72 мл, 67,3 ммоль) и LiBH4 (1,465 г, 67,3 ммоль). Через 16 ч. реакционную смесь гасили добавлением насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали.

Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (4,20 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 347,1/349,2 $[M+NH_4]^+$, t_R=1,04 мин.

Стадия 7. (S)-2-(Гидроксиметил)-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрил (C-XXIII)

(S)-4-Бром-2-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрил (C-XXIII-f) преобразовывали в указанное в заголовке соединение по аналогии со стадией 15 синтеза промежуточного соединения C-I. UPLC-MS 1: масса/заряд 422,3 $[M+формиат]^-$. t_R=1,18 мин.

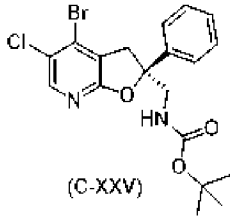
Синтез (S)-4-бром-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрила (C-XXIV):



(C-XXIV)

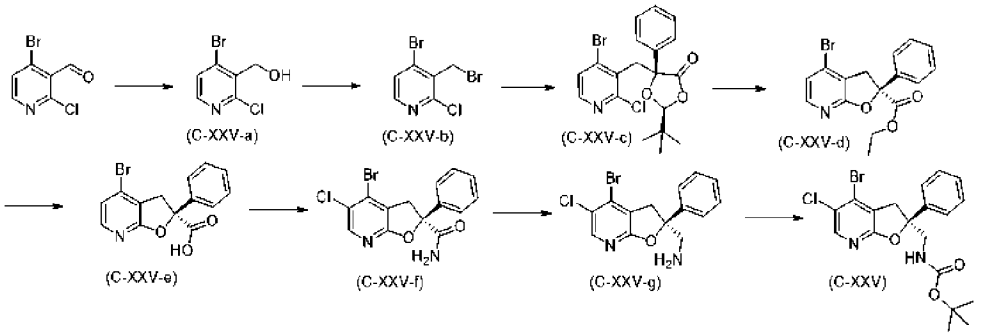
Указанное в заголовке соединение получали из (S)-4-бром-2-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрила (C-XXIII-f) посредством окисления ($(COCl)_2$/TEA/DMSO, DCM) до соответствующего альдегида с последующим восстановительным аминированием с транс-4-аминоциклогексанолом с применением $NaBH(OAc)_3$, UPLC-MS 1: масса/заряд 427,2/429,2 $[M+H]^+$, t_R=0,71 мин.

Синтез трет-бутил-(S)-((4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамата (C-XXV):



(C-XXV)

Схема реакции XXV:



Стадия 1. (4-Бром-2-фторпиридин-3-ил)метанол (C-XXV-a)

4-Бром-2-хлорникотинальдегид (5,05 г, 24,8 ммоль) растворяли в THF (50 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли $NaBH_4$ (0,936 г, 24,76 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили охлажденной льдом водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,19 г). UPLC-MS 1: t_R=0,52 мин., масс-ион не наблюдали.

Стадия 2. 4-Бром-3-(бромметил)-2-фторпиридин (C-XXV-b)

(4-Бром-2-фторпиридин-3-ил)метанол (C-XXV-a) (3,91 г, 15,0 ммоль) растворяли в DCM (40 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли PPh_3 (6,69 г, 25,5 ммоль) и CBr_4 (8,45 г, 25,5 ммоль). Полученный раствор нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении; неочищенный остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (3,17 г). UPLC-MS 1: t_R=1,01 мин., масс-ион не наблюдали.

Стадия 3. (2S,5S)-5-((4-Бром-2-фторпиридин-3-ил)метил)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-он (C-XXV-c)

4-Бром-3-(бромметил)-2-фторпиридин (C-XXV-b) (2,32 г, 8,63 ммоль) и (2S,5S)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-он (CAS 81036-97-7) (2,470 г, 11,22 ммоль) растворяли в DMF (50 мл) в атмосфере Ar и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли NaH (0,518 г, 12,94 ммоль, 60% в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0°C. Реакционную смесь разделяли между насыщ. раствором $NaHCO_3$ и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с применением флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2,71 г). UPLC-MS 1: 408,3 $[M+H]^+$, t_R=1,37 мин.

Стадия 4. Этил-(S)-4-бром-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (C-XXV-d)

(2S,5S)-5-((4-Бром-2-фторпиридин-3-ил)метил)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-он (C-XXV-c) (2,7 г, 6,61 ммоль) растворяли в EtOH (27 мл) в атмосфере Ar и охлаждали до 0°C. Затем добавляли раствор этоксида натрия (0,450 г, 6,61 ммоль) в EtOH (27 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили посредством добавления 0,1 н. HCl и затем EtOH удаляли in vacuo. Водный слой отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc, затем промывали солевым раствором. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,26 г), которое применяли для последовательного гидролиза без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: 348,2 $[M+H]^+$, t_R=1,18 мин.

Стадия 5. (S)-4-Бром-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота (C-XXV-e)

Этил-(S)-4-бром-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат (C-XXV-d) (2,26 г, 6,5 ммоль) растворяли в THF (13,5 мл) и разбавляли водой (9,0 мл). Раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли $LiOH.H_2O$ (0,207 г, 8,64 ммоль). Реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. и ее перемешивали в течение 2 ч. перед тем, как ее гасили лимонной кислотой (10% в воде и этилацетате). Слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои экстрагировали водой и промывали солевым раствором. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г). UPLC-MS 1: 320,1 $[M+H]^+$, t_R=0,80 мин.

Стадия 6. (S)-4-Бром-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (C-XXV-f)

(S)-4-Бром-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота (C-XXV-e) (2,2 г, 5,6 ммоль) растворяли в DCM (22 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли DMF (7,3 мкл, 0,095 ммоль)

и оксалилхлорид (677 мкл, 7,89 ммоль). Реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. и ее перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор аммиака (16,5 мл, 133 ммоль, 32% в воде). Перемешивание при 0°C продолжали в течение 1,25 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и добавляли DCM. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,59 г). UPLC-MS 1: 319,1 $[M+H]^+$, t_R=0,89 мин.

Стадия 7. (S)-4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (C-XXV-g)

(S)-4-Бром-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (C-XXV-f) (1,59 г, 4,98 ммоль) растворяли в ACN (33 мл). Добавляли N-хлорсукцинимид (0,998 г, 7,47 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 50°C, и перемешивали в течение 26 ч. при 50°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с применением флеш-хроматографии (диоксид кремния, н-гептан/EtOAc, градиент от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (989 мг). UPLC-MS 1: 353,1 $[M+H]^+$, t_R=1,02 мин.

Стадия 8. (S)-(4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-ил)метанамин (C-XXV-h)

(S)-4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид (C-XXV-g) (989 мг, 2,8 ммоль) растворяли в THF (4,7мл). Добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (15,6 мл, 15,60 ммоль, 1 M в THF) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 20 минут, затем добавляли 2 н. HCl и раствор перемешивали в течение 30 минут при к. т. К смеси добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и EtOAc. Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (727 мг). UPLC-MS 1: 339,0 $[M+H]^+$, t_R=0,72 мин.

Стадия 9. трет-Бутил-(S)-((4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат (C-XXV)

К раствору (S)-(4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-

b]пиридин-2-ил)метанамина (C-XXV-h) (727 мг, 1,4 ммоль) в DCM (17 мл) при 0°C добавляли Boc-ангидрид (467 мг, 2,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 ч. перед тем, как ее концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc; градиент от 0% до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (367 мг). UPLC-MS: 383,1 $[M+H-tBu]^+$, t_R=1,31 мин.

Синтез трет-бутил-((6-хлор-2-фенил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XXVI):

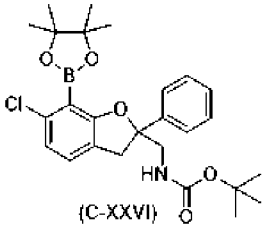
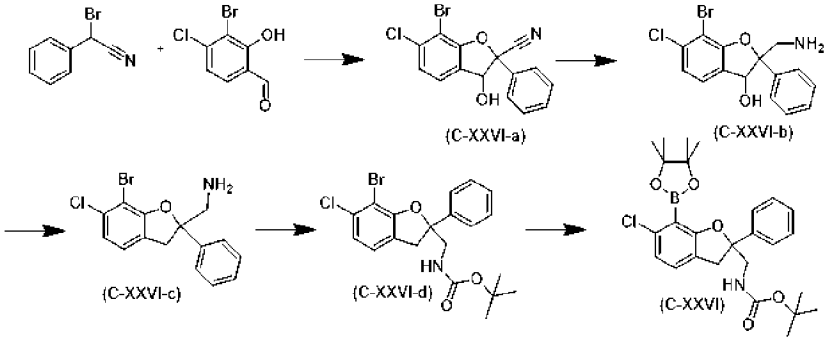


Схема реакции C-XXVI:



Стадия 1. 7-Бром-6-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XXVI-a)

При к. т. к перемешиваемому раствору 3-бром-4-хлор-2-гидроксибензальдегида (3,00 г, 12,74 ммоль) и 2-бром-2-фенилацетонитрила (3,00 г, 15,3 ммоль) в DCM (42 мл) добавляли DIPEA (3,34 мл, 19,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней с получением коричневого раствора. Реакционную смесь фильтровали над Hyflo и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 10% до 30% EtOAc) с получением необходимого продукта (2,57 г) в виде диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 348,1/350,1 $[M-H]^-$. t_R=1,14 мин.

Стадия 2. 2-(Аминометил)-7-бром-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ол (C-XXVI-b)

К перемешиваемому раствору 7-бром-6-хлор-3-гидрокси-2-фенил-

2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XXVI-a) (2,72 г, 7,76 ммоль) в THF (30 мл) при к. т. добавляли боран-метилсульфидный комплекс (19,40 мл, 38,8 ммоль, 2 M в THF) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C реакционную смесь гасили посредством осторожного добавления 1 н. NaOH (30 мл). Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в EtOAc. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде диастереомерной смеси (2,9 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 354,1/356,1 $[M+H]^+$. t_R=0,63 и 0,74 мин.

Стадия 3. (7-Бром-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (C-XXVI-c)

При к. т. к раствору 2-(аминометил)-7-бром-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ола (C-XXVI-b) (2,9 г, 6,13 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли трипропилсилан (19,25 мл, 92 ммоль), затем диэтилэфират трифторида бора (2,33 мл, 18,40 ммоль) и TFA (1,14 мл, 18,40 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 4 ч. перед тем, как его гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ при к. т. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,08 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 338,1/340,0 $[M+H]^+$, t_R=0,78 мин.

Стадия 4. трет-Бутил-((7-бром-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XXVI-d)

При к. т. к перемешиваемому раствору (7-бром-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (C-XXVI-c) (2,08 г, 6,13 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли Boc-ангидрид (2,00 г, 9,20 ммоль) и TEA (1,71 мл, 12,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщ. раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 10% до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 438,2/440,0 $[M+H]^+$. t_R=1,43 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-((6-хлор-2-фенил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-

ил)метил)карбамат (C-XXVI)

При 80°C аддукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (146 г, 0,18 ммоль) добавляли в атмосфере Ar к перемешиваемой суспензии трет-бутил-((7-бром-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XXVI-d) (1,29 г, 1,79 ммоль), бис(пинаколато)дибора (683 мг, 2,7 ммоль) и ацетата калия (528 мг, 5,4 ммоль) в толуоле (4 мл) и реакционную смесь энергично перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали через целит и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, элюент циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (480 мг). UPLC MS 1: масса/заряд 486,3 $[M+H]^+$. t_R=1,49 мин.

Синтез трет-бутил-((4-бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)метил)карбамата (C-XXVII):

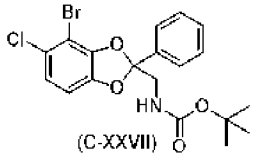
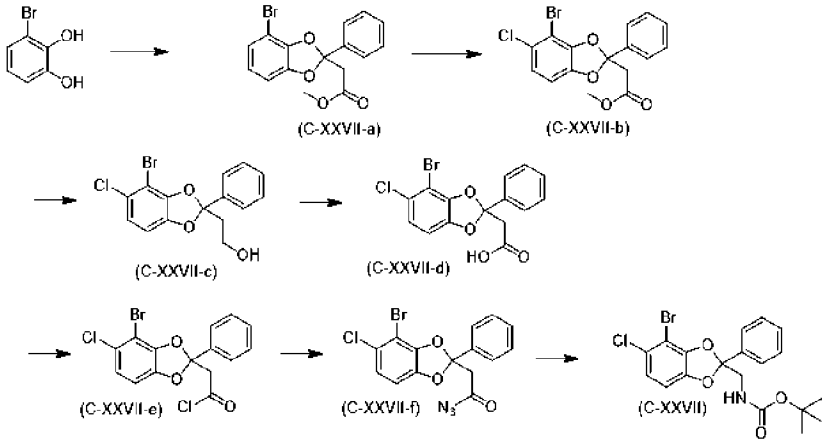


Схема реакции XXVII:



Стадия 1. Метил-2-(4-бром-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)ацетат (C-XXVII-a)

К перемешиваемому раствору 3-бромбензол-1,2-диола (80,47 г, 425,7 ммоль) и метил-3-фенилпропиолата (75 г, 468,3 ммоль) в толуоле (600 мл) добавляли додекакарбонилтрирутений (13,61 г, 21,3 ммоль) в атмосфере N_2. Реакционную смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, петролейный эфир/EtOAc; градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (96,0 г). ^{1}H ЯМР (400

МГц, $CDCl_3$) δ 7,65-7,63 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 3H), 6,95 (dd, *J*=8,3, 1,0 Гц, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,35 (s, 2H).

Стадия 2. Метил-2-(4-бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)ацетат (C-XXVII-b)

К перемешиваемому раствору метил-2-(4-бром-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)ацетата (C-XXVII-a) (85 г, 0,24 моль) в ACN (1,3 л) добавляли N-хлорсукцинимид (38,99 г, 0,292 моль) и TFA (24,7 мл, 0,32 моль). Раствор нагревали до 60°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью TBME (500 мл). Органическую фракцию промывали дважды насыщ. раствором $NaHCO_3$ (300 мл). Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, PE/EtOAc; градиент от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (67,0 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62-7,60 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 3H), 6,94 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

Стадия 3. 2-(4-Бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)этан-1-ол (C-XXVII-c)

К перемешиваемому раствору метил-2-(4-бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)ацетата (C-XXVII-b) (1,0 г, 2,61 ммоль) добавляли $LiBH_4$ (1,30 мл, 2,61 ммоль, 2 M в THF) через капельную воронку в атмосфере Ar при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 4 дней при к. т. Реакционный раствор охлаждали до 4°C и затем гасили посредством добавления раствора 10% водной лимонной кислоты (500 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли TBME (600 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью TBME. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc; градиент 0-10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,57-7,51 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,08 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,98 (d, 8,4 Гц), 4,63 (s, 1H), 3,48 (dd, *J*=7,8, 6,9 Гц, 2H), 2,52 (dd, *J*=7,8, 6,8Hz, 2H).

Стадия 4. 2-(4-Бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)уксусная кислота (C-XXVII-d)

2-(4-Бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3)]диоксол-2-ил)этанол (C-XXVII-c) (5,0 г, 14,1 ммоль) растворяли в DCM (150 мл).

Добавляли воду (75 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли TEMPO (550 мг, 3,52 ммоль) с последующим добавлением (диацетоксийод)бензола (10,20 г, 31,7 ммоль). Полученную в результате бледно-коричневую эмульсию перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH (3 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь разделяли между водой и DCM. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM, высушивали над безводным $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния. К остатку добавляли петролейный бензол (50 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем перемешивали в течение ночи при к. т. Суспензию фильтровали и полученное твердое вещество высушивали при 50°C, 0,1 мбар в течение 1 ч. с получением 1,56 г указанного в заголовке соединения. Вторую порцию получали из исходного раствора с получением дополнительно 1,44 г указанного в заголовке соединения. UPLC-MS *масса/заряд* 369,1 $[M+H]^+$.

Стадия 5. 2-(4-Бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)ацетилхлорид (C-XXVII-e)

2-(4-Бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)уксусную кислоту (C-XXVII-d) (1,40 г, 3,8 ммоль) растворяли в DCM (30 мл) и DMF (3 мл). Полученный в результате бледно-желтый раствор охлаждали до 0°C. При этой температуре добавляли раствор оксалилдихлорида (8,3 мл, 8,3 ммоль, 1 M в DCM) в течение 15 мин. Ледяную баню удаляли и раствор перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде желтой камеди (1,60 г). Хлорангидрид применяли без дополнительной очистки.

Стадия 6. 2-(4-Бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)ацетилазид (C-XXVII-f)

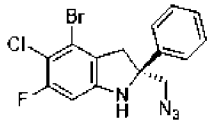
Неочищенный 2-(4-бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)ацетилхлорид (C-XXVII-e) (1,60 г, 4,1 ммоль) растворяли в ацетоне (40 мл). Полученный в результате бледно-желтый раствор охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям через капельную воронку к перемешиваемому раствору азида натрия (20 мл, 20 ммоль, 1 M в воде). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого остатка. Остаток (взвесь) разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и воды (50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым

раствором, затем высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (590 мг). Применяли без дополнительной очистки. UPLC-MS *масса/заряд* 394,1 $[M+H]^+$.

Стадия 7. трет-Бутил-((4-бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)метил)карбамат (C-XXVII)

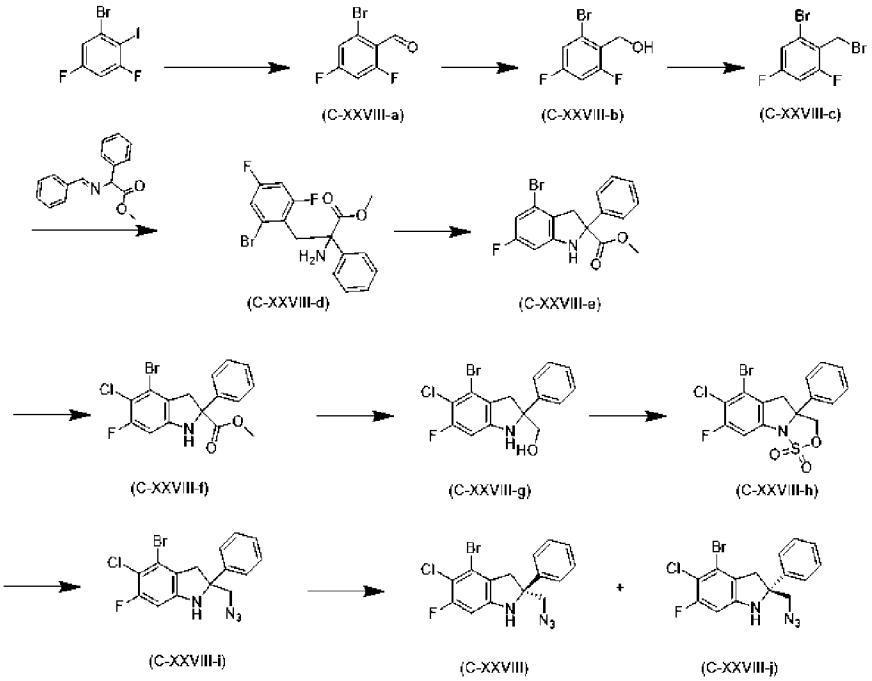
2-(4-Бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)ацетил азид (C-XXVII-f) (590 мг, 1,5 ммоль) растворяли в *t*-BuOH (30 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Раствор выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc; градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (474 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,55 (h, *J*=3,4, 2,9 Гц, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,33 (t, *J*=6,4 Гц, 1H), 7,09 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,96 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,72 (q, *J*=8,7, 7,8 Гц, 2H), 1,31 (s, 9H).

Синтез (S)-2-(азидометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолина (C-XXVIII):



(C-XXVIII)

Схема реакции C-XXVIII:



Стадия 1. 2-Бром-4,6-дифторбензальдегид (C-XXVIII-a)

К перемешиваемому раствору 2-бром-4,6-дифторйодбензола (638 г, 2,0 моль) в Me-THF (5 л), охлажденному при -10°C, в атмосфере

Ar добавляли по каплям комплекс хлорида изопропилмагния LiCl (2000 мл, 2,6 моль, 1,3 М в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -5°C. Затем добавляли 4-формилморфолин (7,98 мл, 79 ммоль) при -5°C. Перемешивание при этой температуре продолжали в течение 1 ч. перед тем, как реакционную смесь гасили с помощью 2 н. HCl (1,5 л). Продукт экстрагировали с помощью DCM (3×2 л). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (265 г). UPLC-MS 1: t_R=0,94 мин.

Стадия 2. (2-Бром-4,6-дифторфенил)метанол (C-XXVIII-b)

При 0°C к перемешиваемому раствору 2-бром-4,6-дифторбензальдегида (C-XXVIII-a) (420 г, 1,90 моль) в MeOH (3,2 л) порциями добавляли $NaBH_4$ (36,1 г, 0,95 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем гасили насыщ. раствором NH_4Cl (1 л). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (311 г). UPLC-MS 1: t_R=0,80 мин.

Стадия 3. 1-Бром-2-(бромметил)-3,5-дифторбензол (C-XXVIII-c)

При 0°C к перемешиваемому раствору (2-бром-4,6-дифторфенил)метанола (C-XXVIII-b) (105 г, 471 ммоль) в DCM (800 мл) добавляли PPh_3 (161 г, 612 ммоль), затем NBS (109 г, 612 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После концентрирования неочищенный материал очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан 100%) с получением указанного в заголовке соединения (95 г). UPLC-MS 1: t_R=1,22 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,58 (td, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 4,65 (s, 2H).

Стадии 4. Метил-2-амино-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-фенилпропаноат (C-XXVIII-d)

К перемешиваемому раствору метил-(E)-2-(бензилиденамино)-2-фенилацетата CAS [153924-62-0] (55 г, 217 ммоль) в THF (500 мл), охлажденному при -5 °C, добавляли по каплям KOtBu (261 мл, 261 ммоль, 1 М в THF) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем охлаждали до 0°C и добавляли раствор 1-бром-2-(бромметил)-3,5-дифторбензола (C-XXVIII-c) (68 г, 239

ммоль) в THF (90 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин., затем гасили с помощью 1 н. HCl. Смесь перемешивали в течение 1 ч. и экстрагировали гептаном (3×500 мл). pH водного слоя доводили до pH ~ 8-9 и экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке рацемического соединения (35 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 370,2/372,2 $[M+H]^+$, t_R=1,07 мин.

Стадия 5. Метил-4-бром-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилат (C-XXVIII-e)

К раствору метил-2-амино-3-(2-бром-4,6-дифторфенил)-2-фенилпропаноата (C-XXVIII-d) (75 г, 203 ммоль) в THF (1,5 л), охлажденному при 0°C, добавляли в атмосфере Ar раствор LDA (200 мл, 400 ммоль, 2 M в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C перед тем, как ее гасили раствором 10% лимонной кислоты. Смесь экстрагировали с помощью TBME (3×1 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке рацемического соединения (41 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 350,2/352,2 $[M+H]^+$, t_R=1,31 мин.

Стадия 6. Метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилат (C-XXVIII-f)

К раствору метил-4-бром-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилата (C-XXVIII-e) (35,0 г, 100 ммоль) в THF (350 мл), охлажденному при 0°C, последовательно добавляли N-хлорсукцинимид (14,6 г, 110 ммоль) и моногидрат p-TsOH (20,9 г, 110 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. перед тем, как ее гасили 10% раствором $Na_2S_2O_3$ (100 мл). Продукт экстрагировали с помощью TBME (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 5% EtOAc) с получением указанного в заголовке рацемического продукта (23 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 384,1/386,1 $[M+H]^+$, t_R=1,37 мин.

Стадия 7. (4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-ил)метанол (C-XXVIII-g)

К раствору метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилата (C-XXVIII-f) (10 г, 26 ммоль) в THF (200 мл),

охлажденному при 0°C, добавляли по каплям раствор $LiBH_4$ (13 мл, 26 ммоль, 2 M в THF). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем при к. т. в течение 6 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили 10% раствором лимонной кислоты (500 мл), затем экстрагировали с помощью TBME (2×1 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Продукт кристаллизовали в смеси TBME (100 мл) и гептана (200 мл). Суспензию фильтровали, промывали гептаном (50 мл), затем высушивали в HV при 50°C с получением указанного в заголовке рацемического соединения (8,3 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 356,1/358,1 $[M+H]^+$, t_R=1,21 мин.

Стадия 8. 5-Бром-6-хлор-7-фтор-3a-фенил-3a,4-дигидро-3H-[1,2,3]оксатиазоло[3,4-a]индол-1,1-диоксид (C-XXVIII-h)

К раствору имидазола (19 г, 278 ммоль) в THF (150 мл), охлажденному при -78°C, добавляли раствор тионилхлорида (5,1 мл, 69,6 ммоль) в THF (65 мл) в течение 20 мин. (достаточно экзотермическая реакция, температуру поддерживали от -60°C до -40°C). Суспензию перемешивали в течение 20 мин. при -78°C. Затем добавляли раствор (4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-ил)метанола (C-XXVIII-g) (8,3 г, 23,2 ммоль) в THF (60 мл) в течение 5 мин. при -78°C и полученную в результате суспензию перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл), гасили с помощью раствора 2 н. лимонной кислоты (400 мл) и промывали солевым раствором (2×300 мл). Водные слои подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением промежуточного соединения N-сульфоксидкетимина UPLC-MS 1: масса/заряд 402,1/404,1 $[M+H]^+$, t_R=1,34 мин.

Полученный неочищенный материал быстро суспендировали в ACN (150 мл). К смеси, охлажденной при 0°C, последовательно добавляли хлорид рутения (III) (0,270 г, 1,287 ммоль) и перйодат натрия (7,9 г, 36,8 ммоль) с последующим добавлением по каплям воды (105 мл) в течение 3 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и при к. т. в течение 1 ч. Добавляли воду (300 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×600 мл). Органические слои промывали водой (300 мл) и солевым раствором (300 мл), затем объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, 9:1) с получением указанного в

заголовке соединения (3,7 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 462,2/464,2 $[M+формиат]^-$, t_R=1,32 мин.

Стадии 9 и 10. (S)-2-(Азидометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин (C-XXVIII) и (R)-2-(азидометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин (C-XXVIII-j)

Добавляли азид натрия (0,6 г, 9,2 ммоль) при к. т. к раствору 5-бром-6-хлор-7-фтор-3a-фенил-3a,4-дигидро-3H-[1,2,3]оксатиазоло[3,4-a]индол-1,1-диоксида (C-XXVIII-h) (3,7 г, 8,8 ммоль) в DMF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч., затем гасили серной кислотой (49,5 мл, 4,95 ммоль) при к. т. и перемешивали в течение еще 1,5 ч. при к. т. Добавляли воду (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×1 л). Органические слои промывали солевым раствором (500 мл), объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc 95:5) с получением рацемического продукта. Оба энантиомера разделяли посредством хиральной SFC (Lux Amylose-1, 250 × 30 мм, 50 мкм, CO_2/ (MeOH+0,1% NH_3) 1:1, 40°C, скорость потока: 80 мл/мин., 3 мл/введение, время цикла 11 мин.) с получением (S)-2-(азидометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолина (C-XXVIII) (1,3 г) и (R)-2-(азидометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолина (C-XXVIII-j) (1,3 г) с энантиомерным избытком 99% соответственно.

(S)-2-(Азидометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин (C-XXVIII):

Хиральная SFC: Chiralpak AD 100×4,6 мм, 5 мкм, CO_2/ (MeOH+0,1% NH_3) 1:1, скорость потока 3 мл/мин.), t_R: 2,76 мин., UPLC-MS 1: масса/заряд 381,0 /383,0 $[M+H]^+$, t_R=1,42 мин.

Другой энантиомер, (R)-2-(азидометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин (C-XXVIII-j):

Хиральная SFC: Chiralpak AD 100×4,6 мм, 5 мкм, CO_2/ (MeOH+0,1% NH_3) 1:1, скорость потока 3 мл/мин.), t_R: 1,12 мин. UPLC-MS 1: масса/заряд 381,0/383,0 $[M+H]^+$, t_R=1,42 мин.

Синтез трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXIX):

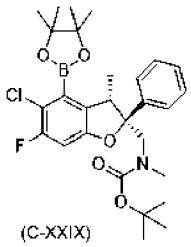
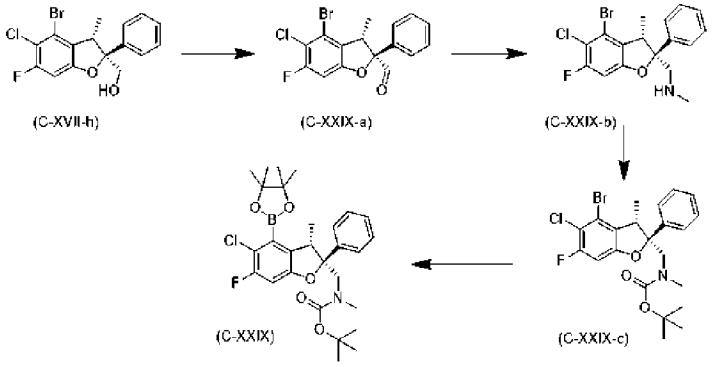


Схема реакции C-XXIX:



Стадия 1. (2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XXIX-a)

К перемешиваемому раствору оксалилхлорида (3,01 мл, 34,4 ммоль) в DCM (60 мл) добавляли DMSO (4,9 мл, 68,9 ммоль) в DCM (10 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Затем добавляли раствор ((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XVII-h) (8 г, 21,5 ммоль) в DCM (30 мл) и перемешивание при -78°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли TEA (15,0 мл, 108 ммоль) и реакционной смеси обеспечивали нагревание до 0°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли в DCM и воде, экстрагировали дважды с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8,6 г) в виде желтой пены, которое применяли без очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 367,0/368,8 $[M-H]^-$, t_R =1,39 мин.

Стадия 2. 1-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-N-метилметанамин (C-XXIX-b)

Раствор (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегида (C-XXIX-a) (8,6 г, 20,9 ммоль) и метиламина гидрохлорида (14,14 г, 209 ммоль) (который тонко измельчали и высушивали в течение 1 ч. в HV) в DCM (100 мл) перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,88 г, 41,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. перед тем, как ее разбавляли насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM.

Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, (7 н. аммиак в MeOH)/DCM, градиент от 0% до 4% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения (5,27 г) в виде желтого масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 383,7/385,7 $[M+H]^+$, t_R =0,87 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат (C-XXIX-c)

К перемешиваемому раствору 1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-N-метилметанамина (C-XXIX-b) (5,27 г, 13,29 ммоль) и TEA (3,70 мл, 26,6 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли BOC-ангидрид (4,01 мл, 17,3 ммоль) при к. т. и перемешивание продолжали в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли в DCM и воде, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/Hep, градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (6,55 г) в виде белой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 484,4/486,4 $[M+H]^+$, t_R =1,57 мин.

Стадия 4. трет-Бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат (C-XXIX)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXIX-c) (6,55 г, 13,1 ммоль), бис(пинаколато)дибора (4,99 г, 19,7 ммоль) и гидроксида калия (1,838 г, 32,8 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли аддукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (1,07 г, 1,31 ммоль) при 60°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали над Hyflo и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,53-7,02 (m, 6H), 4,61-3,43 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,38-1,10 (m, 24H). UPLC-MS 1: масса/заряд 532,5 $[M+H]^+$, t_R =1,58 мин.

Синтез трет-бутил-(((2S,3R)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-

2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXX)

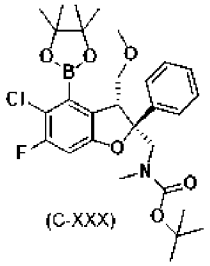
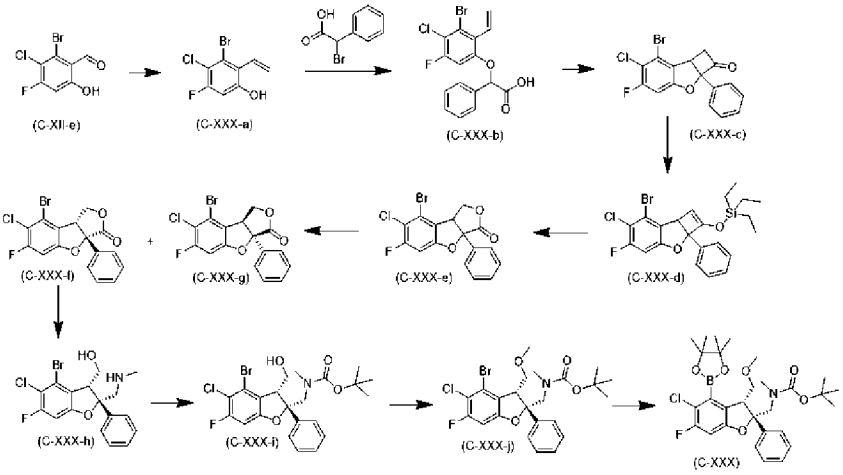


Схема реакции C-XXX:



Стадия 1. 3-Бром-4-хлор-5-фтор-2-винилфенол (C-XXX-a)

К перемешиваемой суспензии бромида метилтрифенилфосфония (67,7 г, 189 ммоль) в THF (800 мл) добавляли трет-бутоксид калия (21,25 г, 189 ммоль) при к. т. в течение 15 мин. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям раствор 2-бром-3-хлор-4-фтор-6-гидроксибензальдегида (C-XII-e) (24 г, 95 ммоль) в THF (200 мл). Реакционной смеси обеспечивали медленное нагревание до 0°C в течение 5 ч. и ее гасили с помощью 400 мл 1 н. HCl. Неочищенную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/гептан, градиент от 10% до 40% DCM) с получением указанного в заголовке соединения (15,85 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 249,0/251,0 $[M-H]^-$, t_R=1,10 мин.

Стадия 2. 2-(3-Бром-4-хлор-5-фтор-2-винилфенокси)-2-фенилуксусная кислота (X-XXX-b)

При 0°C к перемешиваемому раствору 3-бром-4-хлор-5-фтор-2-винилфенола (C-XXX-a) (15,83 г, 61,1 ммоль) в THF (400 мл) добавляли порциями гидрид натрия (5,37 г, 134 ммоль) с последующим

добавлением по каплям раствора 2-бром-2-фенилуксусной кислоты (14,44 г, 67,2 ммоль) в THF (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. перед тем, как ее гасили с помощью 1 н. HCl. Неочищенную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (27 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 382,9/384,9 $[M-H]^-$, t_R=1,21 мин.

Стадия 3. 7-Бром-6-хлор-5-фтор-2a-фенил-2a,7b-дигидроциклобута[b]бензофуран-2(1H)-он (C-XXX-c)

К перемешиваемому раствору тозилхлорида (22,69 г, 119 ммоль) и TEA (41,5 мл, 298 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли при 100°C раствор 2-(3-бром-4-хлор-5-фтор-2-винилфенокси)-2-фенилуксусной кислоты (C-XXX-b) (27 г, 59,5 ммоль) в толуоле (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. Неочищенную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением, после растирания в гептане, указанного в заголовке соединения (18,59 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 365,2/367,2 $[M-H]^-$, t_R=1,36 мин.

Стадия 4. ((7-Бром-6-хлор-5-фтор-2a-фенил-2a,7b-дигидроциклобута[b]бензофуран-2-ил)окси)триэтилсилан (C-XXX-d)

К перемешиваемому раствору 7-бром-6-хлор-5-фтор-2a-фенил-2a,7b-дигидроциклобута[b]бензофуран-2(1H)-она (C-XXX-c) (18,59 г, 47,0 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли 2,6-лутидин (54,8 мл, 470 ммоль), затем $TfOSiEt_3$ (53,2 мл, 235 ммоль) при к. т. и перемешивание реакционной смеси продолжали в течение 18 ч. при к. т. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,63-7,51 (m, 2H), 7,49-7,33 (m, 3H), 6,75 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 1,04-0,86 (m, 9H), 0,74-0,61 (m, 6H). UPLC-MS 1: неионизируемый продукт, t_R=1,79 мин.

Стадия 5. 8-Бром-7-хлор-6-фтор-3a-фенил-3a,8b-дигидрофуро[3,4-b]бензофуран-3(1H)-он (C-XXX-e)

При -78°C O3 барботировали через перемешиваемый раствор ((7-

бром-6-хлор-5-фтор-2a-фенил-2a,7b-дигидроциклобута[b]бензофуран-2-ил)окси)триэтилсилана (C-XXX-d) (38,9 г, 48,4 ммоль) в DCM (450 мл) и MeOH (100 мл) до появления синего цвета (45 мин.). Через 10 мин. при -78°C O2 барботировали через RM в течение 10 мин., затем через аргон в течение 10 мин. (RM снова становился желтым). Добавляли порциями борогидрид натрия (18,32 г, 484 ммоль) и реакционной смеси обеспечивали достижение к. т. в течение 1 . Затем добавляли по каплям HCl (646 мл, 1,94 моль, 3 M в MeOH) в течение периода 1,5 ч. Неочищенную смесь разбавляли в солевом растворе и экстрагировали с помощью DCM. Органический экстракт высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/EtOAc, градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (17,09 г) в виде бесцветного твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,65-7,58 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,42 (d, J=9,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,84 (dd, J=9,8, 2,1 Гц, 1H), 4,76 (dt, J=7,2, 1,9 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 400,1/402,1 $[M+H_2O]^+$, t_R=1,27 мин.

Стадия 6. (3aS,8bR)-8-Бром-7-хлор-6-фтор-3a-фенил-3a,8b-дигидрофуро[3,4-b]бензофуран-3(1H)-он (C-XXX-f) и (3aR,8bS)-8-бром-7-хлор-6-фтор-3a-фенил-3a,8b-дигидрофуро[3,4-b]бензофуран-3(1H)-он (C-XXX-g)

Рацемат 8-бром-7-хлор-6-фтор-3a-фенил-3a,8b-дигидрофуро[3,4-b]бензофуран-3(1H)-она (C-XXX-e) (22,65 г, 59,0 ммоль), растворенный в DCM/MeOH (900 мл) подвергали хиральной SFC (ChiralPak IG, 250 × 30 мм внутр. диам., 10 мкм, CO2/(IPA+0,1% NH4OH) 6:4, 38°C, скорость потока: 200 мл/мин., 5 мл на введение, время цикла 3,2 мин.) с получением (3aS,8bR)-8-бром-7-хлор-6-фтор-3a-фенил-3a,8b-дигидрофуро[3,4-b]бензофуран-3(1H)-она (C-XXX-f) (9,77 г) и (3aR,8bS)-8-бром-7-хлор-6-фтор-3a-фенил-3a,8b-дигидрофуро[3,4-b]бензофуран-3(1H)-она (C-XXX-g) (9,04 г) в виде чистых энантиомеров с энантиомерным избытком >99% соответственно.

(3aS,8bR)-8-Бром-7-хлор-6-фтор-3a-фенил-3a,8b-дигидрофуро[3,4-b]бензофуран-3(1H)-он (C-XXX-f): Хиральная SFC: (Chiralpak IG 100×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/(IPA+0,05% DEA) от 95/5 до 60/40, 35°C, скорость потока: 2,5 мл/мин.) t_R=4,03 мин. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,65-7,58 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 3H), 7,42 (d, J=9,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,84 (dd, J=9,9, 2,1 Гц, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H). UPLC-MS 1: неионизируемый продукт, t_R=1,29 мин.

(3aR,8bS)-8-Бром-7-хлор-6-фтор-3a-фенил-3a,8b-дигидрофуро[3,4-b]бензофуран-3(1H)-он (C-XXX-g): Хиральная SFC: (Chiralpak IG 100×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO_2/(IPA+0,05% DEA) от 95/5 до 60/40, 35°C, скорость потока: 2,5 мл/мин.) tR=4,59 мин. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,64-7,58 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,42 (d, J=9,3 Гц, 1H), 5,07 (dd, J=9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,84 (dd, J=9,8, 2,1 Гц, 1H), 4,81-4,71 (m, 1H). UPLC-MS 1: product non ionisable, t_R=1,29 мин.

Стадия 7. ((2S,3R)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метанол (C-XXX-h)

Раствор (3aS,8bR)-8-бром-7-хлор-6-фтор-3a-фенил-3a,8b-дигидрофуро[3,4-b]бензофуран-3(1H)-она (C-XXX-f) (5 г, 12,4 ммоль) в метиламине (100 мл, 200 ммоль, 2 н. в THF) перемешивали при к. т. в течение 10 мин., затем в течение 10 мин. с обратным холодильником. После охлаждения добавляли BH_3.DMS (31,0 мл, 61,9 ммоль, 2 н. в THF) и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли еще BH_3.DMS (5 мл, 10,00 ммоль, 2 н. в THF) и перемешивание с обратным холодильником продолжали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления MeOH. Неочищенную смесь концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли в DCM и воде и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент от 0% до 13% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 400,4/402,4 $[M+H]^+$, t_R=0,81 мин.

Стадия 8. трет-Бутил-(((2S,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат (C-XXX-i)

К перемешиваемому раствору ((2S,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метанола (C-XXX-h) (1,8 г, 4,49 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TEA (1,88 мл, 13,5 ммоль), затем Boc-ангидрид (1,25 мл, 5,4 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Неочищенную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали.

Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,86 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 500,4/502,4 $[M+1]^+$, t_R=1,36 мин.

Стадия 9. трет-Бутил-(((2S,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат (C-XXX-j)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(((2S,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXX-i) (1,85 г, 3,69 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,222 г, 5,54 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли йодметан (0,254 мл, 4,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Неочищенную смесь гасили водой, затем разбавляли в EtOAc и воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,57 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 514,5/516,4 $[M+1]^+$, t_R=1,56 мин.

Стадия 10. трет-Бутил-(((2S,3R)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат (C-XXX)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(((2S,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXX-j) (1,44 г, 2,18 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,831 г, 3,27 ммоль) и гидроксида калия (0,306 г, 5,45 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли аддукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,178 г, 0,218 ммоль) при 60°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1,5 ч. Добавляли еще бис(пинаколато)дибор (0,388 г, 1,527 ммоль) и гидроксид калия (0,184 г, 3,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 30 мин. Реакционную смесь фильтровали над Hyflo и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 0% до 25% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,07 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 562,4 $[M+H]^+$, t_R

=1,53 мин.

Синтез трет-бутил-(((2S,3R)-3-((бензилокси)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXXI):

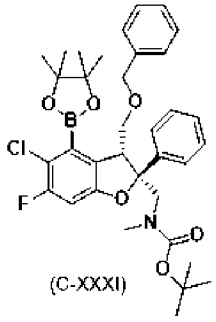
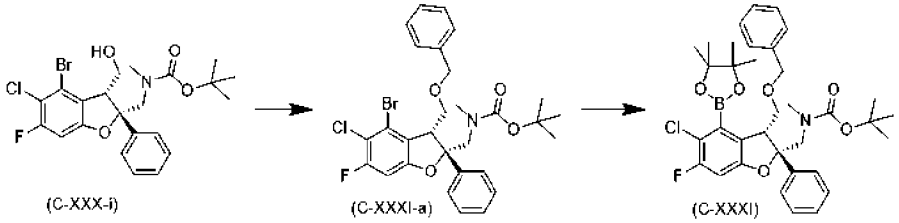


Схема реакции C-XXXI:



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,3R)-3-((бензилокси)метил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат (C-XXXI-a)

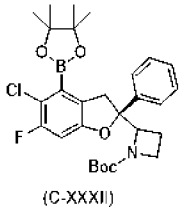
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(((2S,3R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXX-i) (2,00 г, 3,39 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли гидрид натрия (0,204 г, 5,09 ммоль, 60% дисперсии в минеральном масле) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли бензилбромид (0,444 мл, 3,73 ммоль) и перемешивание при 0°C продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc. градиент от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,76 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 490,4/492,5 $[M+H-BOC]^+$, t_R =1,65 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,3R)-3-((бензилокси)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат (C-XXXI)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(((2S,3R)-3-((бензилокси)метил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-

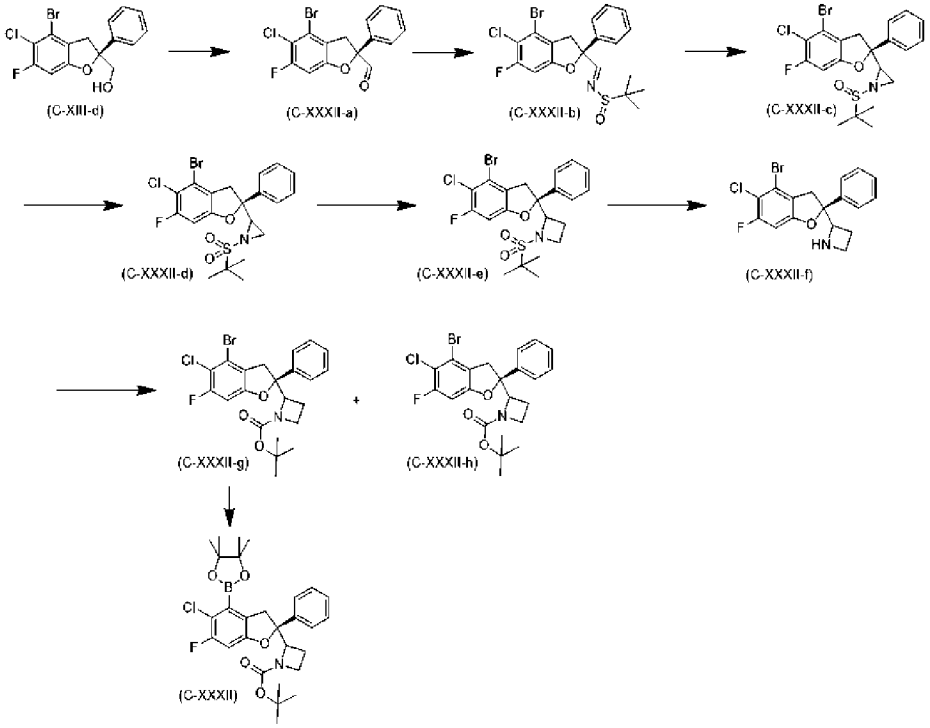
дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXXI-a) (1,95 г, 3,30 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,257 г, 4,95 ммоль) и гидроксида калия (0,555 г, 9,90 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли аддукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,269 г, 0,33 ммоль) при 60°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали над Hyflo и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 638,7 $[M+H]^+$, t_R =1,68 мин.

Синтез трет-бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (C-XXXII)



(C-XXXII)

Схема реакции C-XXXII:



Стадия 1. (S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XXXII-a)

При -78°C к раствору оксалилхлорида (7,8 мл, 89 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли DMSO (12,7 мл, 179 ммоль). Через 30 мин. добавляли раствор (S)-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIII-d) (20 г, 55,9 ммоль) в

DCM (150 мл), затем TEA (39 мл, 280 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C, затем гасили солевым раствором (250 мл). Смесь экстрагировали дважды с помощью DCM (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (250 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (21 г) в виде бесцветного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 399,1/401,2 $[M+формиат]^-$, t_R =1,27 мин.

Стадия 2. ((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (C-XXXII-b)

При к. т. (S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XXXII-a) (5 г, 8,44 ммоль, 60%) и 2-метилпропан-2-сульфинамид (1,13 г, 9,28 ммоль) растворяли в DCE (211 мл). Добавляли по каплям тетраизопропоксититан (4,5 мл, 15,2 ммоль) и раствор нагревали до 60°C в атмосфере Ar. Через 1 ч. добавляли еще 2-метилпропан-2-сульфинамид (0,41 г, 3,4 ммоль) и тетраизопропоксититан (1,44 г, 5,6 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 30 мин. до полного превращения. При к. т. добавляли Hyflo и H_2O (15 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали над Hyflo и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 458,0/460,0 $[M+H]^+$. t_R=1,47/1,48 мин.

Стадия 3. 2-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфинил)азиридин (C-XXXII-c)

При к. т. к раствору йодида триметилсульфоксония (5,76 г, 26,2 ммоль) в DMSO (81 мл) добавляли гидрид натрия (1,1 г, 26,2 ммоль, 60%). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Полученный таким образом раствор затем добавляли по каплям в течение 5 мин. к раствору ((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XXXII-b) (5,0 г, 6,54 ммоль, 60%) в толуоле (40 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали.

Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г) в виде бесцветной пены в качестве смеси диастереоизомеров. UPLC-MS 1: масса/заряд 472,0/474,0 $[M+H]^+$, t_R=1,43/1,44/1,45 мин.

Стадия 4. 2-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)азиридин (C-XXXII-d)

Раствор 2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфинил)азиридина (C-XXXII-c) (2,6 г, 5,5 ммоль, 50%) в DCM (110 мл) обрабатывали с помощью mCPBA (2,1 г, 8,25 ммоль, 70%) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г) в виде бесцветной пены в качестве смеси диастереоизомеров. UPLC-MS 1, ионизация отсутствует, t_R=1,42/1,45 мин.

Стадия 5. 2-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)азетидин (C-XXXII-e)

При к. т. к раствору йодида триметилсульфоксония (3,12 г, 14,2 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,6 г, 14,2 ммоль, 60%). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Полученный таким образом раствор затем добавляли по каплям в течение 5 мин. к раствору 2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)азетидина (C-XXXII-d) (1,73 г, 3,54 ммоль) в DMSO (25 мл). Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г) в виде смеси диастереоизомеров, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 501,9/503,9 $[M-H]^-$, t_R=1,44/1,50 мин.

Стадия 6. 2-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин (C-XXXII-f)

При 0°C к раствору 2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)азетидина (C-XXXII-e) (1,8 г, 3,58 ммоль) в DCM (72 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (1 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин., затем при к. т. в течение 20 мин. Добавляли раствор 1 M NaOH. Смесь экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г) в виде смеси диастереоизомеров, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 381,9/383,9 $[M+H]^+$, t_R=0,87/0,94 мин.

Стадия 7. трет-Бутил-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (C-XXXII-g и C-XXXII-h)

При к. т. к раствору 2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидина (C-XXXII-f) (1,4 г, 3,66 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли TEA (1,5 мл, 11 ммоль) и Boc-ангидрид (0,88 г, 4,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc; градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанных в заголовке соединений в виде разделенных диастереоизомеров.

Диастереомер 1 (C-XXXII-g): трет-бутил-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (340 мг, желтая смола). UPLC-MS 1: масса/заряд 482,0/484,0 $[M+H]^+$, t_R=1,57 мин.

Диастереомер 2 (C-XXXII-h): трет-бутил-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (350 мг, желтая смола). UPLC-MS 1: масса/заряд 480,0/481,9 $[M-H]^-$, t_R=1,50 мин.

Стадия 8. трет-Бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (C-XXXII)

Суспензию трет-бутил-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (C-XXXII-g) (340 мг, 0,74 ммоль), бис(пинаколато)дибора (268 мг, 1,05 ммоль), ацетата калия (207 мг, 2,11 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (58

мг, 0,07 ммоль) в толуоле (1,8 мл) продували с помощью Ar, затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, фильтровали над Hyflo и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 5% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг) в виде твердой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 530,1/532,1 $[M+H]^+$, t_R=1,60 мин.; абсолютная конфигурация в положении C-2 азетидина не определена.

Синтез трет-бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (C-XXXIII)

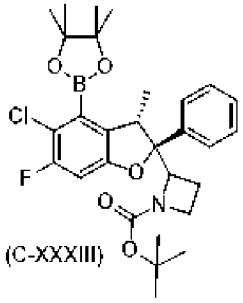
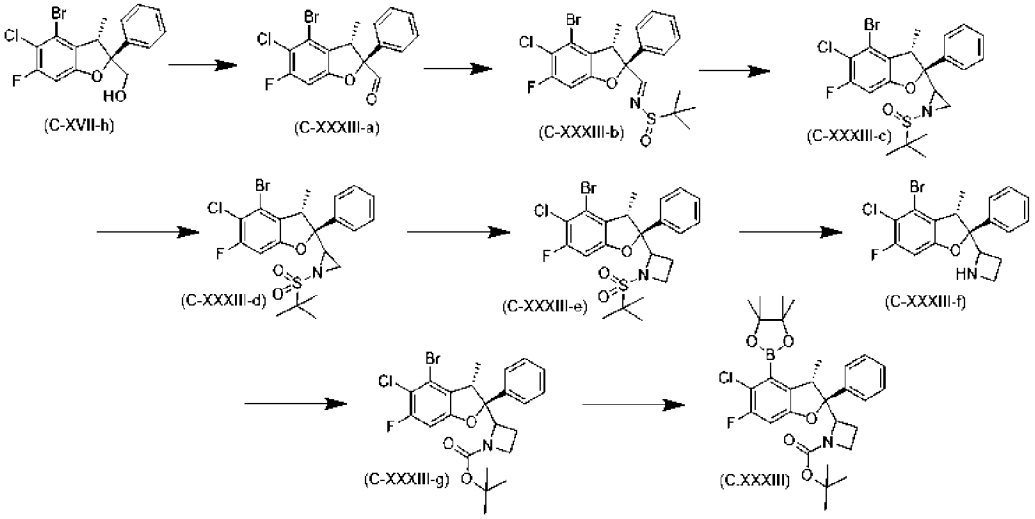


Схема реакции C-XXXIII:



Стадия 1. (2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XXXIII-a)

Указанное в заголовке соединение (13,2 г, желтая пена) получали из ((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XVII-h) (12 г, 32,3 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для соединения (CXXXII-a). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,93 (s, 1H), 7,62 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,52-7,36 (m, 4H), 3,89 (q, J=7,2 Гц, 1H), 1,36 (d, J=6,9 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 367,0/366,8

$[M+H]^+$, t_R=1,36 мин.

Стадия 2. N-((E)-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (C-XXXIII-b)

При к. т. в атмосфере Ar к смеси (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегида (C-XXXIII-a) (15,5 г, 25,2 ммоль, 60%) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (3,35 г, 27,7 ммоль), растворенной в DCE (500 мл), добавляли по каплям $Ti(OiPr)_4$ (12,8 г, 45,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 1 ч. добавляли еще 2-метилпропан-2-сульфинамид (1,34 г, 11,10 ммоль) и $Ti(OiPr)_4$ (5,15 г, 18,10 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 90 мин. При к. т. добавляли Hyflo и H_2O (50 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали над Hyflo и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (17,3 г, желтая смола) в виде диастереомерной смеси, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 472,1/473,9 $[M+H]^+$. t_R=1,46/1,49 мин.

Стадия 3. 2-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфинил)азиридин (C-XXXIII-c)

К раствору йодида триметилсульфоксония (21,9 г, 100 ммоль, 68%) в DMSO (310 мл) добавляли гидрид натрия (3,98 г, 100 ммоль, 60%). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Полученный таким образом раствор затем добавляли по каплям в течение 5 мин. к раствору N-((E)-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XXXIII-b) (17,3 г, 24,90 ммоль, 68%) в толуоле (155 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (10,9 г, бесцветная пена) в виде диастереоизомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 486,0/488,0 $[M+H]^+$, t_R=1,46/1,49 мин.

Стадия 4. 2-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)азиридин (C-XXXIII-d)

Раствор 2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфинил)азиридина (C-XXXIII-c) (10,9 г, 17,91 ммоль, 80%) в DCM (360 мл) обрабатывали с помощью mCPBA (6,62 г, 26,9 ммоль, 70%) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (8,7 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1, ионизация отсутствует, t_R=1,46 мин.

Стадия 5. 2-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)азетидин (C-XXXIII-e)

К раствору йодида триметилсульфоксония (14,32 г, 65,1 ммоль) в DMSO (190 мл) добавляли гидрид натрия (2,60 г, 65,1 ммоль, 60%). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Полученный таким образом раствор затем добавляли по каплям в течение 5 мин. к раствору 2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)азиридина (C-XXXIII-d) (8,7 г, 16,3 ммоль) в DMSO (115 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (11,7 г) в виде желтой смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: ионизация отсутствует, t_R=1,51 мин.

Стадия 6. 2-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин (C-XXXIII-f)

При 0°C к раствору 2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)азетидина (C-XXXIII-e) (11,7 г, 14,9 ммоль, 66%) в DCM (300 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (3,96 мл, 44,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., затем при к. т. в течение 24 ч. Добавляли трифторметансульфоновую кислоту (3,96 мл, 44,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 60 мин. до завершения превращения. Добавляли раствор 1 M NaOH. Смесь экстрагировали дважды с помощью

DCM. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,1 г) в виде желтой пены, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 396,0/398,0 $[M+H]^+$, t_R=0,90 мин.

Стадия 7. трет-Бутил-2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (C-XXXIII-g)

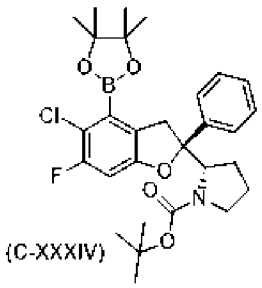
При к. т. к раствору 2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)азетидина (C-XXXIII-f) (7,1 г, 12,0 ммоль, 67%) в диоксане (65 мл) добавляли TEA (5 мл, 36,0 ммоль) и Boc-ангидрид (2,90 г, 13,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (4,36 г) в виде желтой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 496,0/497,9 $[M+H]^+$, t_R =1,60 мин.

Стадия 8. трет-Бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (C-XXXIII)

Суспензию трет-бутил-2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (C-XXXIII-g) (4,36 г, 8,25 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3,14 г, 12,37 ммоль), ацетата калия (2,4 г, 24,7 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (675 мг, 0,825 ммоль) в толуоле (21 мл) продували с помощью Ar и затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, фильтровали над Hyflo и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 544,3/546,2 $[M+H]^+$, t_R=1,59 мин.; абсолютная конфигурация в положении C-2 азетидина не определена.

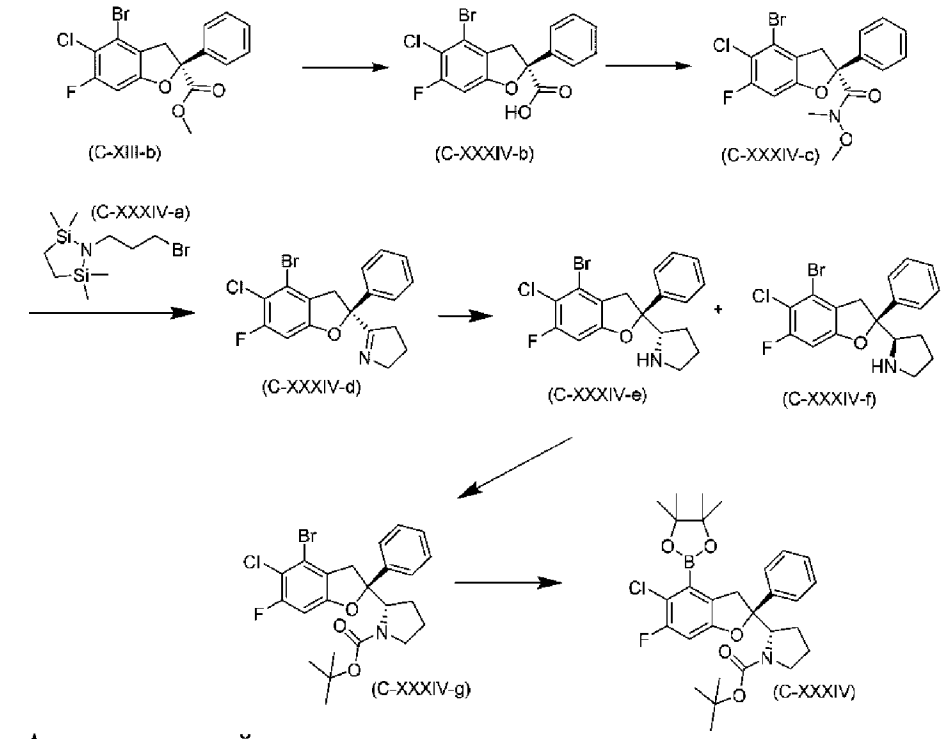
.

Синтез трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV)

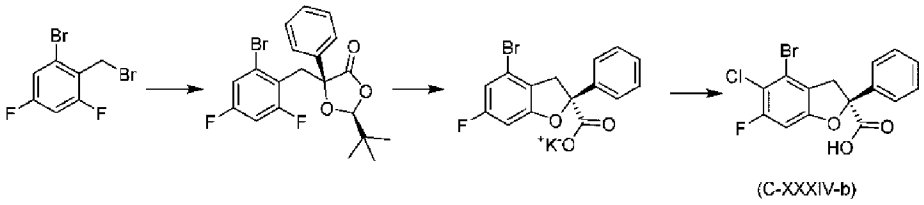


Указанный в заголовке продукт может быть синтезирован посредством следующих путей:

Схема реакции C-XXXIV-1:



Альтернативный синтез промежуточного соединения C-XXXIV-b



Синтез 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина (C-XXXIV-a)

При 0°C к перемешиваемому раствору 3-бромпропан-1-амина в DCM (623 мл) добавляли TEA (172 мл, 1233 ммоль). Через 5 мин. добавляли по каплям раствор 1,2-бис(хлордиметилсилил)этана (97 г, 452 ммоль) в DCM (200 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный материал, повторно суспендировали в пентане (500 мл), затем перемешивали в течение 1 ч. Смесь

фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал повторно суспендировали в пентане (200 мл) и обрабатывали тем же образом, что и ранее. Продукт выделяли в виде бесцветной жидкости, которую фильтровали и высушивали в HV в течение 2 мин. Указанное в заголовке соединение (107 г) применяли как таковое без дополнительной очистки и хранили только в течение ограниченного периода времени. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 3,53-3,49 (m, 1H), 2,90 (t, J=6,9 Гц, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 0,66 (s, 4H), 0,05 (s, 12H).

Стадия 1. (S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (C-XXXIV-b)

$LiOH.H_2O$ (3,40 г, 42,0 ммоль) добавляли к раствору (S)-метил 4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XIII-a) (15,00 г, 38,9 ммоль) в диоксане (70 мл) и воде (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 17 ч. Добавляли 2 н. HCl (100 мл) и полученную в результате белую суспензию экстрагировали с помощью DCM. Органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (17,2 г). ^{1}H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 13,73 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,29 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,05 (dd, J=16,4, 1,3 Гц, 1H), 358 (dd, J=16,0, 2,0 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 369,1/371,9 $[M-H]^-$, t_R=1,12 мин.

Стадия 2. (S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-N-метокси-N-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид (C-XXXIV-c)

При к. т. к раствору (S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты (C-XXXIV-b) (12,6 г, 30,5 ммоль) в диоксане (500 мл) последовательно добавляли DIPEA (21,3 мл, 122 ммоль), *N, O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (3,57 г, 36,6 ммоль), DMAP (0,19 г, 1,53 ммоль) и HATU (13,92 г, 36,6 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. После концентрирования и воздействия пониженного давления остаток растворяли в EtOAc (500 мл) и промывали последовательно водой (200 мл), 1 н. HCl (150 мл), 1 н. NaOH (150 мл) и солевым раствором (200 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (10,83 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 414,1/416,1 $[M+H]^+$, t_R=1,36 мин.

Стадия 3. (S)-5-(4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол (C-XXXIV-d)

При к. т. к суспензии магния (8,3 г, 343 ммоль) в Et_2O (150 мл) добавляли 60 мл раствора 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина (C-XXXIV-a) (89 г, 316 ммоль) в Et_2O (300 мл), затем йод (4,58 г, 18,04 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником. Остальную часть раствора 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина в Et_2O (240 мл) добавляли в течение 27 мин. с обратным холодильником. Реакционную смесь затем перемешивали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Полученную таким образом смесь добавляли при к. т. в течение 15 мин. к раствору (S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-N-метокси-N-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамида (C-XXXIV-c) (37,4 г, 90 ммоль) в THF (300 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили раствором 2 н. лимонной кислоты (600 мл), нейтрализовали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (1200 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2×1000 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Желтый остаток затем обрабатывали с помощью MeOH (50 мл) и полученную в результате белую суспензию перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Суспензию фильтровали, промывали с помощью MeOH (20 мл) с получением необходимого продукта. После концентрирования исходного раствора неочищенный продукт обрабатывали подобным образом. Полученный в результате исходный раствор концентрировали и очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc 95:5). В целом указанный в заголовке продукт (26,43 г) получали в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,46-7,40 (m, 4H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,27 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,45 (dd, J=16,1, 1,4 Гц, 1H), 3,30 (dd, under d_6-DMSO пик), 3,90-3,75 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,38-2,12 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 394,2/396,2 $[M+H]^+$, t_R=1,49 мин.

Стадия 4. (S)-2-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин (C-XXXIV-e) и (R)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин (C-XXXIV-f)

При 0°C борогидрид натрия (8,1 г, 212 ммоль) добавляли порциями в течение 5 мин. к раствору (S)-5-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррола (C-XXXIV-d) (27,9 г, 70,7 ммоль) в THF/MeOH (220 мл, соотношение 1:1).

Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч., затем гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (400 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2×1000 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (400 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 10% до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (18,7 г) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 396,2/398,2 $[M+H]^+$, t_R=0,88 мин. и 0,91 мин.

Диастереомерную смесь (18,7 г) подвергали хиральной SFC (ChiralPak IG, 250 × 30 мм внутр. диам., 10 мкм. CO_2/IPA (0,1% аммиак) 1:1, 38°C, скорость потока: 60 мл/мин.) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных диастереоизомеров с диастереомерным избытком >99% соответственно:

(S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин (C-XXXIV-e) (11,69 г): Хиральная SFC: (Chiralpak IG 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, CO_2/IPA (0,05% DEA) 6:4, скорость потока: 2,5 мл/мин.) t_R=6,92 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,60-7,47 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,09 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,69 (dd, *J*=16,1, 1,9 Гц, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,63-1,28 (m, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 396,2/398,2 $[M+H]^+$, t_R=0,85 мин. Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа соли HCl соединения, указанного в заголовке.

Другой диастереоизомер, (R)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин (C-XXXIV-f) (5,70 г): Хиральная SFC: (Chiralpak IG 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, CO_2/IPA (0,05% DEA) 6:4, скорость потока: 2,5 мл/мин.) t_R=2,87 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48-7,34 (m, 4H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,84 (dd, *J*=16,0, 1,9 Гц, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 3,15 (dd, *J*=16,1, 1,6 Гц, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 1,76-1,59 (m, 1H), 1,54-1,31 (m, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 396,2/398,2 $[M+H]^+$, t_R=0,86 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV-g)

При к. т. и в атмосфере Ar к раствору (S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидина (C-

XXXIV-e) (11,1 г, 27,9 ммоль) в THF (100 мл) добавляли Boc-ангидрид (6,71 г, 30,7 ммоль) и TEA (7,8 мл, 55,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин., затем гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (75 мл). Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (400 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (14,2 г) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52-7,27 (m, 5H), 7,18 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,42 (dd, J=7,0, 3,3 Гц, 1H), 4,22-3,85 (m, 1H), 3,48-3,31 (m, 1H), 2,92-2,70 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,56-1,21 (m, 10H), 1,10-0,65 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 440,3/442,3 $[M-tBu+H]^+$, t_R=1,63 мин.

Стадия 6. трет-Бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV)

Суспензию трет-бутил-(S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV-g) (14,2 г, 28,6 ммоль), бис(пинаколато)дибора (10,9 г, 42,9 ммоль), ацетата калия (8,4 г, 86 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (2,3 г, 2,86 ммоль) в толуоле (100 мл) продували с помощью Ar, затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM при к. т., фильтровали через целит и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (13,4 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 588,5 $[M+формиат]^-$, t_R=1,65 мин.

Альтернативный синтез промежуточного соединения C-XXXIV-b:

Стадия 1. (2S,5S)-5-(2-Бром-4,6-дифторбензил)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-он

При к. т. к раствору 1-бром-2-(бромметил)-3,5-дифторбензол (CAS 1807193-40-3) (70,9 ммоль) в THF (250 мл) добавляли (2S,5S)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-он (CAS 81036-97-7) (28,2 г, 128,2 ммоль). Смесь охлаждали до -10,0°C и раствор LiHMDS (108,1 г, 116 ммоль, 1 M в THF) медленно добавляли в течение 1,5 ч. Реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. и ее перемешивали в течение дополнительных 18 ч. Добавляли 20% раствор

NH_4Cl (220 мл). Смесь экстрагировали с помощью MTBE (200 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли и частично концентрировали с получением раствора указанного в заголовке продукта в MTBE. UPLC-MS 1: t_R=1,52 мин.

Стадия 2. Калий (S)-4-бром-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат

Раствор (2S,5S)-5-(2-бром-4,6-дифторбензил)-2-(трет-бутил)-5-фенил-1,3-диоксолан-4-она в MTBE (103,11 ммоль) разбавляли с помощью THF (400 мл) и охлаждали при 0±5°C. Добавляли tBuOK (34,7 г, 309,3 ммоль) в течение 30 мин., смеси обеспечивали нагревание до к. т. и ее перемешивали в течение 18 ч. Добавляли 10% раствор NH_4Cl (220 мл). Смесь экстрагировали изопропилацетатом, затем перемешивали в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли и частично концентрировали. THF постепенно заменяли изопропилацетатом посредством итеративного добавления IPAC и частичного концентрирования. Смесь затем охлаждали до 10°C и перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали и повторно кристаллизовали изопропилацетатом с получением указанного в заголовке продукта (34 г) в виде бесцветного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J=7,1 Гц, 2H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,05 (ddd, J=15,8, 9,3, 2,2 Гц, 2H), 3,99 (d, J=18,0 Гц, 1H), 3,51 (d, J=18,0 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 335,0/337,0 $[M-H]^-$, t_R=1,07 мин.

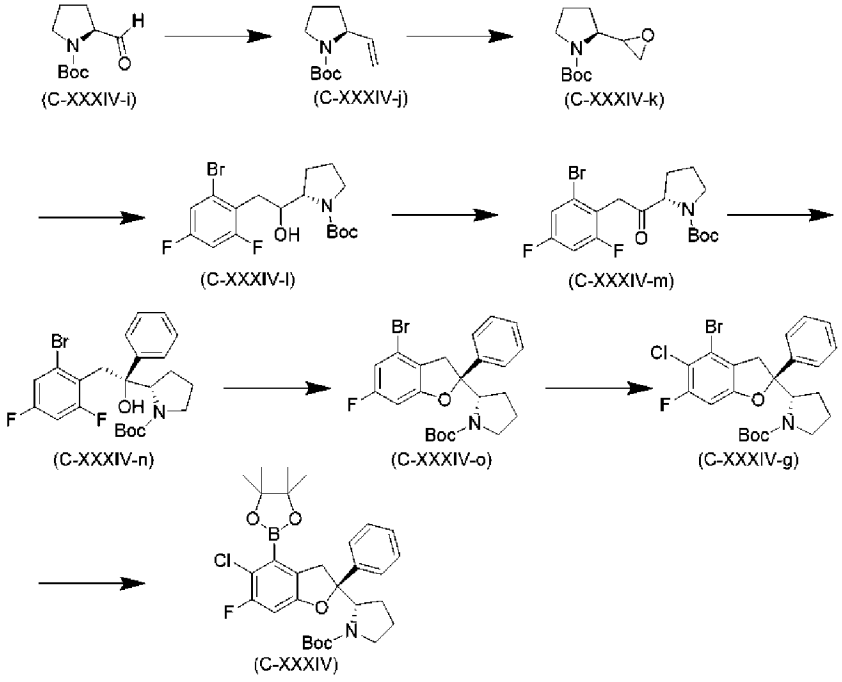
Стадия 3. (S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (C-XXXIV-b)

При 0±5°C к раствору калия (S)-4-бром-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (30 г, 80,0 ммоль) в ACN (255 мл) добавляли p-TsOH (21,3 г, 112 ммоль) и N-хлорсукцинимид (11,68 г, 87,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. По завершению добавляли воду (150 мл). 10% водный раствор Na_2SO_3 медленно добавляли при 0-10°C. Добавляли TBME (150 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Две фазы разделяли. К водной фазе добавляли толуол (150 мл) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Объединенные органические фазы промывали с помощью раствора 2 н. HCl (60 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения с энантиомерным избытком 91%.

Полученный остаток растворяли в THF (200 мл). Смесь нагревали до 60-65°C и раствор (R)-(+)-фенилэтиламина (6,95 г) в THF (40 мл) добавляли в течение 30 мин. Поддерживали перемешивание смеси в

течение 30 мин., и затем ее медленно охлаждали до к. т. в течение 1 ч., и перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь фильтровали. Твердое вещество промывали с помощью THF (24 мл) и затем высушивали при 50°C в течение 5 ч. при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (21,1 г) - соли (R)-(+)-фенилэтиламина -, которую суспендировали в толуоле (105 мл) и воде (30 мл). Концентрированный раствор HCl (6,4 г) медленно добавляли при к. т. к смеси. Смесь затем перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Водную фазу отделяли. Органическую фазу промывали водой (20 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением раствора указанного в заголовке продукта в виде соли (R)-(+)-фенилэтиламина с энантиомерным избытком 99%. Данную соль (60,0 г, 121,8 ммоль) медленно добавляли в раствор NaOH (7,5 г) в воде (375 мл). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем экстрагировали дважды с помощью DCM (2×250 мл). К водному слою добавляли DCM (200 мл) и pH доводили до pH=1 с помощью 2 н. водн. HCl при 0-5°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде свободной кислоты.

Схема реакции C-XXXIV-2:



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-2-винилпирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV-j)

При к. т. в атмосфере азота суспензию Ph_3PCH_3Br (161,4 г,

451,7 ммоль) и KO^tBu (50,7 г, 451,7 ммоль) в THF (500 мл) перемешивали в течение 4 ч., затем охлаждали до -70°C. Раствор (*S*)-трет-бутил-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV-i) (75,0 г, 376 ммоль) в THF (150 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин., при этом поддерживая внутреннюю температуру ниже -20°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 ч. при к. т. По завершении реакции добавляли 20 вес. % NH_4Cl (200 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением бледно-желтого масла. Добавляли гептан (400 мл) и полученную в результате суспензию энергично перемешивали при 0~5°C в течение 1 ч. и фильтровали. Фильтрат высушивали в HV с получением указанного в заголовке продукта (76 г) в виде желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. трет-Бутил-(2S)-2-(оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV-k)

При 0°C в атмосфере азота mCPBA (155,4 г, 693,5 ммоль, 77% вес/вес) добавляли порциями к трет-бутил-(S)-2-винилпирролидин-1-карбоксилату (C-XXXIV-j) (76 г, 424 ммоль), растворенному в DCM (700 мл), при этом поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 2 ч. при к. т. По завершению реакции медленно добавляли раствор $Na_2S_2O_3$ (48,6 г, 385,3 ммоль) в воде (300 мл) для гашения избытка mCPBA. Насыщенный водн. Na_2CO_3 (200 мл) добавляли для доведения pH до 7-8. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Объединенные органические слои промывали 5% $NaHCO_3$ (100 мл), затем солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до объема приблизительно 100 мл. Добавляли гептан (600 мл) и полученную в результате суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле с *н*-гептаном/EtOAc с получением указанного в заголовке продукта (62 г) в виде желтого масла.

Стадия 3. трет-Бутил-(2S)-2-(2-(2-бром-4,6-дифторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV-l)

При -70°C в атмосфере азота к раствору 1-бром-3,5-дифтор-2-йодбензола (120,5 г, 377,9 ммоль) в THF (800 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. *i*PrMgCl (190 мл, 2,0 М в THF, 102,8

ммоль), при этом поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -40°C до -35°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. По завершению реакции быстро добавляли CuI (11,1 г, 58,1 ммоль) одной порцией. Раствор трет-бутил-(2S)-2-(оксиран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV-k) (62 г, 290,7 ммоль) в THF (100 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин., при этом поддерживая внутреннюю температуру от -40°C до -30°C. Реакционную смесь затем постепенно нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Осторожно добавляли 20 вес. % водн. NH_4Cl (700 мл) для гашения реакционной смеси, затем добавляли MTBE (400 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью MTBE (200 мл). Объединенные органические слои промывали 20 вес. % солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (118 г) в виде бледно-желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,13 (dt, *J*=8,1, 2,2 Гц, 1H), 6,80 (td, *J*=9,1, 2,6 Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 1H), 3,01-2,78 (m, 2H), 2,14-1,81 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{12}H_{15}BrF_2NO$ $[M-Boc]^+$ 306,0300, найденное значение 306,0292.

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-2-(2-(2-бром-4,6-дифторфенил)ацетил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV-m)

При к. т. в атмосфере азота к раствору периодинана Десса-Мартина (135,5 г, 319,5 ммоль) в DCM (700 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. при к. т. раствор трет-бутил-(2S)-2-(2-(2-бром-4,6-дифторфенил)-1-гидроксиэтил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV-l) (118 г, 290 ммоль) в DCM (700 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. По завершению реакции осторожно добавляли раствор Na_2SO_3 (58,6 г) в воде (300 мл) для гашения реакции, при этом поддерживая внутреннюю температуру от 0 до 5°C. Добавляли 15 вес. % Na_2CO_3 (350 мл) для доведения pH до 7-8, при этом поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (500 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 5 вес. % $NaHCO_3$ (300 мл), затем 20 вес. % солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/MTBE, градиент: от 3% до 20% MTBE) с получением указанного в заголовке продукта (75 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$) δ 7,21-7,12 (m, 1H), 6,88-6,78 (m, 1H), 4,49 (dd, *J*=8,5, 4,5 Гц, 0,3H), 4,37 (dd, *J*=8,8, 5,2 Гц, 0,7H), 4,08-3,86 (m, 2H), 3,67-3,39 (m, 2H), 2,35-2,05 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,48 (s, 2,7H), 1,47 (s, 6,3H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{12}H_{13}BrF_2NO$ $[M-Boc]^+$ 304,0143, найденное значение 303,9271.

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-2-((S)-2-(2-бром-4,6-дифторфенил)-1-гидрокси-1-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV-n)

При 0°C в атмосфере азота к трет-бутил-(S)-2-(2-(2-бром-4,6-дифторфенил)ацетил)пирролидин-1-карбоксилату (C-XXXIV-m) (26 г, 64,3 ммоль) в смеси DCM (260 мл) и гептана (260 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин. PhMgBr (40 мл, 128,6 ммоль, 2,5 М в Et_2O), при этом поддерживая внутреннюю температуру при -5-0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. перед тем, как ее гасили посредством медленного добавления насыщ. водн. NH_4Cl (150 мл). Добавляли MTBE (200 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью MTBE (200 мл). Объединенные органические слои промывали 20 вес. % солевым раствором (300 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/MTBE, градиент: от 2% до 3% MTBE) с получением указанного в заголовке продукта (14 г) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 2H), 7,31 (dt, *J*=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,42-4,19 (m, 1H), 3,62-3,45 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,41-1,21 (m, 2H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{23}H_{27}BrF_2NO_3$ $[M+H]^+$ 482,1137, найденное значение 481,9654.

Стадия 6. трет-Бутил-(S)-2-((S)-4-бром-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV-o)

При 0°C в атмосфере азота к раствору трет-бутил-(S)-2-((S)-2-(2-бром-4,6-дифторфенил)-1-гидрокси-1-фенилэтил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV-n) (15 г, 31,1 ммоль) в THF (150 мл) добавляли по каплям в течение 15 мин. KO*t*Bu (37,3 мл, 37,3 ммоль, 1 М в THF), при этом поддерживая внутреннюю температуру при -5-0 °C. Реакционную смесь перемешивали при -5-0°C в течение 30 мин. По завершению смесь разбавляли с помощью MTBE (200 мл) и гасили посредством добавления 5 вес. % водн. $NaHCO_3$ (150 мл), при этом поддерживая внутреннюю температуру при -5-0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. при -5-0 °C. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью MTBE (200 мл). Объединенные

органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (14,3 г), который применяли непосредственно на следующей стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45-7,28 (m, 5H), 6,98 (dd, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=6,9, 3,5 Гц, 1H), 4,19-3,78 (m, 1H), 3,44-3,19 (m, 2H), 2,91-2,72 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,35 (s, 2H), 1,34 (s, 7H), 1,28-1,21 (m, 1H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{18}H_{18}BrFNO$ $[M-Boc]^+$ 362,0550, найденное значение 361,9654.

Стадия 7. трет-Бутил-(S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV-g)

При 0°C в атмосфере азота к раствору трет-бутил-(S)-2-((S)-4-бром-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV-o) (14 г, 30,3 ммоль) в ACN (280 мл) и THF (140 мл) добавляли p-TsOH (6,9 г, 36,3 ммоль) и N-хлорсукцинимид (4,85 г, 36,3 ммоль), при этом поддерживая внутреннюю температуру при -8-0°C. Реакционную смесь перемешивали при -8-0°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли с помощью MTBE (200 мл) и гасили посредством добавления 6 вес. % водн. Na_2CO_3 (150 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью MTBE (200 мл). Объединенные органические фазы промывали посредством 6 вес. % водн. Na_2CO_3, солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/MTBE, 5% MTBE) с получением указанного в заголовке продукта (14 г) в виде светло-желтой пены.

Стадия 8. трет-Бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV)

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл загружали трет-бутил-(S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV-g) (20,0 г, 40,26 ммоль), бис(пинаколато)дибор (13,3 г, 52,34 ммоль), KOAc (11,9 г, 120,77 ммоль) и толуол (140 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 20 мин. Добавляли одной порцией $PdCl_2$(dppf) (2,4 г, 3,22 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь затем охлаждали до к. т., фильтровали через целит и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/MTBE 5:1)

с получением указанного в заголовке соединения (14,5) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46-7,41 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 3H), 6,70 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,54-4,38 (m, 1H), 4,34-3,98 (m, 1H), 3,45 (d, *J*=16,7 Гц, 2H), 3,06-2,83 (m, 1H), 2,09-1,78 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,36 (s, 12H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{29}H_{37}BClFNO_5$ $[M+H]^+$ 544,2432, найденное значение 544,2897.

Синтез трет-бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (C-XXXV)

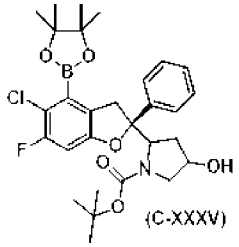
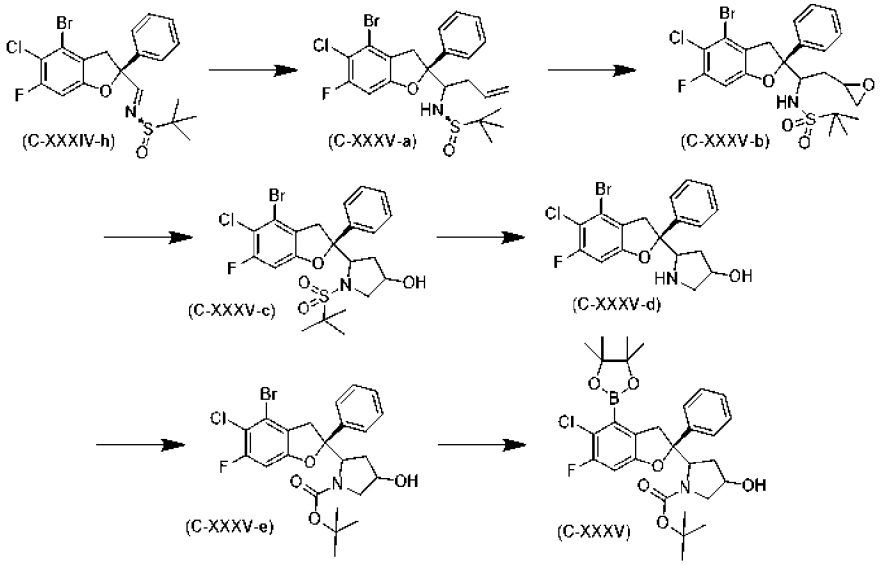


Схема реакции C-XXXV:



Стадия 1. (R)-N-(1-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (C-XXXV-a)

При 0°C к раствору (R)-N-((E)-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XXXIV-h, получен из альдегида C-XXXII-a и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида с применением $Ti(OEt)_4$ в качестве кислоты Льюиса) (3,0 г, 3,27 ммоль) в DCM (17 мл) добавляли по каплям бромид аллилмагния (15 мл, 15 ммоль, 1 М в Et_2O). RM перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl. Смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т., затем

нейтрализовали с помощью раствора 2 н. HCl. Смесь экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 5% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 500,2/502,2 $[M+H]^+$, t_R=1,43 мин.

Стадия 2. N-(1-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-2-(оксиран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамид (C-XXXV-b)

При к. т. раствор (R)-N-(1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XXXVa) (1,00 г, 1,92 ммоль) в DCM (38 мл) обрабатывали с помощью mCPBA (1,42 г, 5,75 ммоль, 70%). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 0% до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (930 мг) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1, масса/заряд 532,1/534,2 $[M+H]^+$, t_R=1,37 мин.

Стадия 3. 5-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)пирролидин-3-ол (C-XXXV-c)

При к. т. к раствору N-(1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-2-(оксиран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (C-XXXV-b) (930 мг, 1,54 ммоль, 88%) в DMF (15 мл) добавляли K_2CO_3 (637 мг, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционной смеси обеспечивали охлаждение до к. т., затем ее фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде диастереомерной смеси (1,1 г), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 2: масса/заряд 576,1 /578,1 $[M+формиат]^-$, t_R=6,52/6,68/6,76/6,82 мин.

Стадия 4. 5-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-3-ол (C-XXXV-d)

При 0°C к раствору 5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)пирролидин-3-ола

(C-XXXV-c) (1,10 г, 1,54 ммоль, 90%) в DCM (30 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,40 мл, 4,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин. Добавляли раствор 1 M NaOH. Смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде диастереомерической смеси (800 мг), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 412,2/414,1 $[M+H]^+$, t_R =0,84/0,86 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (C-XXXV-e)

При к. т. к раствору 5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-3-ола (C-XXXV-d) (800 мг, 1,54 ммоль, 80%) в диоксане (8 мл) добавляли TEA (0,65 мл, 4,6 ммоль) и Boc-ангидрид (370 мг, 1,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 д. Добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (620 мг) в виде желтоватой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 512,3/514,3 $[M+H]^+$, t_R=1,41/1,42/1,46/1,47 мин.

Стадия 6. трет-Бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (C-XXXV)

Суспензию трет-бутил-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (C-XXXV-e) (610 мг, 1,15 ммоль), бис(пинаколато)дибора (440 мг, 1,73 ммоль), ацетата калия (340 мг, 4,46 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (94 мг, 0,115 ммоль) в толуоле (2 мл) продували с помощью Ar, затем перемешивали при 110°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали над Hyflo и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 10% до 30% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (600 мг) в виде твердой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 560,4/562,4 $[M+H]^+$, t_R=1,46/1,47/1,49/1,51 мин.

Синтез трет-бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (C-XXXVI)

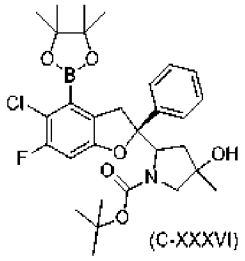
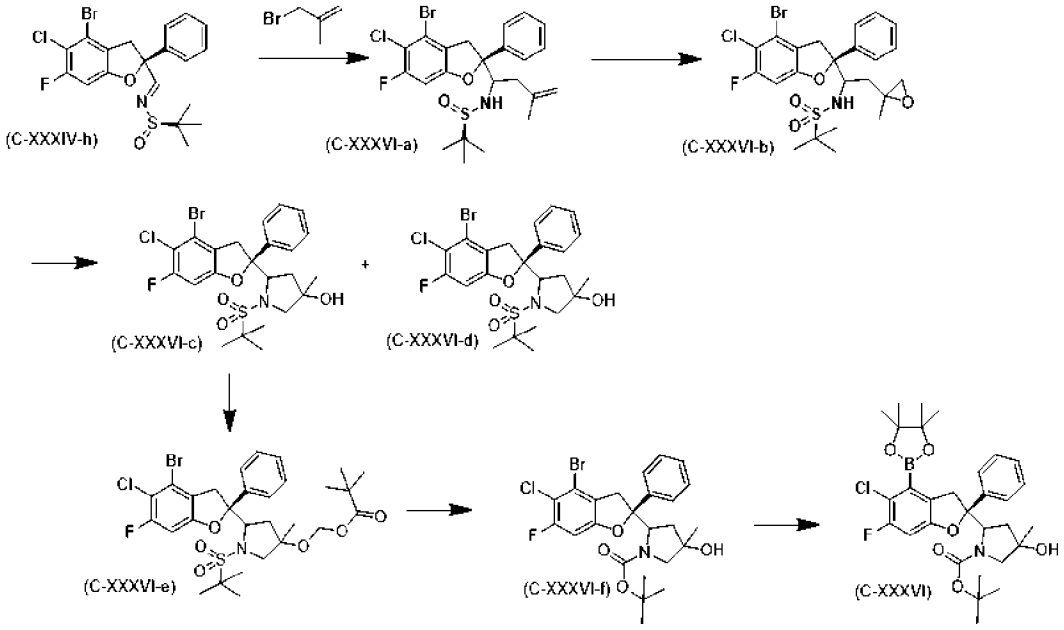


Схема реакции C-XXXVI:



Стадия 1. (R)-N-(1-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-3-метилбут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (C-XXXVI-a)

При к. т. к суспензии порошка магния (1,23 г, 50 ммоль) в Et_2O (5 мл) добавляли раствор 3-бром-2-метилпроп-1-ена (0,45 г, 3,37 ммоль) в Et_2O (5 мл) и 2 капли метилйодида. Оставшийся раствор 3-бром-2-метилпроп-1-ена (4,10 г, 30,3 ммоль) в Et_2O (20 мл) затем добавляли по каплям, при этом сохраняя внутреннюю температуру ниже 35°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Полученный таким образом раствор добавляли по каплям при к. т. к раствору (R)-N-((E)-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XXXIV-h) (1,7 г, 3,37 ммоль) в Et_2O (24 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем смесь нейтрализовали с помощью раствора 2 М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над

безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде диастереомерной смеси (1,9 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 514,2/516,3 $[M+H]^+$, t_R=1,46/1,48 мин.

Стадия 2. *N*-(1-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-2-(2-метилоксиран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамид (C-XXXVI-b)

При к. т. раствор (R)-N-(1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-3-метилбут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XXXVI-a) (4,1 г, 6,29 ммоль, 79%) в DCM (125 мл) обрабатывали с помощью mCPBA (4,65 г, 18,9 ммоль, 70%). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 0% до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (3,06 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 2: масса/заряд 544,1/546,1 $[M-H]^-$, t_R=7,28/7,33 мин.

Стадия 3. 5-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)-3-метилпирролидин-3-ол (C-XXXVI-c и C-XXXVI-d)

К раствору N-(1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-2-(2-метилоксиран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (C-XXXVI-b) (3,05 г, 4,80 ммоль, 86%) в DMF (45 мл) добавляли K_2CO_3 (1,99 г, 14,4 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч., затем при к. т. Твердые вещества отфильтровывали. После концентрирования остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc; градиент от 0% до 30% EtOAc) с получением двух отдельных диастереоизомеров.

Диастереомер C-XXXVI-c (420 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 590,2/592,2 $[M+формиат]^-$, t_R=1,33 мин.

Диастереомер C-XXXVI-d (1,0 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 590,2/592,2 $[M+формиат]^-$, t_R=1,40 мин.

Стадия 4. ((5-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)-3-метилпирролидин-3-ил)окси)метил пивалат (C-XXXVI-e)

При 0°C к раствору 5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)-3-

метилпирролидин-3-ола (C-XXXVI-c) (420 мг, 0,77 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaH (35,3 мг, 0,88 ммоль, 60% в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Затем добавляли хлорметилпивалат (0,13 мл, 0,85 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли еще NaH (35,3 мг, 0,88 ммоль, 60% в минеральном масле), затем хлорметилпивалат (130 мг, 0,85 ммоль). Смесь перемешивали в течение еще 24 ч. перед тем, как ее гасили водой. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг) в виде бесцветной пены, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 677,3/679,3 $[M+OH]^+$, t_R=1,57 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (C-XXXVI-f)

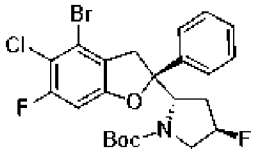
При к. т. трифторметансульфоновую кислоту (0,20 мл, 2,30 ммоль) добавляли к раствору ((5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)-3-метилпирролидин-3-ил)окси)метилпивалата (C-XXXVI-e) (508 мг, 0,77 ммоль) в DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при к. т. перед тем, как ее гасили раствором 1 M NaOH. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением промежуточного соединения 5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ола (800 мг, UPLC-MS 1: масса/заряд 426,1/428,1 $[M+H]^+$, t_R=1,00 мин.), которое повторно растворяли в DCM (15 мл). Добавляли TEA (0,32 мл, 2,3 ммоль) и Boc-ангидрид (250 мг, 1,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После удаления растворителя остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 526,2/528,2 $[M+H]^+$, t_R=1,42 мин.

Стадия 6. трет-Бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилат (C-XXXVI)

Суспензию трет-бутил-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-

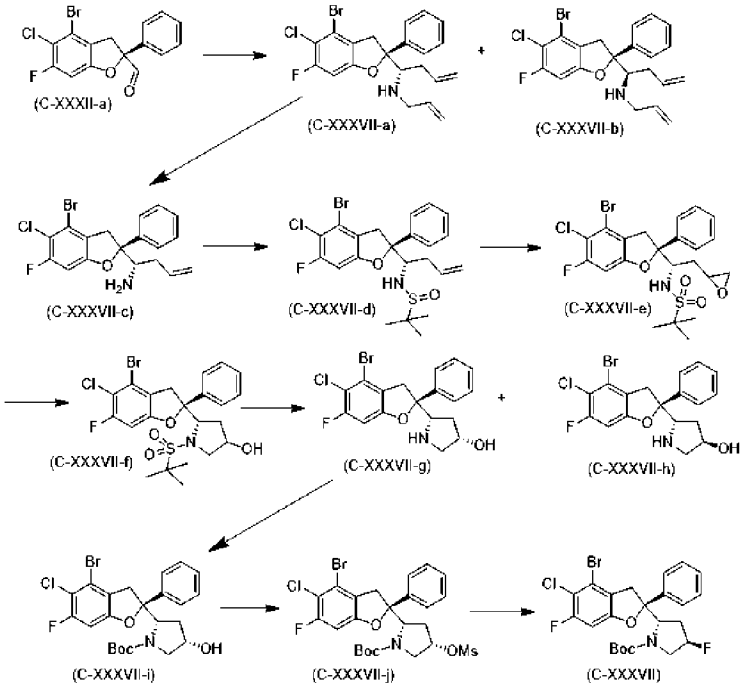
2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (C-XXXVI-f) (200 мг, 0,35 ммоль), бис(пинаколато)дибора (134 мг, 0,53 ммоль), ацетата калия (105 мг, 1,06 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (29 мг, 0,035 ммоль) в толуоле (0,9 мл) продували с помощью Ar, затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь разбавляли толуолом, фильтровали над Hyflo и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг) в виде пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 574,4 $[M+H]^+$, t_R=1,47 мин.; абсолютная конфигурация в положении C-2 и положении C-4 пирролидина не определена.

Синтез трет-бутил-(2S,4R)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (C-XXXVII)



(C-XXXVII)

Схема реакции C-XXXVII:



Стадия 1. (S)-N-Аллил-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-амин (C-XXXVII-a) и (R)-N-аллил-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-амин (C-XXXVII-b)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору ((S)-4-бром-5-хлор-

6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегида (C-XXXII-a) (12,3 г, 34,5 ммоль) в DCM (75 мл) добавляли аллиламин (13 мл, 173 ммоль) и AcOH (2 мл, 34,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т. и концентрировали. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в THF (75 мл) и раствор бромида аллилмагния в Et_2O (52 мл, 52 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т., затем гасили посредством добавления насыщ. раствора NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (150 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc; градиент от 0% до 6% EtOAc) с получением двух отдельных диастереоизомеров:

(S)-N-аллил-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-амин (C-XXXVII-a) (6,1 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 436,4/438,4 $[M+H]^+$, t_R=1,51 мин.

(R)-N-аллил-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-амин (C-XXXVII-b) (5,7 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 436,1/438,1 $[M+H]^+$, t_R=1,54 мин.

Стадия 2. (S)-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-амин (C-XXXVII-c)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (S)-N-аллил-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-амина (C-XXXVII-a) (6,1 г, 14,0 ммоль) в DCM (75 мл) добавляли N, N'-диметилбарбитуровую кислоту (6,54 г, 41,9 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,161 г, 0,140 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 35% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (5,7 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 396,3/398,3 $[M+H]^+$, t_R=0,93 мин.

Стадия 3. N-((S)-1-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (C-XXXVII-d)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (S)-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-амина (C-XXXVII-c) (5,72 г, 14,42 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли

TEA (4,02 мл, 28,8 ммоль) и трет-бутилсульфинилхлорид (2,0 мл, 15,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (125 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (5,5 г) в виде диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 500,1/502,1 $[M+H]^+$, t_R=1,45 мин.

Стадия 4. N-((1S)-1-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-2-(оксиран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамид (C-XXXVII-e)

При к. т. в атмосфере Ar к перемешиваемому раствору N-((S)-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XXXVII-d) (5,46 г, 10,9 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли mCPBA (8,1 г, 32,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (5,1 г) в виде диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 530,0/532,0 $[M-H]^-$, t_R=1,33 мин.

Стадия 5. (5S)-5-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)пирролидин-3-ол (C-XXXVII-f)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору N-((1S)-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-2-(оксиран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфонамида (C-XXXVII-e) (5,05 г, 9,48 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли KI (1,57 г, 9,48 ммоль) и K_2CO_3 (3,93 г, 28,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAC (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (75 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0%

до 55% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (4,9 г) в виде диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 551,1,1 $[M+NH3]^+$, t_R=1,34 мин.

Стадия 6. (3S,5S)-5-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-3-ол (C-XXXVII-g) и (3R,5S)-5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-3-ол (C-XXXVII-h)

При 0°C в атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (5S)-5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1-(трет-бутилсульфонил)пирролидин-3-ола (C-XXXVII-f) (5,0 г, 9,35 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли по каплям трифлатную кислоту (2,5 мл, 28,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (125 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (125 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 7% MeOH) для разделения диастереоизомеров:

(3S,5S)-5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-3-ол (C-XXXVII-g) (1,2 г). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,31 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,07 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,71 (t, J=3,6 Гц, 1H), 4,05

(q, J=5,9 Гц, 1H), 3,80 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,55 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,90 (dd, J=10,2, 6,3 Гц, 1H), 2,45 (dd, J=10,5, 5,9 Гц, 1H), 1,74 (dt, J=13,6, 7,1 Гц, 1H), 1,31 (ddd, J=12,4, 9,5, 6,9 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 412,1/414,1 $[M+H]^+$, t_R=0,83 мин.

(3R,5S)-5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-3-ол (C-XXXVII-h) (1,6 г) ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,53 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,37 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,30 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,09 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,53 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,79 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,66 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (td, J=11,4, 9,2, 5,2 Гц, 1H), 1,41 (dd, J=13,4, 6,9 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 412,1/414,1 $[M+H]^+$, t_R=0,84 мин.

Стадия 7. трет-Бутил-(2S,4S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (C-XXXVII-i)

При к. т. к перемешиваемому раствору (3S,5S)-5-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-3-ола (C-XXXVII-g) (1,2 г, 2,81 ммоль) в THF (20 мл) добавляли Boc-ангидрид (0,75 мл, 3,10 ммоль) и TEA (0,8 мл, 5,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (75 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (1,42 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 556,0/557,9 $[M+формиат]^-$, t_R=1,38 мин.

Стадия 8. трет-Бутил-(2S,4S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXVII-j)

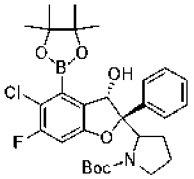
При 0°C в атмосфере Ar к перемешиваемому раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (C-XXXVII-i) (100 мг, 0,195 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли метансульфоновый ангидрид (68 мг, 0,390 ммоль) и TEA (0,14 мл, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли насыщ. раствор NH_4Cl (100 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью DCM (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. UPLC-MS 1: масса/заряд 534,0/536,0 $[M-трет-бутил]^+$, t_R=1,42 мин.

Стадия 9. трет-Бутил-(2S,4R)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (C-XXXVII)

При к. т. в атмосфере Ar к перемешиваемому раствору трет-бутил-(2S,4S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXVII-j) (890 мг, 1,51 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TBAF (15,1 мл, 15,1 ммоль, 1 M в THF). Реакционную смесь затем перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, высушивали над безводным

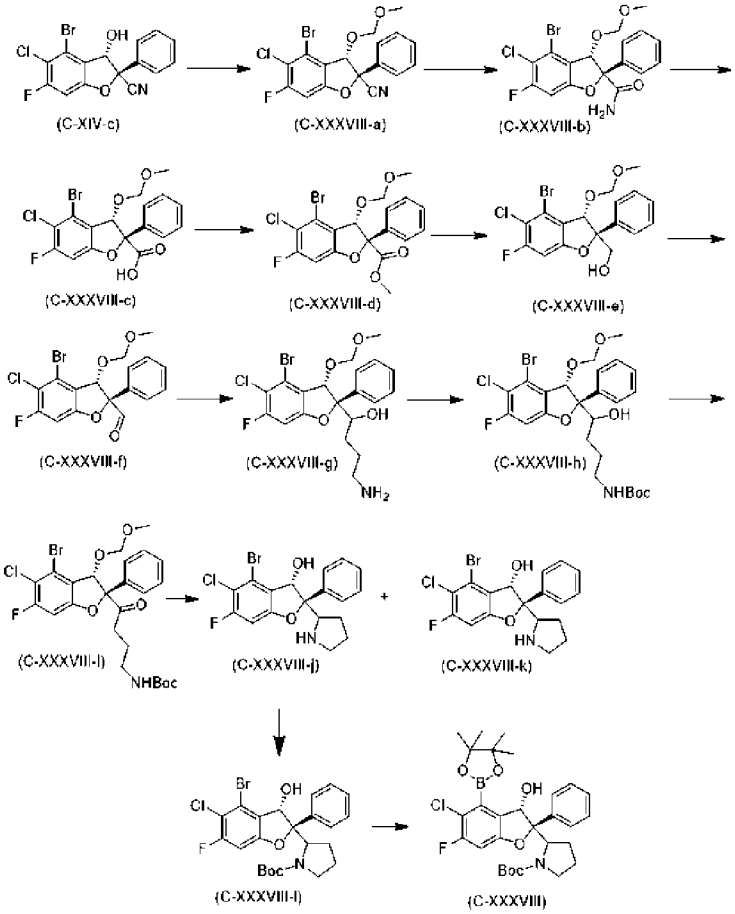
Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (Waters Sunfire prep C18, OBD 5 мкм. 30 X 100 мм, A: H2O+0,1% TFA, B: ACN, градиент: от 25 до 100% B за 20 мин., удерживание 1 мин., поток 40 мл/мин.) с получением указанного в заголовке продукта (109 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 458,0/460,0 [M-*трет*-бутил]$^+$, t_R=1,43 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48-7,43 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,16 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,04 (d, J=54 Гц, 1H), 4,72 (dd, J=8,5, 5,6 Гц, 11H), 3,84 (s br, 2H), 3,44 (d, J=16,7 Гц, 1H), 2,37-2,02 (m, 3H), 1,29 (s, 9H).

Синтез трет-бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXVIII)



(C-XXXVIII)

Схема реакции C-XXXVIII:



Стадия 1. (2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрил (C-XXXVIII-a)

При 0°C в атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (2S,3S)-4-

бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XIV-c) (20 г, 54,3 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли NaH (1,65 г, 65,1 ммоль, 95%). Через 30 мин. добавляли хлорметилметиловый эфир (5,36 мл, 70,5 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение еще 2 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (100 мл) с последующей экстракцией с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4. Концентрирование обеспечивало получение неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (10,6 г) в виде белого твердого вещества. UPLC-MS 1: ионизация отсутствует, t_R=1,33 мин.

Стадия 2. (2R,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид (C-XXXVIII-b)

При к. т. к перемешиваемому раствору (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XXXVIII-a) (10,6 г, 25,7 ммоль) в диоксане (75 мл) и воде (75 мл) добавляли LiOH (3,1 г, 128 ммоль). Через 2 ч. при 100°C реакционную смесь гасили посредством добавления 1 н. HCl и экстрагировали дважды с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 1 н. HCl (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 85% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (6,9 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 428,1/430,1 $[M-H]^-$, t_R=1,11 мин.

Стадия 3. (2R,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (C-XXXVIII-c)

При к. т. к перемешиваемому раствору (2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамида (C-XXXVIII-b) (6,9 г, 16,02 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (20 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (1,92 г, 80,0 ммоль). Через 20 ч. при 100°C реакционную смесь гасили посредством добавления 1 н. HCl и экстрагировали дважды с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 1 н. HCl, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (5,61 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1:

масса/заряд 448,1/450,1 $[M+NH3]^+$, t_R=1,05 мин.

Стадия 4. (2R,3S)-Метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XXXVIII-d)

При 0°C к раствору (2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты (C-XXXVIII-c) (5,61 г, 13,00 ммоль) и оксалилхлорида (1,48 мл, 16,90 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DMF (0,101 мл, 1,300 ммоль). Через 1 ч. при 0°C добавляли MeOH (26,3 мл, 650 ммоль) и реакционную смесь перемешивали дополнительно при к. т. в течение 1 ч. Смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ (100 мл), затем экстрагировали дважды с помощью DCM (2×125 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, (125 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 25% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (3,39 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 462,1/464,1 $[M+NH3]^+$, t_R=1,31 мин.

Стадия 5. ((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XXXVIII-e)

При 0°C в атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (2R,3S)-метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XXXVIII-d) (3,39 г, 7,61 ммоль) в смеси THF (50 мл) и MeOH (1,23 мл, 30,4 ммоль) добавляли порциями $LiBH_4$ (0,331 г, 15,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 * 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (75 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 75% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (2,81 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 461,1/463,1 $[M+формиат]^-$, t_R=1,24 мин.

Стадия 6. (2R,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XXXVIII-f)

При -78°C к раствору оксалилхлорида (0,95 мл, 10,76 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DMSO (0,95 мл, 10,76 ммоль). Через 30 мин. при -78°C добавляли раствор ((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-

XXXVIII-e) (2,81 г, 6,73 ммоль) в DCM (10 мл), затем TEA (4,7 мл, 33,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления солевого раствора (75 мл), затем экстрагировали дважды с помощью DCM (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (75 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,85 г), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: t_R=1,25 мин.

Стадия 7. 4-Амино-1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бутан-1-ол (C-XXXVIII-g)

В атмосфере Ar к перемешиваемой суспензии магния (0,333 г, 13,71 ммоль) в Et_2O (3 мл) добавляли раствор 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина (C-XXXIV-a) (0,29 г, 1,03 ммоль) в Et_2O (2 мл) и кристалл I_2. Суспензию нагревали при температуре образования флегмы до тех пор, пока окрашивание не исчезало, и добавляли еще раствор 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина (C-XXXIV-a) (2,592 г, 9,26 ммоль) в Et_2O (15 мл). Через 1 ч. при 40°C добавляли (2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XXXVIII-f) (2,85 г, 6,86 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2 * 100 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 15% MeOH) с получением необходимого продукта (1,1 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 476,2/478,2 $[M+H]^+$, t_R=0,92 мин.

Стадия 8. трет-Бутил-(4-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксибутил)карбамат (C-XXXVIII-h)

При к. т. к перемешиваемому раствору 4-амино-1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бутан-1-ола (C-XXXVIII-g) (1,03 г, 2,170 ммоль) в THF (15 мл) добавляли Boc-ангидрид (0,554 мл, 2,39 ммоль) и TEA (0,61 мл, 4,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (75 мл) и смесь

экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2 * 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 75% EtOAc) с получением необходимого продукта (1,2 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 574,2/576,2 $[M+H]^+$, t_R=1,43 мин.

Стадия 9. трет-Бутил-((2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-оксобутил)карбамат (C-XXXVIII-i)

При -78°C к раствору оксалилхлорида (0,292 мл, 3,34 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DMSO (0,47 мл, 6,68 ммоль). Через 30 мин. при -78°C добавляли раствор трет-бутил-(4-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксибутил)карбамата (C-XXXVIII-h) (1,20 г, 2,09 ммоль) в DCM (15 мл), а также добавляли TEA (1,46 мл, 10,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления солевого раствора (100 мл), затем экстрагировали дважды с помощью DCM (2 * 100 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (870 мг) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 572,2/574,2 $[M+H]^+$, t_R=1,45 мин.

Стадия 10. (2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ол (C-XXXVIII-j и C-XXXVIII-k)

При к. т. к трет-бутил-(4-((2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметокси)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-оксобутил)карбамату (C-XXXVIII-i) (870 мг, 1,519 ммоль) добавляли HCl (3,80 мл, 15,2 ммоль, 4 M в диоксане) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в DCM (3 мл), затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (966 мг, 4,56 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (75 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния,

DCM/MeOH, градиент: от 0% до 10% MeOH) с получением отдельных диастереоизомеров:

Диастереомер C-XXXVIII-j (380 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66-7,58 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 5H), 5,15 (s, 1H), 3,93 (dd, J=8,2, 6,6 Гц, 1H), 3,79-3,63 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,58-1,38 (m, 2H), 1,18-1,03 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 414,1/416,1 $[M+H]^+$, t_R=0,81 мин.

Диастереомер C-XXXVIII-k (213 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 414,1/416,2 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

Стадия 11. трет-Бутил-2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXVIII-l)

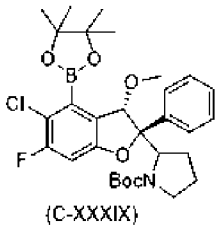
При к. т. к перемешиваемому раствору (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ола (C-XXXVIII-j) (380 мг, 0,921 ммоль) в THF (8 мл) добавляли Boc-ангидрид (0,25 мл, 1,02 ммоль) и TEA (0,26 мл, 1,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (75 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2 * 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (328 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 514,2 $[M+H]^+$, t_R=1,59 мин.

Стадия 12. трет-Бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXVIII)

Дезоксигенированную суспензию трет-бутил-2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXVIII-l) (328 мг, 0,64 ммоль), бис(пинаколато)дибора (244 мг, 0,959 ммоль), KOAc (188 мг, 1,92 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (52,2 мг, 0,064 ммоль) в диоксане (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0 до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (399 мг) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 604,4 $[M+формиат]^-$, t_R=1,61 мин.; абсолютная конфигурация в положении C-2

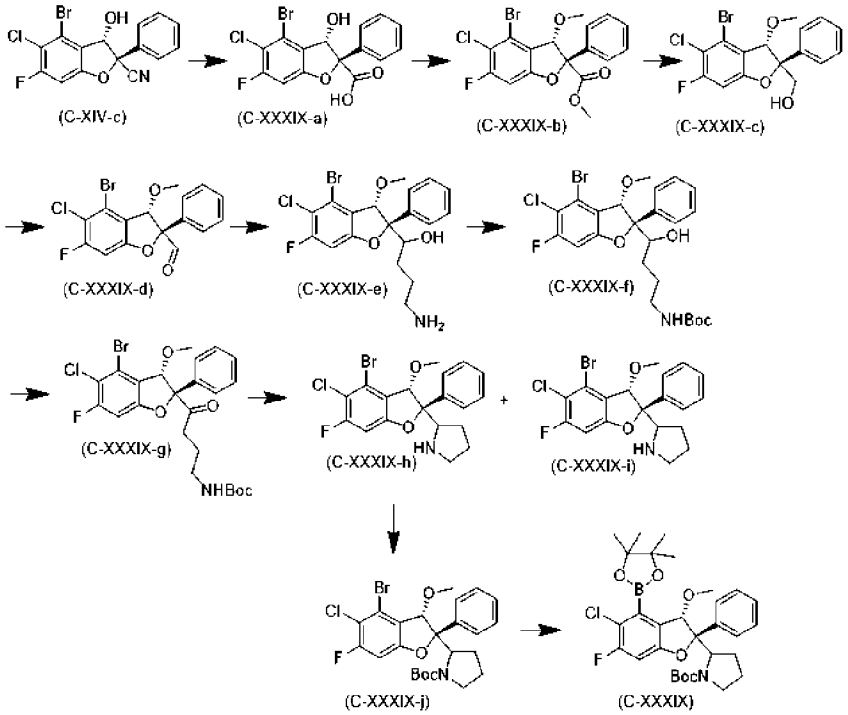
пирролидина не определена.

Синтез трет-бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIX)



(C-XXXIX)

Схема реакции C-XXXIX:



Стадия 1. (2R,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновая кислота (C-XXXIX-a)

При к. т. к перемешиваемому раствору (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбонитрила (C-XIV-c) (20 г, 54,3 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (100 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (6,50 г, 271 ммоль). Через 2 ч. при 100°C реакционную смесь гасили посредством добавления 1 н. HCl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали с помощью 1 н. HCl, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH; градиент от 0% до 8% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (21,5 г) в виде бесцветного твердого вещества. LC-MS 1: масса/заряд 386,9 $[M+H]^+$, t_R=0,92 мин.

Стадия 2. (2R,3S)-Метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-

фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилат (C-XXXIX-b)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты (C-XXXIX-a) (21,5 г, 55,5 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли NaH (5,99 г, 150 ммоль, 60% суспендированный в минеральном масле) при 0°C. Через 30 мин. добавляли MeI (7,98 мл, 128 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение еще 2 ч. Для обработки добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и высушивали над безводным Na_2SO_4. Концентрирование обеспечивало получение неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (10,7 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 432,0 $[M+H]^+$, t_R=1,33 мин.

Стадия 3. ((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанол (C-XXXIX-c)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (2R,3S)-метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксилата (C-XXXIX-b) (10,7 г, 25,7 ммоль) в смеси THF (200 мл) и MeOH (5 мл) добавляли порциями $LiBH_4$ (1,122 г, 51,5 ммоль) при 0°C и перемешивание продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (7,8 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: ионизация отсутствует, t_R=1,22 мин.

Стадия 4. (2R,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XXXIX.d)

При -78°C к раствору оксалилхлорида (2,82 мл, 32,2 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DMSO (4,57 мл, 64,4 ммоль). Через 30 мин. при -78°C добавляли раствор ((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XXXIX-c) (7,8 г, 20,12 ммоль) в DCM (50 мл), а также TEA (14,02 мл, 101 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления солевого раствора

и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7,9 г) в виде коричневатого порошка. UPLC-MS 1: t_R=1,26 мин.

Стадия 5. 4-Амино-1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бутан-1-ол (C-XXXIX-e)

В атмосфере Ar к перемешиваемой суспензии магния (0,996 г, 41,0 ммоль) в Et_2O (10 мл) добавляли раствор 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина (C-XXXIV-a) (0,862 г, 3,07 ммоль) в Et_2O (6,25 мл) и кристалл I_2. Суспензию нагревали при температуре образования флегмы до тех пор, пока окрашивание не исчезало, и добавляли еще раствор 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина (C-XXXIV-a) (7,758 г, 27,63 ммоль) в Et_2O (56,25 мл). Через 1 ч. при 40°C добавляли (2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XXXIX-d) (7,9 г, 20,49 ммоль) в THF (50 мл) при к. т. и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 10% MeOH) с получением необходимого продукта (6,65 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 446,1 $[M+H]^+$, t_R=0,96 мин.

Стадия 6. трет-Бутил-(4-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксибутил)карбамат (C-XXXIX-f)

При к. т. к перемешиваемому раствору 4-амино-1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бутан-1-ола (C-XXXIX-e) (6,64 г, 14,93 ммоль) в THF (100 мл) добавляли Boc-ангидрид (3,81 мл, 16,42 ммоль) и TEA (4,16 мл, 29,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Для обработки добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 60% EtOAc) с получением необходимого продукта (6,3 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 546,1 $[M+H]^+$, t_R=1,40 мин.

Стадия 7. трет-Бутил-(4-((2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-оксобутил)карбамат (C-XXXIX-g)

При -78°C к раствору оксалилхлорида (1,619 мл, 18,50 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DMSO (2,63 мл, 37,0 ммоль). Через 30 мин. при -78°C добавляли раствор трет-бутил-4-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксибутил)карбамата (C-XXXIX-f) (6,3 г, 11,56 ммоль) в DCM (50 мл), а также TEA (8,06 мл, 57,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления солевого раствора, затем экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (5,38 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 544,1 $[M+H]^+$, t_R=1,45 мин.

Стадия 8. 2-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин (C-XXXIX-h и C-XXXIX-i)

При к. т. к трет-бутил-(4-((2R,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-оксобутил)карбамату (C-XXXIX-g) (5,38 г, 9,91 ммоль) добавляли HCl (24,78 мл, 99 ммоль, 4 M в диоксане) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в DCM (25 мл) и перед перемешиванием в течение 1 ч. добавляли $NaBH(OAc)_3$ (6,30 г, 29,7 ммоль). Для обработки добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный в результате неочищенный продукт подвергали флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 10% MeOH) с получением отдельных диастереоизомеров, C-XXXIX-h и C-XXXIX-i:

Диастереоизомер C-XXXIX-h (1,48 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69-7,56 (m, 2H), 7,38-7,23 (m, 4H), 4,84 (s, 1H), 4,10-3,94 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 1H), 1,53-1,32 (m, 2H), 1,11-0,97 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 426,1 $[M+H]^+$, t_R=0,96 мин.

Диастереоизомер C-XXXIX-i (928 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд

426,4 $[M+H]^+$, t_R=1,04 мин.

Стадия 9. трет-Бутил-2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIX-j)

При к. т. к перемешиваемому раствору 2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидина (C-XXXIX-h) (1,40 г, 3,28 ммоль) в THF (15 мл) добавляли Boc-ангидрид (0,838 мл, 3,61 ммоль) и TEA (0,915 мл, 6,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Для обработки добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением необходимого продукта (1,69 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 528,1 $[M+H]^+$, t_R=1,64 мин.

Стадия 10. трет-Бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIX)

Дезоксигенированную суспензию трет-бутил-2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIX-j) (1,28 г, 2,430 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,925 г, 3,64 ммоль), KOAc (0,715 г, 7,29 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,198 г, 0,243 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0 до 50%) с получением указанного в заголовке продукта (403 мг) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 574,3 $[M+H]^+$, t_R=1,61 мин.; абсолютная конфигурация в положении C-2 пирролидина не определена.

Синтез трет-бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XL)

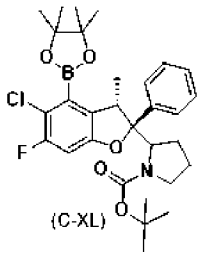
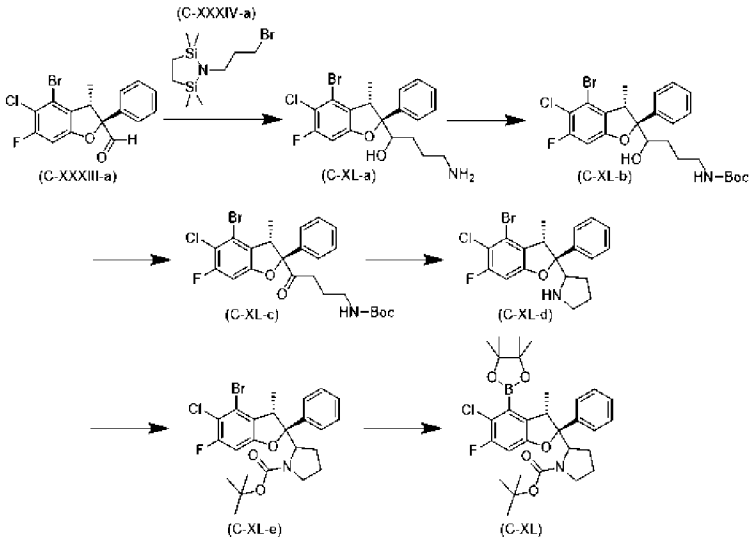


Схема реакции C-XL:



Стадия 1. 4-Амино-1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бутан-1-ол (C-XL-a)

К магнию (1,12 г, 46,0 ммоль) в Et_2O (20 мл) при к. т. добавляли 3 мл раствора 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина (C-XXXIV-a) (9,28 г, 33,1 ммоль) в Et_2O (40 мл). Добавляли йод (0,233 г, 0,920 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 45°C. Остальную часть раствора 1-(3-бромпропил)-2,2,5,5-тетраметил-1,2,5-азадисилолидина добавляли по каплям при температуре образования флегмы. Через 1,5 ч. при температуре образования флегмы раствору Гриньяра обеспечивали охлаждение до к. т. и его добавляли по каплям при 0°C к перемешиваемому раствору (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегида (C-XXXIII-a) (8 г, 18,40 ммоль) в THF (40 мл). Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент от 0% до 15% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (3,2 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 428,1/430,1 $[M+H]^+$, t_R =0,91 мин. и 0,93 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(4-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксибутил)карбамат (C-XL-b)

К перемешиваемому раствору 4-амино-1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бутан-1-ола (C-XL-a) (3,23 г, 7,35 ммоль) в DCM (30 мл) последовательно добавляли TEA (3,07 мл, 22,1 ммоль) и Boc-ангидрид (2,56 мл, 11,03 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Неочищенную смесь разбавляли в DCM и воде и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/Гептан, градиент от 0% до 60% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (3,9 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 528,0/530,0 $[M+H]^+$, t_R =1,30 мин. и 1,34 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(4-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-оксобутил)карбамат (C-XL-c)

При -78°C к перемешиваемому раствору оксалилхлорида (1,05 мл, 11,8 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMSO (1,675 мл, 23,60 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при -78 °C. Затем добавляли раствор трет-бутил-(4-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксибутил)карбамата (C-XL-b) (3,9 г, 7,37 ммоль) в DCM (20 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли TEA (5,14 мл, 36,9 ммоль) и реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. в течение 1 ч. Неочищенный материал очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/Гептан, градиент от 0% до 40% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,88 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 524,2/526,1 $[M-H]^-$, t_R =1,46 мин.

Стадия 4. 2-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин (C-XL-d)

При 0°C трет-бутил-(4-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-оксобутил)карбамат (C-XL-c) (1,87 г, 2,63 ммоль) обрабатывали с помощью HCl (12 мл, 48,0 ммоль, 4 M в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток поглощали в MeOH (8 мл),

затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,67 г, 7,88 ммоль) при к. т. и смесь перемешивали в течение 1 ч. Получали белую суспензию. Добавляли THF (8 мл), затем борогидрид натрия (1,49 г, 39,4 ммоль). Реакцию гасили ацетоном и водой. Неочищенную смесь экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент от 0% до 5% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения (873 мг) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 410,0/412,0 $[M+H]^+$, t_R=0,93 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XL-e)

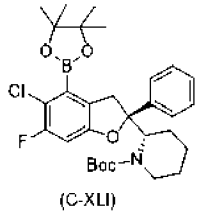
При к. т. к перемешиваемому раствору 2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидина (C-XL-d) (875 мг, 1,96 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TEA (0,82 мл, 5,87 ммоль), затем Boc-ангидрид (0,681 мл, 2,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/Hep, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г) в виде бесцветной пены. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,39 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,34-7,14 (m, 4H), 4,63 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,43-3,18 (m, 2H), 2,34-1,92 (m, 3H), 1,69-1,51 (m, 4H), 1,41-1,14 (m, 9H). UPLC-MS 1: масса/заряд 510,2/512,2 $[M+H]^+$, t_R =1,65 мин.

Стадия 6. трет-Бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XL)

При 60°C к перемешиваемой смеси трет-бутил-2-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XL-e) (1 г, 1,76 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,671 г, 2,64 ммоль) и гидроксида калия (0,247 г, 4,40 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,144 г, 0,176 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали над Hyflo и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-

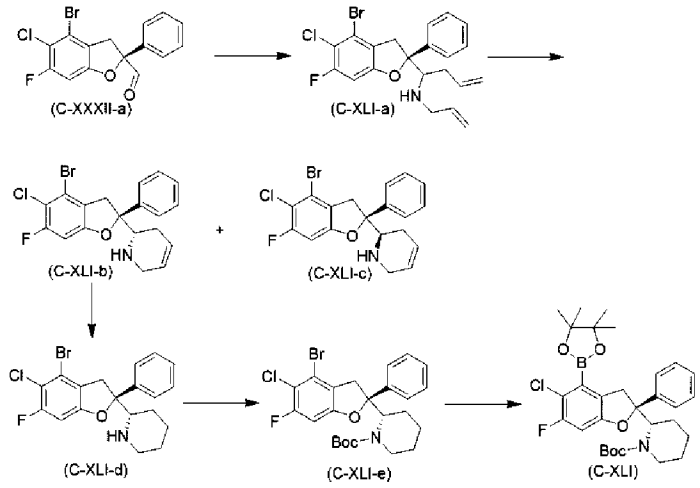
хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г) в виде бесцветной пены. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,43-7,11 (m, 6H), 4,59 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,90-3,77 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 4H), 1,50 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,35-1,24 (m, 21H). UPLC-MS 2: масса/заряд 558,2 $[M+H]^+$, t_R=8,99 min; абсолютная конфигурация в положении C-2 пирролидина не определена.

Синтез трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (C-XLI)



(C-XLI)

Схема реакции C-XLI:



Стадия 1. N-Аллил-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-амин (C-XLI-a)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору ((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегида (C-XXXII-a) (8,7 г, 24,5 ммоль) в DCM (75 мл) добавляли аллиламин (9,2 мл, 122 ммоль) и AcOH (1,401 мл, 24,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч., затем концентрировали и разбавляли в THF (75 мл). Затем при 0°C добавляли бромид аллилмагния в Et_2O (36,7 мл, 36,7 ммоль) и RM перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc; градиент от 0%

до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (9,1 г) в виде диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 436,4/438,4 $[M+H]^+$, t_R=1,53/1,56 мин.

Стадия 2. (S)-2-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (C-XLI-b) и (R)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (C-XLI-c)

При к. т. в атмосфере Ar к перемешиваемому раствору N-аллил-1-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)бут-3-ен-1-амина (C-XLI-a) (5 г, 11,45 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли катализатор Граббса 2-ого поколения, бензилиден(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(трициклогексилфосфин)рутений (0,194 г, 0,229 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч., затем гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc; градиент от 0% до 25% EtOAc) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных диастереоизомеров:

(S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (C-XLI-b) (2,45 г) ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,56-7,48 (m, 2H), 7,45-7,27 (m, 3H), 7,12 (d, J=9,5 Гц, 1H), 5,72-5,58 (m, 2H), 3,85 (dd, J=16,4, 1,9 Гц, 1H), 3,42 (dd, J=16,4, 1,5 Гц, 1H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,10 (dd, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 410,2/412,3 $[M+H]^+$, t_R=0,91 мин.

(R)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (C-XLI-c) (1,15 г) ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49-7,44 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,17 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,75-5,59 (m, 2H), 4,15 (dd, J=15,9, 2,0 Гц, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 410,3/412,3 $[M+H]^+$, t_R=0,95 мин.

Стадия 3. (S)-2-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пиперидин (C-XLI-d)

При к. т. раствор (S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-

2,3-дигидробензофуран-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (C-XLI-b) (2,45 г, 5,99 ммоль) в THF (50 мл) и MeOH (50 мл) обрабатывали с помощью Raney-Ni (500 мг) и гидрогенизировали при избыточном давлении 0,1 бар во встряхиваемой колбе в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 50% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2,14 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 412,3 $[M+H]^+$, t_R=0,95 мин.

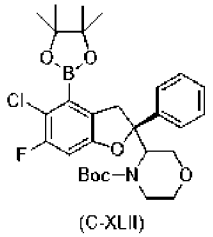
Стадия 4. трет-Бутил-(S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (C-XLI-e)

При к. т. к перемешиваемому раствору (S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пиперидина (C-XLI-d) (2,14 г, 5,21 ммоль) в THF (20 мл) добавляли Boc-ангидрид (1,331 мл, 5,73 ммоль) и TEA (1,5 мл, 10,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней. Затем добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (75 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (2,14 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 454,3/456,3 [M-*трет*-бутил+H]$^+$, t_R=1,64 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (C-XLI)

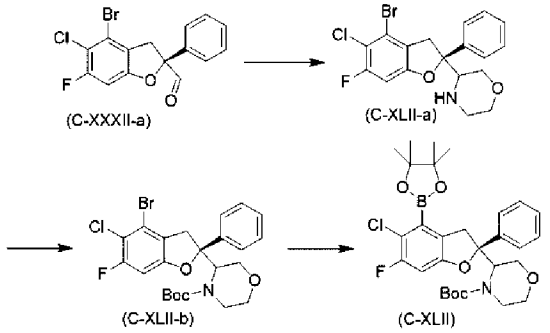
Дезоксигенированную суспензию трет-бутил-(S)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (C-XLI-e) (2,14 г, 4,19 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,6 г, 6,3 ммоль), KOAc (1,3 г, 12,6 ммоль) и аддукт $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (0,345 г, 0,420 ммоль) в толуоле (25 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0 до 10%) с получением указанного в заголовке продукта (1,94 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 558,6 $[M+H]^+$, t_R=1,65 мин.

Синтез трет-бутил-3-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолин-4-карбоксилата (C-XLII)



(C-XLII)

Схема реакции C-XLII:



Стадия 1. 3-((S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолин (C-XLII-a)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору реагента SnAP M (2,5 г, 6,97 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли (S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XXXII-a) (2,5 г, 6,97 ммоль) и порошок молекулярного сита с размером пор 4A (приблизительно 100 мг/ммоль) . Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и фильтровали через целит для удаления молекулярных сит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением чистого имина. В отдельной колбе безводный $Cu(OTf)_2$ (2,5 г, 6,97 ммоль) суспендировали в HFIP (10 мл). Добавляли 2,6-лутидин (0,81 мл, 6,97 ммоль) и полученную в результате суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Раствор имина, растворенный в DCM/HFIP (20 мл, 1:1), добавляли одной порцией и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (100 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью DCM (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. $NaHCO_3$ (50 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (1,34 г) в виде диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 412,1/414,1 $[M+H]^+$, t_R=0,92 и 0,95 мин.

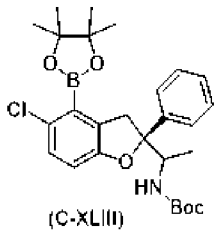
Стадия 2. трет-Бутил-3-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолин-4-карбоксилат (C-XLII-b)

При к. т. к перемешиваемому раствору 3-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолина (C-XLII-a) (1,4 г, 3,30 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли Boc-ангидрид (0,95 мл, 3,96 ммоль) и TEA (0,7 мл, 4,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (75 мл) и смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc (2 * 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщ. $NaHCO_3$ (75 мл) и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 50% EtOAc) с получением необходимого продукта (1,7 г) в виде диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 556,1/558,1 $[M+формиат]^-$, t_R=1,51 и 1,52 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-3-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолин-4-карбоксилат (C-XLII)

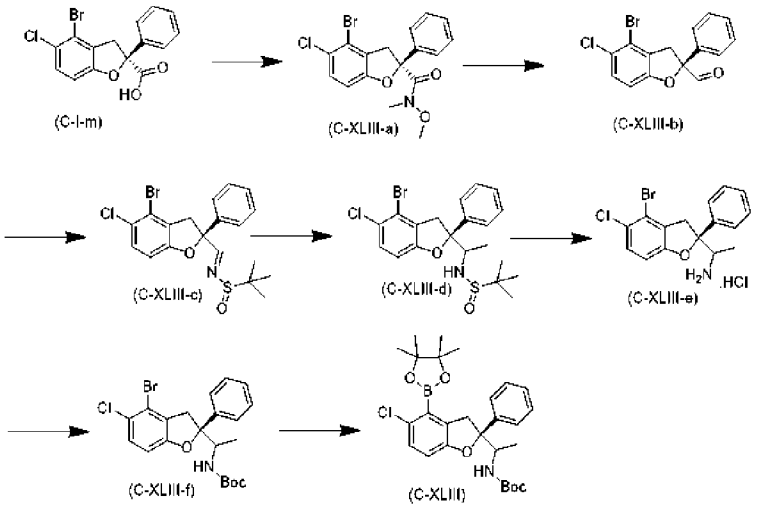
Дезоксигенированную суспензию трет-бутил-3-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолин-4-карбоксилата (C-XLII-b) (995 мг, 1,94 ммоль), бис(пинаколато)дибора (739 мг, 2,91 ммоль), KOtBu (305 мг, 2,72 ммоль) и аддукта $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (158 мг, 0,194 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0 до 40%) с получением указанного в заголовке продукта (890 мг) в виде диастереомерной смеси. UPLC-MS 1: масса/заряд 560,4/562,4 $[M+H]^+$, t_R=1,54 и 1,55 мин.

Синтез трет-бутил-(1-((S)-5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамата (C-XLIII)



(C-XLIII)

Схема реакции C-XLIII:



Стадия 1. (S)-4-Бром-5-хлор-N-метокси-N-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид (C-XLIII-a)

При к. т. к раствору (S)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновой кислоты (C-I-m) (2,0 г, 5,66 ммоль) в диоксане (100 мл) последовательно добавляли DIPEA (4 мл, 22,7 ммоль), HATU (2,58 г, 6,79 ммоль) и DMAP (0,035 г, 0,283 ммоль). Затем добавляли N,O-диметилгидроксиламин (0,662 г, 6,79 ммоль) и RM перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Добавляли 1 н. HCl и воду. Слои разделяли. Органический слой промывали с помощью 1 н. NaOH, затем солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г) в виде светло-бежевого твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 396,1/398,1 $[M+H]^+$, t_R =1,34 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50-7,25 (m, 6H), 7,02 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J=17,0 Гц, 1H), 3,38 (d, J=16,9 Гц, 1H), 3,27 (d, J=13,6 Гц, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,38 (s, 1H

Стадия 2. (S)-4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегид (C-XLIII-b)

При -78°C к раствору (S)-4-бром-5-хлор-N-метокси-N-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамида (C-XLIII-a) (2,5 г, 6,30 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли по каплям DIBAL-H (20 мл, 19 ммоль, 1 M в THF). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 ч. перед тем, как ее гасили с помощью MeOH. Смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии

(диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент 0% to 10% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г). UPLC-MS 1: ионизация отсутствует, t_R =1,22 мин.

Стадия 3. N-((E)-((S)-4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (C-XLIII-c)

Указанное в заголовке соединение (2,16 г) получали из (S)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегида (C-XLIII-b) (1,4 г, 4,15 ммоль) в виде неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки, с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для промежуточного соединения C-XXXII, стадии 2. UPLC-MS 1: масса/заряд 440,1/442,1 $[M+H]^+$, t_R=1,44/1,45 мин.

Стадия 4. N-(1-((S)-4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (C-XLIII-d)

При 0°C к раствору N-((E)-((S)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XLIII-c) (1,08 г, 2,45 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли по каплям MeMgBr (3,3 мл, 9,80 ммоль, 3 M в Et_2O). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т., затем гасили насыщ. раствором NH_4Cl. Добавляли 1 н. HCl для доведения pH до приблизительно 7. Смесь экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (375 мг) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 456,1/458,1 $[M+H]^+$, t_R =1,36/138 мин.

Стадия 5. Хлористоводородная соль 1-((S)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этан-1-амина (C-XLIII-e)

При к. т. суспензию N-(1-((S)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XLIII-d) (370 мг, 0,761 ммоль) в диоксан (7,7 мл) обрабатывали с помощью HCl (0,4 мл, 1,60 ммоль, 4 M в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин., затем фильтровали. Твердое вещество промывали диоксаном, затем высушивали в HV с получением указанного в заголовке соединения в качестве диастереомерной смеси (240 мг) в виде бесцветного твердого

вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 352,0/354,0 $[M+H]^+$, t_R =0,87 мин.

Стадия 6. трет-Бутил-(1-((S)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамат (C-XLIII-f)

Указанное в заголовке соединение (290 мг, бесцветное масло) получали в виде диастереомерной смеси из хлористоводородной соли 1-((S)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этан-1-амина (C-XLIII-e) (240 мг, 0,617 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для промежуточного соединения C-XXXIII, стадия 7. UPLC-MS 1: масса/заряд 352,1/354,1 $[M-BOC]^+$, t_R=1,49/1,50 мин.

Стадия 7. трет-Бутил-(1-((S)-5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамат (C-XLIII)

Указанное в заголовке соединение (190 мг, бесцветная пена) получали в виде диастереомерной смеси из трет-бутил-(1-((S)-4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамата (C-XLIII-f)

(240 мг, 0,617 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для промежуточного соединения C-XXXIII, стадии 8. UPLC-MS 1: масса/заряд 500,4 $[M+H]^+$, t_R=1,54 мин.

Синтез трет-бутил-(1-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамата (C-XLIV)

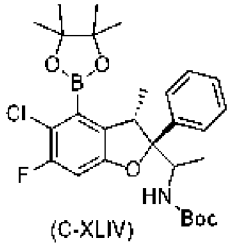
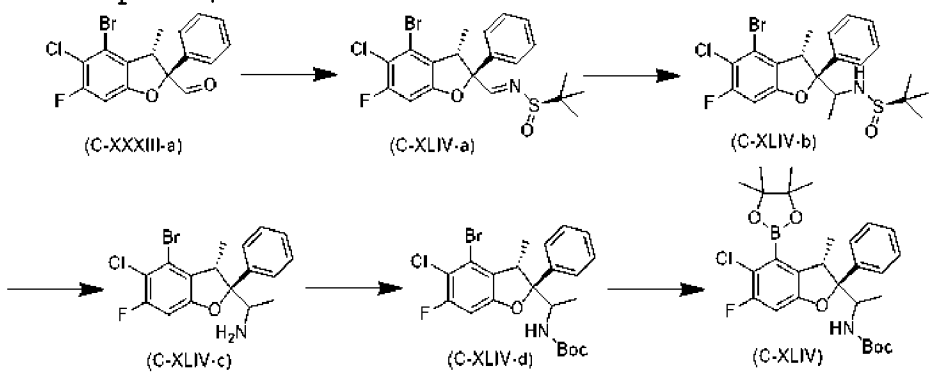


Схема реакции C-XLIV:



Стадия 1. (R)-N-((E)-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-

сульфинамид (C-XLIV-a)

Указанное в заголовке соединение (1,51 г, белое твердое вещество) получали из (2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбальдегида (C-XXXIII-a) (2,49 г, 6,74 ммоль) и (R)-2-метил-2-пропансульфинамида (0,98 г, 8,1 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для промежуточного соединения C-XXXII, стадии 2. UPLC-MS 1: масса/заряд 472,1/474,1 $[M+H]^+$, t_R=1,47/1,49 мин.

Стадия 2. (R)-N-(1-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (C-XLIV-b)

При 0°C в атмосфере Ar к перемешиваемому раствору (R)-N-((E)-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XLIV-a) (1,51 г, 3,19 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли MeMgBr (4,26 мл, 12,77 ммоль, 3 M в Et_2O). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Для обработки добавляли насыщ. раствор NH_4Cl и смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором NH_4Cl, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 75% EtOAc) с получением необходимого продукта в виде единственного диастереомера (1,05 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 488,1 $[M+H]^+$, t_R=1,44 мин.

Стадия 3. 1-((2S,3S)-4-Бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этан-1-амин (C-XLIV-c)

При к. т. к раствору (R)-N-(1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (C-XLIV-b) (1,05 г, 2,15 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли HCl ((2,15 мл, 8,6 ммоль), 4 M в диоксане) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Для обработки добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 90% EtOAc) с получением необходимого продукта (550 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 384,1/386,1 $[M+H]^+$, t_R=0,87 мин.

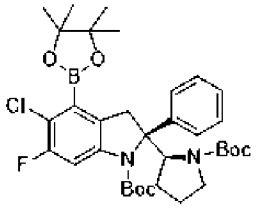
Стадия 4. трет-Бутил-(1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамат (C-XLIV-d)

В атмосфере Ar к раствору 1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этан-1-амина (C-XLIV-c) (550 мг, 1,43 ммоль) в THF (10 мл) добавляли Boc-ангидрид (343 мг, 1,57 ммоль) и TEA (0,40 мл, 2,86 ммоль). Через 3 ч. реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ (75 мл) и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Очистка неочищенного продукта посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 10% EtOAc) обеспечивала получение указанного в заголовке продукта (638 мг) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 528,1/530,1 $[M+формиат]^-$, t_R=1,57 мин.

Стадия 4. трет-Бутил-(1-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамат (C-XLIV)

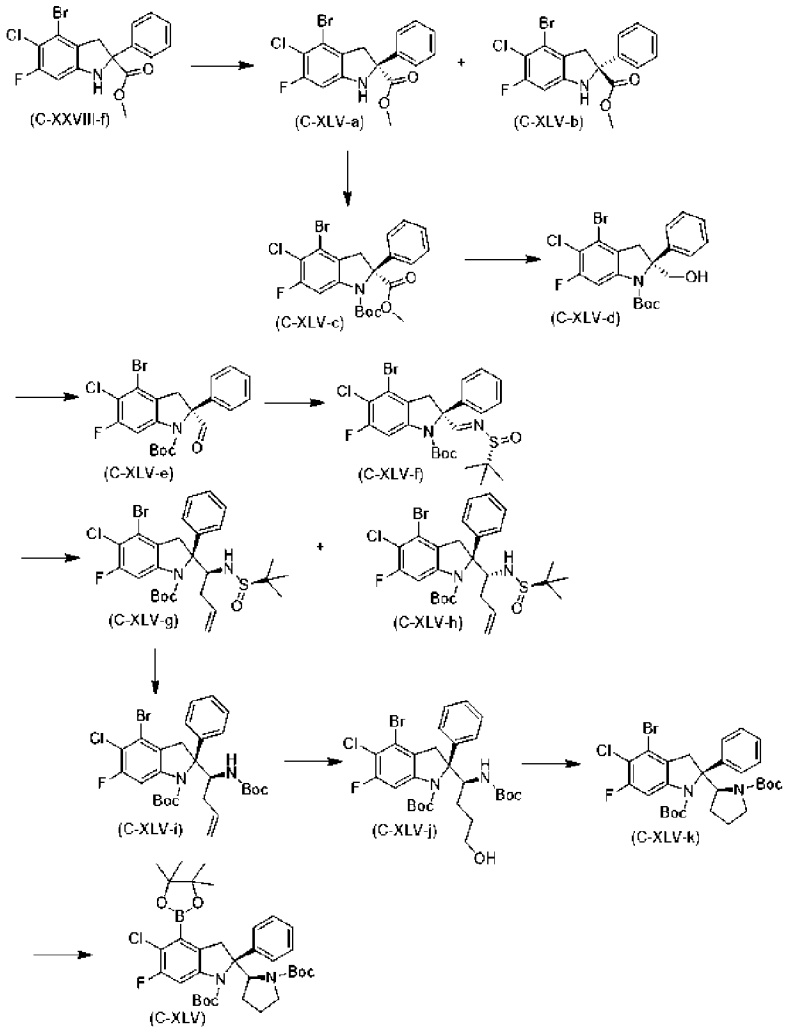
Указанное в заголовке соединение (550 мг, бесцветный порошок) получали из трет-бутил-(1-((2S,3S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамата (C-XLIV-d) (638 мг, 1,32 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для промежуточного соединения C-XXXIII, стадии 8. UPLC-MS 1: масса/заряд 576,3 $[M+формиат]^-$, t_R=1,57 мин.; абсолютная конфигурация в положении C-1 этилкарбамата не определена.

Синтез трет-бутил-(S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-карбоксилата (C-XLV)



(C-XLV)

Схема реакции XLV:



<u>Стадия 1.</u> Метил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилат (C-XLV-a) и метил-(R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилат (C-XLV-b)

Рацемат метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилат (C-XXVIII-f) (37,0 г, 96,2 ммоль) подвергали хиральной SFC (Chiralpak AY 300×50 мм внутр. диам., 10 мкм, CO_2/EtOH (0,1% $NH_3.H_2O$) 80:20, скорость потока: 200 мл/мин., температура колонки 38°C) с получением двух отдельных энантиомеров с >99% э. и. соответственно.

Метил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилат (C-XLV-a) (18,46 г):

Хиральная HPLC: (Chiralpak AY 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, гептан/EtOH (0,1% DEA) 90:10, скорость потока: 1 мл/мин., колонка температура 25°C) t_R=3,87 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 384,2/386,2 $[M+H]^+$, t_R=1,36 мин;

Метил-(R)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилат (C-XLV-b) (18,44 г):

Хиральная HPLC: (Chiralpak AY 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм,

гептан/EtOH (0,1% DEA) 90:10, скорость потока: 1 мл/мин., температура колонки 25°C) t_R=2,73 мин.; UPLC-MS 1: масса/заряд 384,2/386,2 $[M+H]^+$, t_R=1,35 мин.;

Стадия 2. 1-(трет-Бутил)-2-метил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1,2-дикарбоксилат (C-XLV-c)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору метил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-2-карбоксилата (C-XLV-a) (2 г, 5,20 ммоль) в DMF (52,0 мл) при 0°C добавляли NaH (0,187 г, 7,80 ммоль). Через 15 мин. добавляли Boc-ангидрид (2,415 мл, 10,40 ммоль) при 0°C и перемешивание при к. т. продолжали в течение еще 18 ч. Добавляли еще NaH (0,0935 г, 3,90 ммоль) и Boc-ангидрид (1,207 мл, 5,20 ммоль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 2 дней. Для обработки добавляли воду с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и высушивали над безводным Na_2SO_4. Концентрирование обеспечивало получение неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 8% EtOAc), с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 3,92 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33 (d, 1H), 1,37-1,13 (m, 9H). UPLC-MS 3: масса/заряд 384,1 $[M-Boc]^+$, t_R=1,45 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-d)

В атмосфере Ar к перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-2-метил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1,2-дикарбоксилата (C-XLV-c) (2 г, 2,89 ммоль) в THF (28,9 мл) добавляли порциям $LiBH_4$ (0,189 г, 8,66 ммоль) при 0°C и перемешивание продолжали в течение 18 ч. Добавляли порциями еще $LiBH_4$ (0,189 г, 8,66 ммоль) при 0°C и перемешивание продолжали в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления MeOH при 0°C. Молочно-белую реакционную смесь концентрировали. Для обработки добавляли воду с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 16% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (1,2 г) в виде белой пены. UPLC-MS 3: ионизация отсутствует, t_R=1,38 мин.

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-формил-2-

фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-e)

При -78°C к раствору оксалилхлорида (0,368 мл, 4,20 ммоль) в DCM (30,7 мл) добавляли DMSO (0,597 мл, 8,41 ммоль). Через 10 мин. при -78°C добавляли раствор трет-бутил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-d) (1,2 г, 2,63 ммоль) в DCM (15,36 мл), а также TEA (1,831 мл, 13,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. и при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления солевого раствора, затем экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г) в виде желтой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 3,82 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,08 (d, J=17,0 Гц, 1H), 1,21 (s, 9H). UPLC-MS 3: no ionization, t_R=1,46 мин.

Стадия 5. трет-Бутил-(S)-4-бром-2-((E)-(((R)-трет-бутилсульфинил)имино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-f)

При к. т. к перемешиваемому желтому раствору трет-бутил-(S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-формил-2-фенилиндолин-1-карбоксилата (C-XLV-e) (1,1 г, 2,419 ммоль) в THF (24,19 мл) добавляли Ti(OiEt)4 (1,014 мл, 4,84 ммоль) и R(+)-2-метил-2-пропансульфинамид (0,323 г, 2,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. перед тем, как ее гасили насыщ. раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Реакционную смесь охлаждали, добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,26 г) в виде белой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,59 (s, 1H), 7,52-7,30 (m, 5H), 3,84 (d, J=17,3 Гц, 1H), 1,20-1,06 (br.s, 9H), 1,01 (s, 9H). UPLC-MS 3: t_R=1,47 мин.

Стадия 6. трет-Бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-g) и трет-бутил-(S)-4-бром-2-((R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-h)

При 0°C к перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-4-бром-2-((E)-(((R)-трет-бутилсульфинил)имино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилата (C-XLV-f) (1,26 г, 2,26 ммоль) в DCM

(11,3 мл) добавляли бромид аллилмагния (4,52 мл, 4,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Для обработки добавляли насыщ. раствор NH4Cl и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали дважды посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением трет-бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилата (C-XLV-g) (940 мг) и трет-бутил-(S)-4-бром-2-((R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилата (C-XLV-h) (300 мг).

трет-Бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-g): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 3H), 7,21 (d, J=7,7 Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,28-5,08 (m, 3H), 4,56 (s, 1H), 3,86 (d, J=17,7 Гц, 1H), 3,26-3,12 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 1,20 (s, 9H), 0,93 (s, 9H). UPLC-MS 3: масса/заряд 599,2/601,2 $[M+H]^+$, t_R=1,43 мин.

трет-Бутил-(S)-4-бром-2-((R)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-g): UPLC-MS 3: масса/заряд 599,2/601,2 $[M+H]^+$, t_R=1,47 мин.

Стадия 7. трет-Бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-h)

При 0°C к раствору трет-бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)бут-3-ен-1-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилата (C-XLV-g) (940 мг, 1,567 ммоль) в MeOH (5,2 мл) добавляли HCl (1,96 мл, 7,83 ммоль, 4 М в диоксане). Через 1 ч. при 0°C реакционную смесь концентрировали и поглощали в THF(10 мл), обрабатывали насыщ. водн. раствором NaHCO3 (4,48 мл, 31,3 ммоль) и Boc-ангидридом (437 мкл, 1,88 ммоль). Перемешивание при к. т. продолжали в течение 18 ч. Для обработки добавляли воду с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 5% EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (0,81 г) в виде белой пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

DMSO-d_6) δ (ppm) 7,73 (s, 1H), 7,41-7,17 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,12 (m, 3H), 3,78 (d, J=17,8 Гц, 1H), 3,15 (d, J=17,9 Гц, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,21 (br.s, 9H). UPLC-MS 3: масса/заряд 597,2 $[M+H]^+$, t_R=1,58 мин.

Стадия 8. трет-Бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксибутил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-i)

При 0°C к раствору трет-бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилата (C-XLV-h) (810 мг, 1,36 ммоль) в THF(6,8 мл) добавляли 9-BBN (6,8 мл, 3,40 ммоль), реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После охлаждения до 0°C добавляли 3 н. NaOH (4531 мкл, 13,59 ммоль), затем H_2O_2 (5553 мкл, 54,4 ммоль). Перемешивание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Для обработки добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением необходимого продукта (0,81 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,73 (s, 1H), 7,40-7,18 (m, 5H), 6,86 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,55-3,39 (m, 2H), 3,11 (d, J=17,6 Гц, 1H), 1,81-1,66 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (s,1H), 1,31 (s, 9H), 1,27-1,07 (br.s, 9H). UPLC-MS 3: масса/заряд 613,1 $[M+H]^+$, t_R=1,43 мин.

Стадия 9. трет-Бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилат (C-XLV-j)

При 0°C к перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидроксибутил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилата (C-XLV-i) (0,81 г, 1,319 ммоль) и DIPEA (346 мкл, 1,979 ммоль) в DCM (6,6 мл) добавляли MsCl (123 мкл, 1,583 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. и концентрировали. Для обработки добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением промежуточного соединения мезилата. К перемешиваемому раствору промежуточного соединения мезилата в THF (7 мл) добавляли NaO*t*Bu

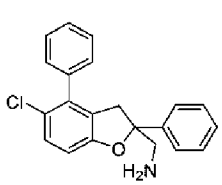
(190 мг, 1,979 ммоль), перемешивание при к. т. продолжали в течение 3 дней, затем при 60°C в течение 18 ч. Добавляли еще NaO*t*Bu (190 мг, 1,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение еще 18 ч. Для обработки добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 20% EtOAc) с получением необходимого продукта (0,65 г) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,40-7,21 (m, 3H), 5,32 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,36 (d, J=3,4 Гц, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,12 (br.s, 9H). UPLC-MS 3: масса/заряд 595,1 $[M+H]^+$, t_R=1,58 мин. An X-Ray structure confirmed the absolute configuration of the title compound.

Стадия 10. трет-Бутил-(S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-карбоксилат (C-XLV)

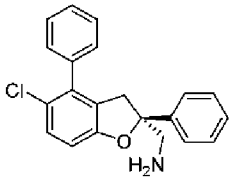
Дезоксигенированную суспензию трет-бутил-(S)-4-бром-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-1-карбоксилата (C-XLV-j) (440 мг, 0,738 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,28 г, 1,108 ммоль), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (51,8 мг, 0,074 ммоль) и KOAc (0,217 г, 2,215 ммоль) в толуоле (7,5 мл) перемешивали при 105°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь фильтровали через картридж с PL-тиолом и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0 до 10%) с получением указанного в заголовке продукта (220 мг) в виде бесцветного масла. UPLC-MS 3: ионизация отсутствует, t_R=1,49 мин.

Примеры и их синтез

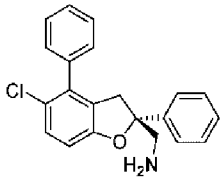
Пример 1, пример 1a и пример 1b: (5-хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (пример 1), (S)-(5-хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (пример 1a) и (R)-(5-хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (пример 1b)



Пример 1

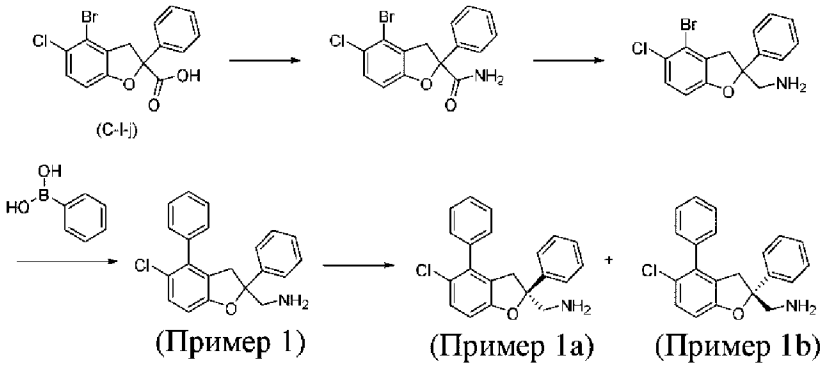


Пример 1a



Пример 1b

Схема реакции примера 1



Стадия 1. 4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид

4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоновую кислоту (200 г, 566 ммоль) (C-I-j) растворяли в DCM (2400 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли оксалилхлорид (94 г, 743 ммоль), затем добавляли 3 капли DMF и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Полученный раствор добавляли в течение 15 мин. к 30% раствору гидроксида аммония (2400 мл, 18,5 моль) при 0°C. Полученную в результате суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью DCM. Органическую фазу фильтрата отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (198 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 353,0 $[M+H]^+$. t_R=1,14 мин.

Стадия 2. (4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин

4-Бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-карбоксамид растворяли в THF (3000 мл). Боран-метилсульфидный комплекс (1106 мл, 2,212 моль, 2 M в THF) добавляли на протяжении 30 мин. при к. т. Раствор перемешивали при температуре образования флегмы в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили посредством добавления MeOH (1000 мл) в течение 30 мин. Смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Реакционную смесь обрабатывали с помощью 1 н. HCL (2000 мл) и перемешивали при к. т.

в течение 3 ч. Для обработки добавляли DCM, затем насыщ. раствор $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. NH_3 в MeOH) 95:5) с получением указанного в заголовке соединения (110 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 339,0 $[M+H]^+$. t_R=0,85 мин.

Стадия 3. (5-Хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (пример 1)

Смесь (4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (5,1 г, 15,1 ммоль), фенилбороновой кислоты (2,20 г, 18,1 ммоль), K_2CO_3 (6,25 г, 45,2 ммоль) и дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,529 г, 0,75 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и воде. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(DCM+10%MeOH), градиент: от 0% до 30% (DCM+10%MeOH)) с получением указанного в заголовке рацемического соединения (5,08 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 335,0 $[M+H]^+$. t_R=0,95 мин.

Стадия 4. (S)-(5-Хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (пример 1a) и (R)-(5-хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (пример 1b)

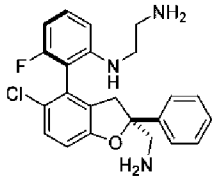
Рацемат (5-хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (1,9 г) подвергали хиральной SFC (ChiralPak IC, 250 × 30 мм, 5 мкм. CO_2/(IPA+1% изопропиламин) 7:3, 40°C, скорость потока: 100 мл/мин., 3 мл/введение, 7 введений, время цикла 20 мин.) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных энантиомеров с энантиомерным избытком >99% соответственно:

(S)-(5-хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамин (пример 1a) (785 мг): Хиральная SFC: (Chiralpak IC 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, CO_2/(IPA+1% изопропиламин) 7:3, скорость потока: 3 мл/мин.), t_R=2,91 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49-7,15 (m, 11H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,60 (d, J=16,3 Гц, 1H), 2,98-2,80 (m, 3H), 1,63 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 336,1 $[M+H]^+$. t_R=0,91 мин.

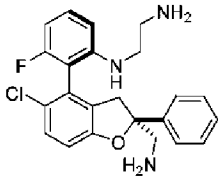
(R)-(5-хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-

ил)метанамин (пример 1b) (894 мг): Хиральная SFC: (Chiralpak IC 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, CO_2/(IPA+1% изопропиламин) 7:3, скорость потока: 3 мл/мин.) t_R=8,52 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49-7,15 (m, 11H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,60 (d, J=16,3 Гц, 1H), 2,98-2,80 (m, 3H), 1,63 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 336,1 $[M+H]^+$. t_R=0,91 мин.

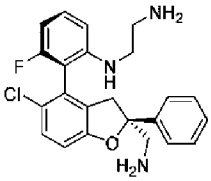
Пример 2a, пример 2b, пример 2a-1 и пример 2a-2: N1-(2-((2S*,4S*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2a), N1-(2-((2S*,4R*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2b), N1-(2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2a-1) и N1-(2-((2R,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2a-2)



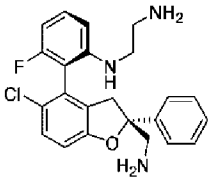
Пример 2a
(рацемический)



Пример 2b
(рацемический)

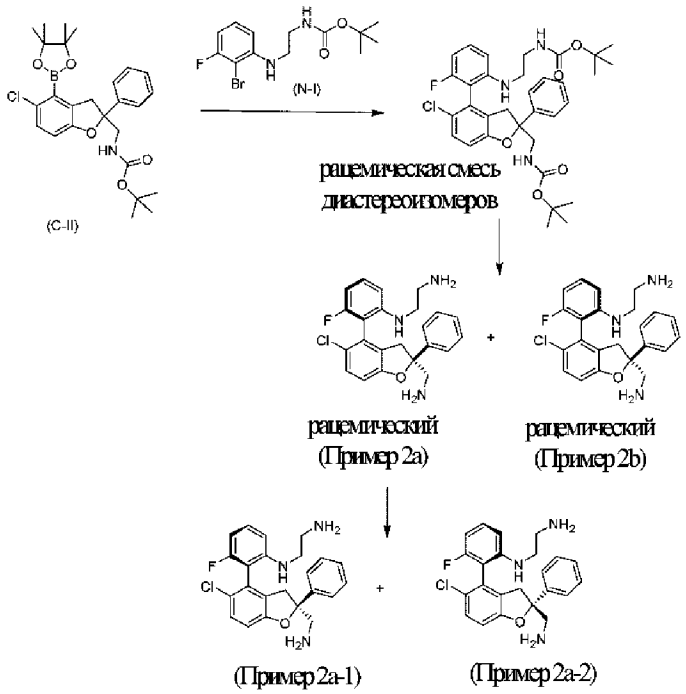


Пример 2a-1



Пример 2a-2

Схема реакции примера 2:



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S*,4S*)-4-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S*,4R*)-4-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

К смеси трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-II) (500 мг, 0,834 ммоль), трет-бутил-(2-((2-бром-3-фторфенил)амино)этил)карбамата (N-I) (315 мг, 0,92 ммоль) и K_3PO_4 (531 мг, 2,501 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (2 мл) добавляли Pd(dbpf)Cl_2 (CAS 95408-45-0) (109 мг, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 мин. Добавляли EtOAc и воду. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Оставшийся остаток растворяли в MeOH и пропускали через картридж с PL-тиоловой смолой MP (Agilent, StratoSpheres SPE) для удаления следов металлов. После концентрирования неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке рацемических соединений (490 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 612,3 $[M+H]^+$, t_R=1,45 мин. и 1,48 мин.

Стадия 2. N1-(2-((2S*,4S*)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-

2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2a) и N1-(2-((2S*,4R*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2b)

К перемешиваемому раствору смеси рацемического трет-бутил-(((2S*,4S*)-4-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и рацемического трет-бутил-(((2S*,4R*)-4-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (490 мг, 0,41 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл, 13,0 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и насыщ. раствора $NaHCO_3$, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (2 введения, Gilson gx-281, Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Скорость потока: 30 мл/мин. Градиент: от 5% до 40% B за 20 мин.; A=0,1% TFA в H_2O, B=CH_3CN. Обнаружение: УФ). Собранным фракциям повышали основность насыщ. раствором $NaHCO_3$, ACN выпаривали при пониженном давлении и полученную в результате водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанных в заголовке рацемических соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

N1-(2-((2S*,4S*)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2a) (98 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,40-7,36 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,28-7,14 (m, 2H), 6,95 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,54 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,39 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,70 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,49 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,81 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,67 (t, J=6,1 Гц, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 412,2 $[M+H]^+$. t_R=0,68 мин.

N1-(2-((2S*,4R*)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2b) (72 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,94 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,50-6,43 (m, 2H), 4,37 (t, J=5,5 Гц, 1H), 3,38 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,95 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,95-2,79 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 412,2 $[M+H]^+$.

t_R=0,50 мин.

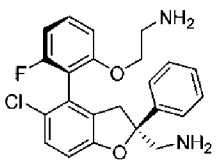
Стадия 3. N1-(2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2a-1) и N1-(2-((2R,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2a-2)

Рацемический N1-(2-((2S*,4S*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (пример 2a) (98 мг) подвергали хиральной препаративной HPLC (ChiralPak OZI, 420 × 50 мм, 20 мкм, гептан/DCM/IPA 60:25:15+0,1% TFA:, скорость потока: 80 мл/мин.) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных энантиомеров с энантиомерным избытком >99% соответственно.

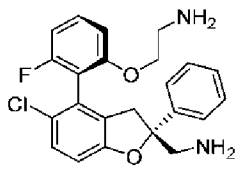
N1-(2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (39 мг) (пример 2a-1): Хиральная HPLC (ChiralPak OZI, 250 × 4,6 мм, 20 мкм. гептан/DCM/IPA 60:25:15+0,1% TFA:, скорость потока: 0,7 мл/мин.) t_R=23,09 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,13 (m, 7H), 6,95 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,39 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,70 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,49 (d, J=16,3 Гц, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,81 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,67 (t, J=6,2 Гц, 2H). UPLC-MS 1 масса/заряд 412,1 $[M+H]^+$. t_R=0,68 мин.

N1-(2-((2R,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамин (38 мг) (пример 2a-2): Хиральная HPLC (ChiralPak OZI, 250 × 4,6 мм, 20 мкм. гептан/DCM/IPA 60:25:15+0,1% TFA:, скорость потока: 0,7 мл/мин.), t_R=16,29 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,13 (m, 7H), 6,95 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,54 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,39 (t, J=8,8 Гц, 1H), 4,70 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,49 (d, J=16,3 Гц, 1H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,81 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,67 (t, J=6,2 Гц, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 412,1 $[M+H]^+$. t_R=0,68 мин.

Пример 3a и пример 3b: 2-(2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этанамин (пример 3a) и 2-(2-((2R,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этанамин (пример 3b)

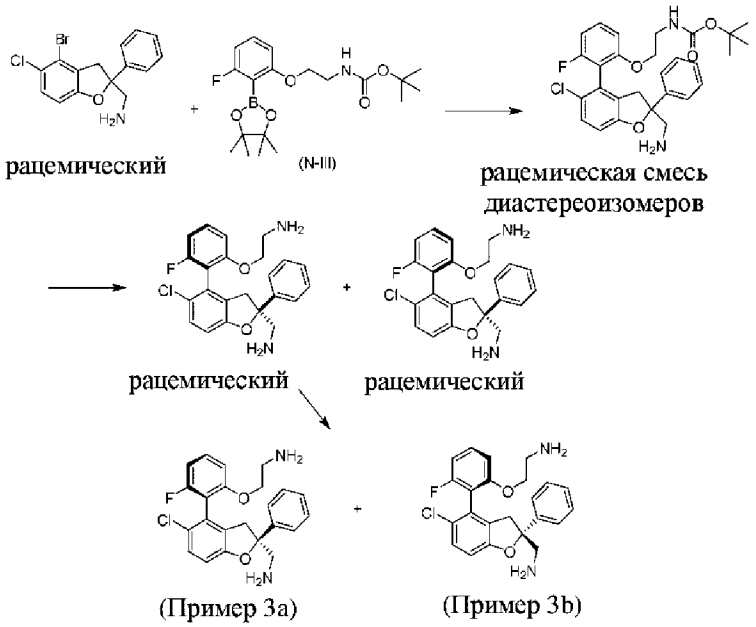


Пример 3a



Пример 3b

Схема реакции примера 3:



Стадия 1. трет-Бутил-(2-(2-((2S*,4S*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этил)карбамат и трет-бутил-(2-(2-((2S*,4R*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этил)карбамат

Смесь (4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина (рацемический, получен по аналогии с промежуточным соединением C-I-o на схеме C-I) (250 мг, 0,74 ммоль), трет-бутил-(2-(3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)этил)карбамата (N-III) (748 мг, 1,55 ммоль), $Pd(dbpf)Cl_2$ (48,1 мг, 0,07 ммоль) и K_3PO_4 (470 мг, 2,22 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 15 мин. Добавляли EtOAc и воду и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенную смесь разбавляли в MeOH и пропускали через картридж с PL-тиоловой смолой MP (Agilent, StratoSpheres SPE) для удаления следов металлов. Концентрирование обеспечивало получение желтого масла, которое очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 5% MeOH) с получением смеси указанных в заголовке рацемических соединений (410 мг). UPLC MS 1: масса/заряд 513,2 $[M+H]^+$, t_R=0,98 мин. и 1,05 мин.

Стадия 2. 2-(2-((2S*,4S*)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этан-1-амин и 2-(2-((2S*,4R*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этан-1-амин

К перемешиваемому раствору смеси рацемического трет-бутил-(((2S*,4S*)-4-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и рацемического трет-бутил-(((2S*,4R*)-4-(2-((2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)амино)-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (410 мг, 0,57 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл, 13,0 ммоль) при к. т. Через 10 мин. добавляли DCM, затем насыщ. раствор $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Gilson gx-281, Колонка: Sunfire C18, 30×100 мм, 5 мкм. Скорость потока: 30 мл/мин. Градиент: от 5% до 50% B за 18 мин.; A=0,1% TFA в H_2O, B=CH_3CN. Обнаружение: УФ). Собранным фракциям повышали основность насыщ. раствором $NaHCO_3$, ацетонитрил выпаривали при пониженном давлении и полученную в результате водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Органический экстракт высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанных в заголовке рацемических соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

2-(2-((2S*,4S*)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этан-1-амин (86 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49-7,16 (m, 7H), 6,99-6,82 (m, 3H), 3,84-3,65 (m, 2H), 3,43 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,01-2,81 (m, 3H), 2,37-2,21 (m, 2H), 1,49-1,15 (m, 4H). UPLC MS 1: масса/заряд 413,1 $[M+H]^+$; t_R=0,66 мин.

2-(2-((2S*,4R*)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этан-1-амин (16 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49-7,16 (m, 7H), 6,99-6,82 (m, 3H), 3,84-3,65 (m, 2H), 3,43 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,01-2,81 (m, 3H), 2,37-2,21 (m, 2H), 1,49-1,15 (m, 4H). UPLC MS 1: масса/заряд 413,1 $[M+H]^+$; t_R=0,48 мин.

Стадия 3. 2-(2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этанамин (пример 3a) и 2-(2-((2R,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этанамин (пример 3b)

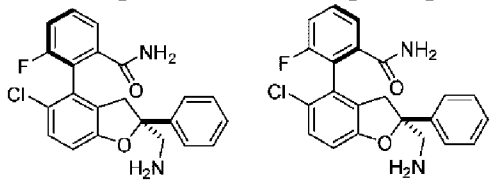
Рацемический 2-(2-((2S*,4S*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этан-1-амин (82 мг) подвергали хиральной препаративной HPLC (ChiralPak OZI, 420 × 50 мм, 20 мкм. гептан/DCM/IPA/EtOH 70:10:10:10+0,1% TFA:, скорость

потока: 80 мл/мин.) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных энантиомеров с энантиомерным избытком >99% соответственно. После хиральной HPLC оба отдельных энантиомера снова очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент: от 0% до 12% (7 н. аммиак в MeOH)):

2-(2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этанамин (40 мг, бесцветная пена) (пример 3a): Хиральная HPLC (ChiralPak OZI, 250 × 4,6 мм, 20 мкм, гептан/DCM/IPA/EtOH 70:10:10:10+0,1% TFA:, скорость потока: 0,7 мл/мин.), t_R=22,34 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,44-7,35 (m, 3H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,98 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,84 (t, J=8,7 Гц, 1H), 4,07-3,84 (m, 2H), 3,53 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,97-2,69 (m, 5H). UPLC-MS 1 масса/заряд 413,1 $[M+H]^+$. t_R=0,68 мин.

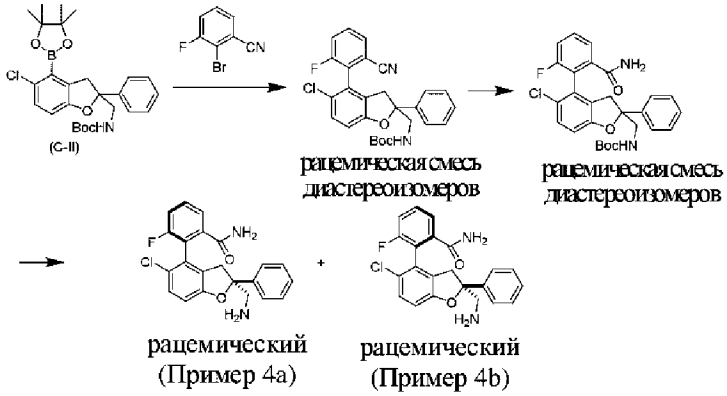
2-(2-((2R,4R)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этанамин (36 мг, бесцветная пена) (пример 3b): Хиральная HPLC (ChiralPak OZI, 250 × 4,6 мм, 20 мкм, гептан/DCM/IPA/EtOH 70:10:10:10+0,1% TFA:, скорость потока: 0,7 мл/мин.), t_R=15,92 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45-7,20 (m, 7H), 6,98 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,84 (t, J=8,7 Гц, 1H), 4,10-3,84 (m, 2H), 3,53 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,99-2,66 (m, 5H). UPLC-MS 1 масса/заряд 413,1 $[M+H]^+$. t_R=0,66 мин.

Пример 4a и пример 4b: 2-((2S*,4S*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 4a) и 2-((2S*,4R*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 4b)



Пример 4a Пример 4b

Схема реакции примера 4:



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S*,4S*)-5-хлор-4-(2-циано-6-фторфенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S*,4R*)-5-хлор-4-(2-циано-6-фторфенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

2-Бром-3-фторбензонитрил (124 мг, 0,62 ммоль), RuPhos Pd G1 (CAS 1028206-60-1) (45 мг, 0,06 ммоль) и Na_2CO_3 (327 мг, 3,1 ммоль) суспендировали в DMF (2 мл) и H_2O (0,6 мл) и смесь нагревали до 100°C. Медленно в течение 30 мин. добавляли раствор трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-II) (300 мг, 0,62 ммоль) в диоксане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc/воде, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 40%EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке рацемических соединений (74 мг) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: продукты, неспособные к ионизации, t_R=1,33 и 1,36 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S*,4S*)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S*,4R*)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Раствор смеси трет-бутил-(((2S*,4S*)-5-хлор-4-(2-циано-6-фторфенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S*,4R*)-5-хлор-4-(2-циано-6-фторфенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (72 мг, 0,15 ммоль) в THF (2 мл), MeOH (2 мл) и NaOH (2 мл, 4,0 ммоль, 2 н. в воде) перемешивали при 80°C в течение 40 ч. Реакционную смесь разбавляли в DCM/воде, экстрагировали с помощью DCM и объединенные

органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0% до 75%EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (55 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 541,2 $[M+формиат]^-$, t_R=1,16 и 1,22 мин.

Стадия 3. 2-((2S*,4S*)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 4a) и 2-((2S*,4R*)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 4b)

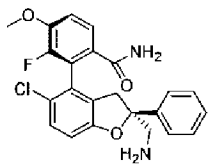
При к. т. к перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S*,4S*)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S*,4R*)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (55 мг, 0,11 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл, 13,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли в DCM/насыщ. растворе $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH); градиент: от 0% до 7% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанных в заголовке рацемических соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

2-((2S*,4S*)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (18 мг) (пример 4a): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s br, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 6H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,90 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,50 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,85 (d, J=16,4 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 397,2 $[M+H]^+$, t_R=0,76 мин.

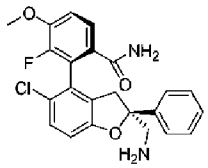
2-((2S*,4R*)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (19 мг) (пример 4b): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,45-7,24 (m, 7H), 7,21 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,10 (s br, 1H), 6,86 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,14 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,95-2,83 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 397,1 $[M+H]^+$, t_R=0,58 мин.

Пример 5a и пример 5b: 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 5a) и 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 5b)

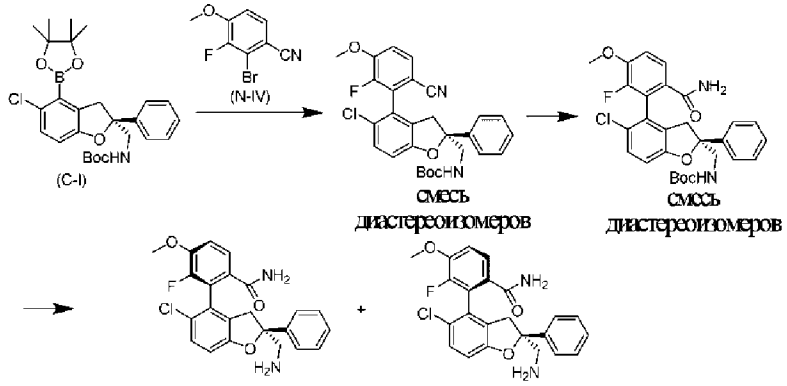


Пример 5a



Пример 5b

Схема реакции примера 5:



(Пример 5a) (Пример 5b)

Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Суспензию (S)-трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-I) (4,5 г, 9,26 ммоль), 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV) (2,56 г, 11,12 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,424 г, 0,463 ммоль), 4,6-бис(дифенилфосфино)-10H-феноксазина (0,511 г, 0,926 ммоль) и K_3PO_4 (5,90 г, 27,8 ммоль) в толуоле (50 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 70% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (4,08 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 509,3 $[M+H]^+$, t_R=1,31 мин. и 1,34 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-

ил)метил)карбамат

При к. т. к раствору смеси трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (4,08 г, 8,02 ммоль) в EtOH (50 мл) и воде (10 мл) добавляли гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород бис(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (CAS 173416-05-2) (0,688 г, 1,603 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (4,02 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 527,3 $[M+H]^+$, t_R=1,15 мин. и 1,20 мин.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 5a) и 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 5b)

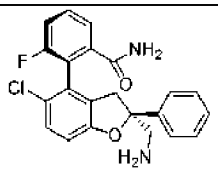
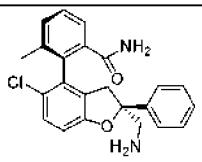
При к. т. к раствору смеси трет-бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (4,02 г, 7,63 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли TFA (5,88 мл, 76 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(MeOH/NH_4OH (80:20)), градиент от 0% до 10% (MeOH/NH_4OH (80:20))) с получением необходимых соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

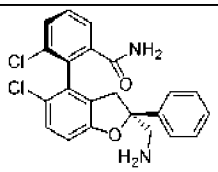
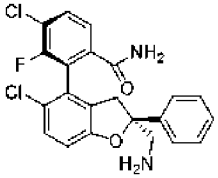
2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 5a) (1,36 г): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,53 (s br, 1H), 7,48 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,18 (s br, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,90-2,81 (m, 3H), 1,40 (s br, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд

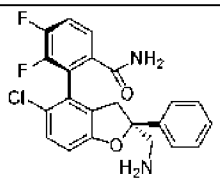
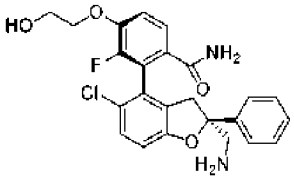
427,2 $[M+H]^+$, t_R=0,76 мин.

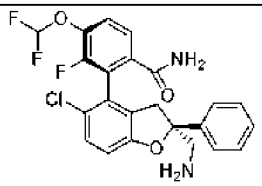
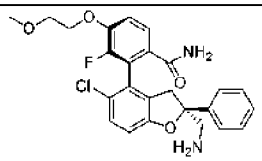
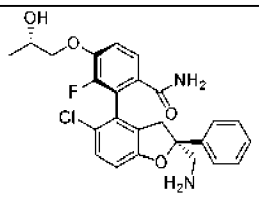
2-((2S,4R)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 5b) (1,41 г): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48-7,42 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,94 (s br, 1H), 6,85 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,30 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,07 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,86 (dd, J=19,9, 13,3 Гц, 2H), 1,46 (s br, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 427,3 $[M+H]^+$, t_R=0,59 мин.

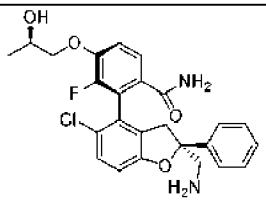
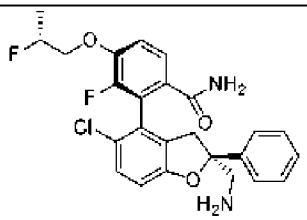
Следующие соединения получали аналогично примеру 5a.

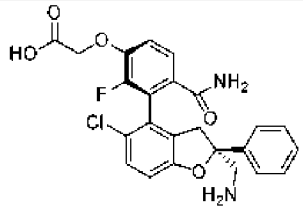
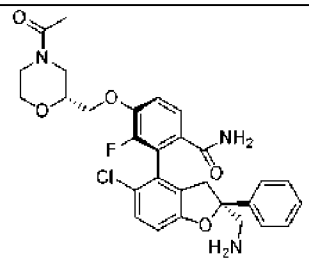
Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
4a-1	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид; 2-бром-3-фторбензонитрил, применяемый в реакции сочетания Сузуки Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 4a-1, связанного со связывающим участком YAP TEAD4	397,2 0,76 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s br, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 6H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,90 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,50 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,93-2,82 (m, 3H), 1,66 (s br, 2H)
6	 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-	393,2 0,85 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (s br, 1H), 7,43-7,20 (m, 7H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,18 (s

	дигидробензофуран-4-ил)-3-метилбензамид; 2-бром-3-метилбензонитрил, применяемый в реакции сочетания Сузуки		br, 1H), 6,87 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,43 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,90 (dd, J=24,6, 14,1 Гц, 2H), 2,72 (d, J=16,0 Гц, 1H),1,75 (s, 3H)
7	 трифторацетатная соль 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-хлорбензамида; 2-бром-3-хлорбензонитрил, применяемый в реакции сочетания Сузуки	413,1 0,83 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,65 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,00 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,48 (d, J=16,4 Гц, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,89 (d, J=16,3 Гц, 1H)
8	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-хлор-3-фторбензамид; 2-бром-4-хлор-3-фторбензонитрил, применяемый в реакции	431,1 0,88 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,82 (s, 1H), 7,75 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,38 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,34 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,26 (t, J=7,7 Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,7 Гц,

	сочетания Сузуки		1H), 3,50 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,93-2,80 (m, 3H), 1,35 (s, 2H)
9	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензамид; 2-бром-3,4-дифторбензонитрил, применяемый в реакции сочетания Сузуки	415,1 0,84 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,75 (s br, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,30-7,23 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,2 Гц, 1H), 3,50 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,97-2,82 (m, 3H), 1,43 (s br, 2H)
10	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; 2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензонитрил (N-VII), применяемый в реакции сочетания Сузуки Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 10, связанного со связывающим участком YAP	457,2 0,64 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,57 (s br, 1H), 7,44 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,33 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,26 (dt, J=8,3, 4,9 Гц, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,93 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,11 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,72 (q, J=5,0 Гц, 2H), 3,45 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,92-2,81 (m, 3H), 1,60 (s br, 2H)

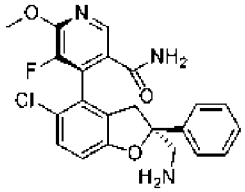
	TEAD4		
11	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 2-бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил (N-V), применяемый в реакции сочетания Сузуки	463,1 0,80 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,74 (s br, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 6H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,49 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,93-2,82 (m, 3H), 1,55 (s br, 2H)
12	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид; 2-бром-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензонитрил (N-IX), применяемый в реакции сочетания Сузуки	471,2 0,78 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,59 (s br, 1H), 7,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,34 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,27 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,90 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,22 (s br, 2H), 3,70- 3,63 (m, 2H), 3,45 (d, J=16,2 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,96-2,82 (m, 3H)
13	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-	471,3 0,70 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 (s br, 1H), 7,43 (d, J=8,6 Гц, 1H),

	5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид; (S)-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)бензонитрил (N-XIV), применяемый в реакции сочетания Сузуки		7,40-7,29 (m, 4H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,15 (s br, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,90 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,99-3,86 (m, 3H), 3,44 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,90-2,81 (m, 3H), 1,34 (s br, 2H), 1,11 (d, J=5,9 Гц, 3H)
14	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-2-гидроксипропокси)бензамид; (R)-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)бензонитрил (N-XV), применяемый в реакции сочетания Сузуки	471,3 0,69 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (s br, 1H), 7,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,27-7,17 (m, 3H), 7,15 (s br, 1H), 6,88 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,90 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,97-3,87 (m, 3H), 3,44 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,90-2,80 (m, 3H), 1,33 (s br, 2H), 1,11 (d, J=5,5 Гц, 3H)
15	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-	473,3 0,83 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,49 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,32-7,23 (m, 8H), 6,93 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,06 (m, 1H),

	фтор-4-((R)-2-фторпропокси)бензамид; (R)-2-бром-3-фтор-4-(2-фторпропокси)бензонитрил (N-VIII), применяемый в реакции сочетания Сузуки		4,36-4,18 (m, 2H), 3,49 (d, J=15,1 Гц, 1H), 2,95-2,86 (m, 3H), 1,38 (dd, J=23,6, 6,4 Гц, 3H).
16	 трифторацетатная соль 2-(3-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-карбамоил-2-фторфенокси)уксусной кислоты; этил-2-(3-бром-4-циано-2-фторфенокси)ацетат (N-XVI) применяли в реакции сочетания Сузуки. Этиловый сложный эфир омыляли перед удалением защитной группы Boc	471,3 0,62 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,90 (s br, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,50-7,29 (m, 7H), 7,22 (s br, 1H), 7,16 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,48 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,44-3,31 (m, 2H), 2,94 (d, J=16,4 Гц, 1H).
17	 4-(((R)-4-ацетилморфолин-2-ил)метокси)-2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-	554,3 0,67 (1)	(400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,52-7,48 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 7H), 6,90 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 3H), 3,96-3,71 (m, 4H), 3,61-3,37 (m,

	фторбензамид; (R)-4-((4-ацетилморфолин-2-ил)метокси)-2-бром-3-фторбензонитрил (N-XVII) применяли в реакции сочетания Сузуки		3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 3,07-2,93 (m, 3H), 2,88-2,73 (m, 1H), 2,09 (d, J=5,9 Гц, 3H).

Пример 18: 4-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид



Стадия 1. Метил-4-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинат и метил-4-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинат

Флакон для MW объемом 20 мл загружали (S)-трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбаматом (C-I) (200 мг, 0,412 ммоль), метил-4-хлор-5-фтор-6-метоксиникотинатом (N-XXIX) (136 мг, 0,618 ммоль) и K_3PO_4 (262 мг, 1,235 ммоль). Добавляли толуол (6 мл) и воду (1,5 мл) и смесь дегазировали азотом. Затем добавляли N-Xantphos (22,71 мг, 0,041 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (18,85 мг, 0,021 ммоль), флакон герметично закрывали и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 10% до 20% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (122 мг). UPLC-MS 2: масса/заряд 543,1 $[M+H]^+$, t_R=7,25 и 7,34 мин.

Стадия 2. 4-((2S,4S)-2-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотиновая кислота и 4-((2S,4R)-2-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотиновая кислота

Смесь метил-4-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотината и 4-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотиновой кислоты (122 мг, 0,225 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и воде (1 мл). Добавляли $LiOH.H_2O$ (94 мг, 2,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 4 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. раствором $NaHSO_4$. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (124 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 529,2 $[M+H]^+$, t_R=1,27 и 1,32 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,4S)-4-(5-карбамоил-3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(5-карбамоил-3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Раствор смеси 4-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотиновой кислоты и 4-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотиновой кислоты (120 мг, 0,227 ммоль), DIPEA (0,12 мл, 0,68 ммоль) и HATU (129 мг, 0,34 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при к. т. Добавляли по каплям NH_3 (1,361 мл, 0,681 ммоль, 0,5 М в диоксане) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 2 ч. Для обработки добавляли EtOAc и 10% раствор лимонной кислоты и смесь энергично перемешивали в течение 5 мин. Органический слой отделяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений. UPLC-MS 1: масса/заряд 528,2 $[M+H]^+$, t_R=1,15 и 1,20 мин.

Стадия 4. 4-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид (пример 18)

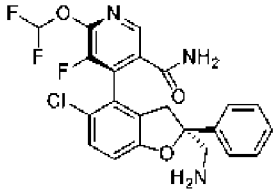
К раствору смеси трет-бутил-(((2S,4S)-4-(5-карбамоил-3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(5-карбамоил-3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (250 мг, 0,237 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям TFA (912 мкл, 11,8 ммоль) и перемешивание продолжали при к.

т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с помощью DCM. Остаток очищали посредством препаративной HPLC и диастереоизомеры разделяли:

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид (25 мг) в виде бесцветного порошка (пример 18): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 8,32 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 4H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,05 (d, J=16,4 Гц, 1H), 3,04 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,96 (d, J=14,1 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 428,2 $[M+H]^+$, t_R=0,77 мин. Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 18, связанного со связывающим участком YAP TEAD3.

Другой диастереоизомер, 4-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид (16 мг) в виде бесцветного порошка: UPLC-MS 1: масса/заряд 428,2 $[M+H]^+$, t_R=0,64 мин.

Пример 19: 4-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-6-(дифторметокси)-5-фторникотинамид

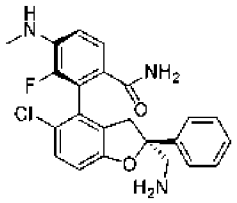


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 18 из промежуточных соединений трет-бутил-(S)-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-I) и метил-4-хлор-6-(дифторметокси)-5-фторникотината (N-XXX).

4-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-6-(дифторметокси)-5-фторникотинамид (пример 19): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 8,01 (s br, 1H), 7,80 (t, J=71,5 Гц, 1H), 7,58 (s br, 1H), 7,40-7,23 (m, 6H), 6,97 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,47 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,99 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,90 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 464,2 $[M+H]^+$, t_R=0,84 мин.

Другой диастереоизомер, 4-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-6-(дифторметокси)-5-фторникотинамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 464,2 $[M+H]^+$, t_R=0,68 мин.

Пример 20: 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(метиламино)бензамид



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2,3-дифторфенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2,3-дифторфенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке соединений (0,89 г, бесцветный порошок) получали из (S)-трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-I) (1,5 г, 3,1 ммоль), 2-бром-3,4-дифторбензонитрила (0,81 г, 3,7 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 1. UPLC-MS 1: масса/заряд 397,1 $[M+H-Boc]^+$, t_R=1,35 мин. и 1,38 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(метиламино)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(метиламино)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Флакон для MW объемом 5 мл загружали смесью трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2,3-дифторфенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2,3-дифторфенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (85 мг, 0,171 ммоль) и раствором метиламина в THF (428 мкл, 0,86 ммоль, 2 M в THF) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. при облучении MW. Реакционную смесь гасили с помощью 75 мл насыщ. раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0% до 70% EtOAc с получением смеси указанных в заголовке соединений (86 мг) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 552,2 $[M+формиат]^-$, t_R=1,28 мин. и 1,30 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(метиламино)фенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(метиламино)фенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-

ил)метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке соединений (80 мг) получали из смеси трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(метиламино)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(метиламино)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата в соответствии с процедурой, описанной для примера 5a, стадии 2._UPLC-MS 1: масса/заряд 526,2 $[M+H]^+$, t_R=1,13 мин. и 1,18 мин.

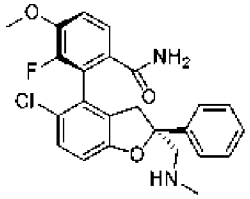
Стадия 4. 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(метиламино)бензамид (пример 20)

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(метиламино)фенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(метиламино)фенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (80 мг, 0,15 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,117 мл, 1,52 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния:DCM/(MeOH/NH_4OH:80/20), градиент: от 0% до 10% (MeOH/NH_4OH:80/20)) и диастереоизомеры разделяли.

2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(метиламино)бензамид (пример 20): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7-45-7,30 (m, 5H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,90 (s br, 1H), 6,86 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,66 (t, J=8,6 Гц, 1H), 5,99-5,93 (m, 1H), 3,43-3,24 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,73 (d, J=5,1 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 426,2 $[M+H]^+$, t_R=0,75 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(метиламино)бензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 426,2 $[M+H]^+$, t_R=0,62 мин.

Пример 21: 2-((2S,4S)-5-хлор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



Стадия 1. (S)-трет-Бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

При 0°C к раствору (S)-трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-I) (500 мг, 1,03 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли гидрид натрия (78 мг, 3,09 ммоль, 95%). Через 5 мин. добавляли метилиодид (644 мкл, 10,3 ммоль) и реакционной смеси обеспечивали перемешивание при к. т. в течение 3,5 ч. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Высушивание объединенных органических слоев с применением картриджа для разделения фаз и концентрирование обеспечивали получение неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 20% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (283 мг) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 500,4 $[M+H]^+$, t_R=1,59 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке соединений (67 мг, желтое масло) получали из (S)-трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (150 мг, 0,300 ммоль) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV) (83 мг, 0,36 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 1. UPLC-MS 1: масса/заряд 523,4 $[M+H]^+$, t_R=1,41 мин.(оба диастереоизомера совместно элюируют).

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке соединений получали из смеси трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата в

соответствии с процедурой, описанной для примера 5a, стадии 2. UPLC-MS 1: масса/заряд 541,3 $[M+H]^+$, t_R=1,24 и 1,25 мин.

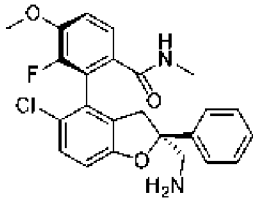
Стадия 4. 2-((2S,4S)-5-Хлор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 21)

Указанное в заголовке соединение (9 мг, бесцветный порошок) получали из смеси трет-бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (72 мг, 0,12 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 3 с последующим хроматографическим разделением диастереоизомеров.

2-((2S,4S)-5-Хлор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 21): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 (d, 8,6 Гц, 1H), 7,47 (s br, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,18 (s br, 1H), 6,91 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,86 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 441,3 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 441,3 $[M+H]^+$, t_R=0,63 мин.

Пример 22: 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамид



Стадия 1. Метил-2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензоат и метил-2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензоат

Смесь указанных в заголовке соединений (365 мг) получали из (S)-трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-I) (600 мг, 1,24 ммоль) и метил-2-бром-3,4-дифторбензоата (372

мг, 1,482 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 1. UPLC-MS 1: масса/заряд 530,3 $[M+H]^+$, t_R=1,42 мин. и 1,44 мин.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-2-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензойная кислота и 2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензойная кислота

Смесь указанных в заголовке соединений (300 мг, бесцветный порошок) получали из смеси метил-2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензоата и метил-2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензоата (365 мг, 0,69 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 18, стадии 2. UPLC-MS 1: масса/заряд 514,4 $[M-H]^-$, t_R=1,25 мин. и 1,31 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(2,3-дифтор-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(2,3-дифтор-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

К раствору смеси 2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензойной кислоты и 2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензойной кислоты (157 мг, 0,23 ммоль), метиламина гидрохлорида (23,11 мг, 0,342 ммоль) и DIPEA (239 мкл, 1,37 ммоль) в DMF (2,3 мл) добавляли HBTU (130 мг, 0,342 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Добавляли EtOAc и органическую фазу промывали с помощью 1 н. HCl, насыщ. раствора $NaHCO_3$ солевого раствора. Высушивание (картридж для разделения фаз) и выпаривание растворителя обеспечивали получение неочищенного продукта. Указанные в заголовке соединения получали посредством препаративной HPLC (WatersSunfire C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+0,1% TFA, B: ACN+0,1% TFA, Градиент: от 20 до 95% B за 20 мин., удерживание 3 мин., поток 40 мл/мин.) в виде отдельных диастереоизомеров.

трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(2,3-дифтор-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-

ил)метил)карбамат (39 мг, бесцветный порошок): UPLC-MS 1: масса/заряд 529,3 $[M+H]^+$, t_R=1,31 мин.

трет-Бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(2,3-дифтор-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (50 мг, бесцветный порошок): UPLC-MS 1: масса/заряд 529,4 $[M+H]^+$, t_R=1,24 мин.

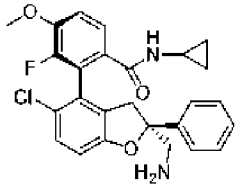
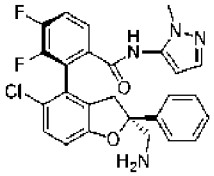
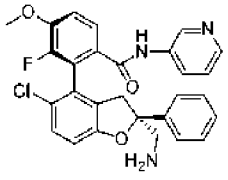
Стадия 4. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(2-фтор-3-метокси-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

К раствору трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(2,3-дифтор-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (39 мг, 0,074 ммоль) в MeOH (1,8 мл) добавляли метоксид натрия в метаноле (169 мкл, 0,737 ммоль, 25%) и реакционную смесь нагревали при микроволновом излучении при 100°C в течение 1 ч. Добавляли еще метоксид натрия в метаноле (169 мкл, 0,737 ммоль, 25%) и нагревание при микроволновом излучении продолжали в течение еще 1 ч. 15 мин. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Высушивание (картридж для разделения фаз) объединенных органических слоев и концентрирование обеспечивали получение указанного в заголовке соединения (36 мг, 0,057 ммоль) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 541,3 $[M+H]^+$, t_R=1,25 мин.

Стадия 5. 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамид (пример 22)

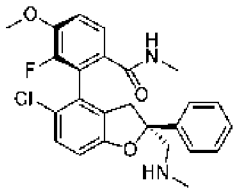
Раствор трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(2-фтор-3-метокси-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (36 мг, 0,057 ммоль) в HCl (0,28 мл, 1,13 ммоль, 4 М в диоксане) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+7,3 мМ NH_4OH, B: ACN, градиент: 20% за 4 мин., затем от 20 до 80% B за 20 мин., удерживание 3 мин., поток 40 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (13 мг) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,11-8,07 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 5H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,45 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,91-2,84 (m, 3H), 2,63 (d, J=4,5 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 441,4 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

Следующие соединения получали аналогично примеру 22

Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
23	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-N-циклопропил-3-фтор-4-метоксибензамид	467,3 0,87 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,11 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,33-7,24 (m, 3H), 6,95 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,88 (d, J=16,3 Гц, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,48-0,39 (m, 1H), 0,39-0,30 (m, 1H)
24	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифтор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензамид	495,3 0,83 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78-7,71 (m, 2H), 7,44-7,28 (m, 7H), 6,98 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,12 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (d, J=16,3 Гц, 1H), 3,00 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,90 (s, 2H)
25		504,3 0,80 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,5 (s, 1H), 8,75 (d, J=2,5 Гц,

	2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-(пиридин-3-ил)бензамид		1H), 8,27 (dd, J=4,7, 1,2 Гц, 1H), 8-04-7,99 (m, 1H), 7,68 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,43-7,28, m, 6H), 7,25 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,50 (d, J=16,3 Гц, 1H), 2,94 (d, J=16,3 Гц, 1H), 2,88 (d, J=2,5 Гц, 2H)

Пример 26: 2-((2S,4S)-5-хлор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамид

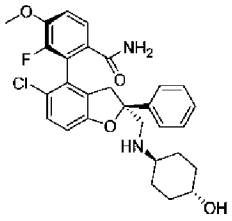


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 22 начиная с (S)-трет-бутил-((5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (пример 21, стадия 1) и метил-2-бром-3,4-дифторбензоата. ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,06-8,01 (m, 1H), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,83 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,65 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 455,3 $[M+H]^+$, t_R=0,81 мин.

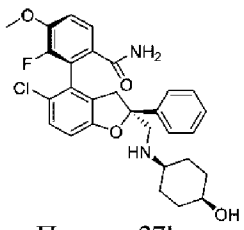
Диастереоизомеры разделяли после образования метиламида: трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(2,3-дифтор-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат: UPLC-MS 1: масса/заряд 543,4 $[M+H]^+$, t_R=1,36 мин.; трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(2,3-дифтор-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат: UPLC-MS 1: масса/заряд 543,4 $[M+H]^+$, t_R=1,34 мин.

Пример 27a и пример 27b: 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-

4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 27a) и 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((цис-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 27b)

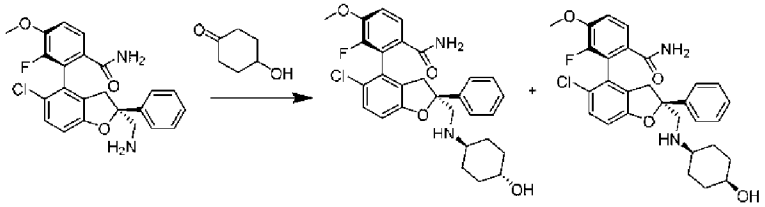


Пример 27a



Пример 27b

Схема реакции примера 27:



Пример 27a Пример 27b

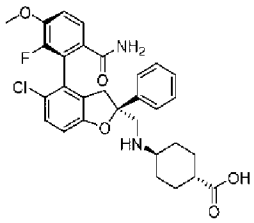
При к. т. к раствору 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида (пример 5a) (600 мг, 1,406 ммоль), 4-гидроксициклогексанона (193 мг, 1,687 ммоль) и уксусной кислоты (0,080 мл, 1,406 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (894 мг, 4,22 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 0% до 10% MeOH) и диастереоизомеры разделяли.

2-((2S,4S)-5-Хлор-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (278 мг) (пример 27a): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,48 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,30 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,26-7,17 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,86 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,35 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (d, J=15,9 Гц, 1H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,78 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, 1H), 1,10-0,94 (m, 2H), 0,93-0,77 (m, 2H). UPLC-MS 2: масса/заряд 525,3 $[M+H]^+$, t_R=3,67 мин. Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 27a, связанного со связывающим участком YAP TEAD4.

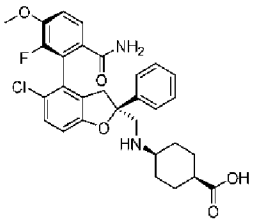
2-((2S,4S)-5-Хлор-2-(((цис)-4-

гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (350 мг) (пример 27b): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,49 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,31 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,27-7,17 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,23 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,50 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,79 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 1,56-1,20 (m, 9H). UPLC-MS 2: масса/заряд 525,3 $[M+H]^+$, t_R=3,73 мин.

Пример 28a и пример 28b: (транс)-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоновая кислота (пример 28a) и (цис)-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоновая кислота (пример 28b)



Пример 28a



Пример 28b

Стадия 1. (транс)-Метил-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоксилат и (цис)-метил-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоксилат

К перемешиваемому раствору 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида (пример 5a) (100 мг, 0,23 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли в атмосфере Ar метиловый сложный эфир 4-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (47,6 мг, 0,305 ммоль), $NaBH(OAc)_3$ (149 мг, 0,70 ммоль) и AcOH (13 мкл, 0,23 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+7,3 мМ NH_4OH, B: ACN, градиент: 10% за 4 мин., затем от 10 до 80% B за 20 мин., удерживание 3 мин., поток 40 мл/мин.). Оба диастереоизомера разделяли. Фракции из каждого диастереоизомера экстрагировали дважды с помощью EtOAc/насыщ. раствора $NaHCO_3$.

Объединенные органические слои промывали солевым раствором и высушивали (картридж для разделения фаз) с получением:

(транс)-метил-4-((((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоксилата (21 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 567,4 $[M+H]^+$, t_R=0,88 мин.

(цис)-метил-4-((((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоксилата (47 мг) в виде бесцветных порошков. UPLC-MS 1: масса/заряд 567,4 $[M+H]^+$, t_R=0,89 мин.

Стадия 2 a. (транс)-4-((((2S,4S)-4-(6-Карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоновая кислота (пример 28a)

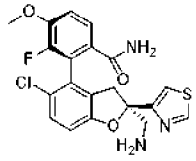
К перемешиваемому раствору (транс)-метил-4-((((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоксилата (21 мг, 0,037 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,35 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (2,3 мг, 0,056 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+7,3 мМ NH_4OH, B: ACN, градиент: 10% за 4 мин., затем от 10 до 95% B за 20 мин., удерживание 3 мин., поток 40 мл/мин.). Лиофилизация фракций продукта обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (10 мг) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11,99 (s br, 1H), 7,53 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,43-7,19 (m, 9H), 6,91 (d, J=8,6Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,51 (d, J=16 Гц, 1H), 3,03-2,94 (m, 2H), 2,83 (d, J=16 Гц, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,11-2,04 (m,1H) 1,83-1,74 (m, 4H), 1,28-1,18 (m, 2H), 0,96-0,87 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 553,3 $[M+H]^+$, t_R=0,82 мин. UPLC-MS 2: масса/заряд 553,3 $[M+H]^+$, t_R=3,79 мин.

Стадия 2 b. (цис)-4-((((2S,4S)-4-(6-Карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоновая кислота (пример 28b)

Указанное в заголовке соединение (18 мг, бесцветный порошок) получали из (цис)-метил-4-((((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоксилата (47 мг) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 28a. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 11,93 (s br, 1H), 7,53-7,51 (m,

2H), 7,43-7,23 (m, 7H), 7,11 (s br, 1H), 6,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (d, J=16Hz, 1H), 2,96 (s br, 2H), 2,84 (d, J=16 Гц, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 2,32-2,25 (m,1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,52-1,20 (m, 7H). UPLC-MS 1: масса/заряд 553,3 $[M+H]^+$, t_R=0,84 мин. UPLC-MS 2: масса/заряд 553,3 $[M+H]^+$, t_R=3,90 мин.

Пример 29: 2-((2R,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений трет-бутил-((5-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-III) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV).

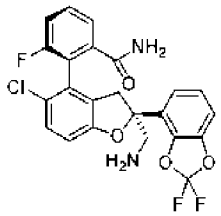
После конечного удаления защитной группы Boc рацемические диастереоизомеры сначала разделяли посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: MeOH от 0 до 10%): рацемический (2R*,4S*) диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,68 мин., рацемический (2R*,4R*) диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,56 мин. Рацемат (2R*,4S*) подвергали хиральной HPLC (Chiralpak AD-H 250×30 мм, 5 мкм, EtOH/MeOH 1:1+0,1% DEA, скорость потока: 10 мл/мин.) с получением обоих энантиомеров с энантиомерным избытком >98%.

2-((2R,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 29): Хиральная HPLC (Chiralpak AD-H 250×4,6 мм, 5 мкм, EtOH/MeOH 1:1+0,1% DEA, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=3,55 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,22 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,30 (d, J=16,3 Гц, 1H), 3,04 (d, J=16,2 Гц, 1H), 2,98 (s, 2H), 1,60 (br s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 434,2 $[M+H]^+$, t_R=0,68 мин.

Другой энантиомер, 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: Хиральная HPLC (Chiralpak AD-H 250×4,6 мм, 5 мкм, EtOH/MeOH 1:1+0,1% DEA, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=10,56 мин.

Пример 30: 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-

фторбензамид



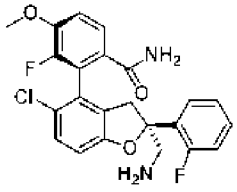
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений трет-бутил-((5-хлор-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-IV) и 2-бром-3-фторбензонитрила.

После конечного удаления защитной группы Boc рацемический диастереоизомеры сначала разделяли посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(MeOH+2% 7 M NH_3 в MeOH), градиент: (MeOH+2% 7 M NH_3 в MeOH) от 20 до 100%): рацемический (2S*,4S*) диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,83 мин., рацемический (2S*,4R*) диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,68 мин. Рацемат (2S*,4S*) подвергали хиральной HPLC (LuxCellulose 250×21 мм, 2,5 мкм, гептан/IPA 7:3+0,05% DEA, скорость потока: 10 мл/мин.) с получением обоих энантиомеров с энантиомерным избытком >98% соответственно.

2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 30): Хиральная HPLC (Chiralpak OZ-H 250×4,6 мм, 5 мкм, гептан/IPA 6:4+0,05% DEA, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=8,73 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,45 (dd, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,31-7,13 (m, 3H), 6,93 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,47 (d, J=16,3 Гц, 1H), 3,06-2,90 (m, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 477,0 $[M+H]^+$, t_R=0,86 мин.

Другой энантиомер, 2-((2R,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид: Хиральная HPLC (Chiralpak OZ-H 250×4,6 мм, 5 мкм, гептан/IPA 6:4+0,05% DEA, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=12,22 мин.

Пример 31: 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(2-фторфенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид

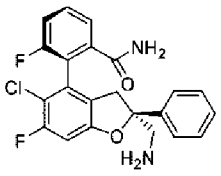


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из трет-бутил-(S)-((5-хлор-2-(2-фторфенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-V) (170 мг, 9,36 ммоль) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV).

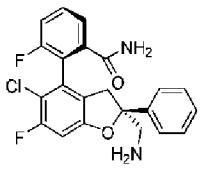
2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-(2-фторфенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 31): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,63 (s, 1H), 7,57 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,29-7,13 (m, 5H), 6,92 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,44 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,98 (d, J=14,2 Гц, 1H), 2,90 (br. d, J=17,5 Гц, 1H), 2,85 (br. d, J=14,9 Гц, 1H), 1,68 (br. s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 445,1/447,2 $[M+H]^+$, t_R=0,76 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(2-фторфенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 445,2/447,1 $[M+H]^+$, t_R=0,61 мин.

Пример 32a и пример 32b: 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 32a) и 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 32b)

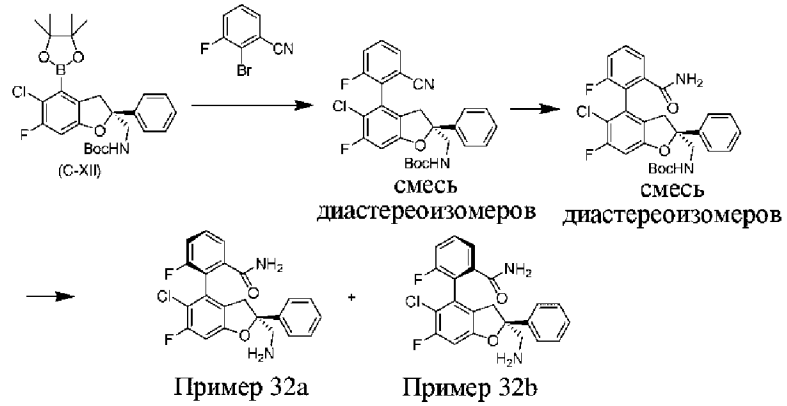


Пример 32a



Пример 32b

Схема реакции примера 32:



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(2-циано-6-фторфенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(2-циано-6-

фторфенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Смесь (S)-трет-бутил-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII) (220 мг, 0,44 ммоль), 2-бром-3-фторбензонитрила (114 мг, 0,57 ммоль), трис(дибензилденацетон)дипалладия(0) (20 мг, 0,02 ммоль), 4,6-бис(дифенилфосфимо)феноксазина (24 мг, 0,04 ммоль) и K_3PO_4 (278 мг, 1,31 ммоль) суспендировали в толуоле (2,5 мл) и воде (0,5 мл) и продували с помощью Ar. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем добавляли EtOAc и насыщ. раствор $NaHCO_3$. Водный слой подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc 4:1) с получением смеси указанных в заголовке соединений (123 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 497,2 $[M+H]^+$, t_R=1,36 и 1,39 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,4S)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

К суспензии смеси трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(2-циано-6-фторфенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(2-циано-6-фторфенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (122 мг, 0,246 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (0,6 мл) добавляли при к. т. гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород бис(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (21 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 45 мин. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (123 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 515,2 $[M+H]^+$, t_R=1,18 и 1,26 мин.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 32a) и 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 32b)

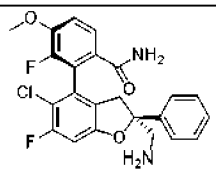
Раствор смеси трет-бутил-(((2S,4S)-4-(2-карбамоил-6-

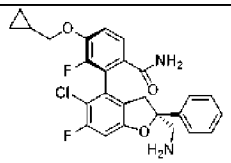
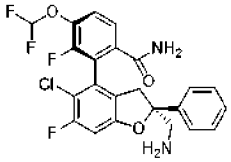
фторфенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (121 мг, 0,235 ммоль) в DCM (1,5 мл) обрабатывали с помощью TFA (0,54 мл, 7,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем разбавляли с помощью DCM и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (обратная фаза, градиент: от 5% до 100% ACN в течение 20 мин.) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

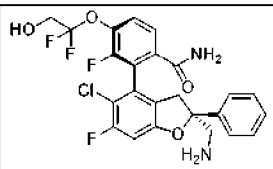
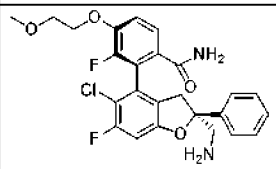
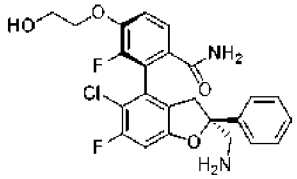
2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 32a) (28 мг): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,82 (br. s, 1H), 7,57 (dd, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,35 (dt, J=15,0, 7,6 Гц, 4H), 7,27 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,05 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,46 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,94-2,80 (m, 3H), 1,65 (s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 415,1 $[M+H]^+$, t_R=0,77 мин. The absolute configuration was confirmed by an X-ray cocrystal structure of Example 32a bound до the YAP binding site of TEAD3.

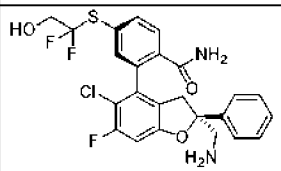
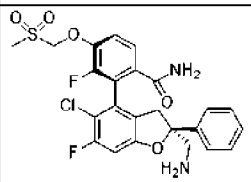
2-((2S,4R)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 32b) (20 мг): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (br. s, 1H), 7,57 (dd, J=7,7 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,35 (dt, J=15,0, 7,7 Гц, 4H), 7,27 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,29 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,09 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,91-2,80 (m, 2H), 1,43 (br. s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 415,1 $[M+H]^+$, t_R=0,61 мин.

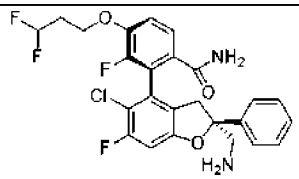
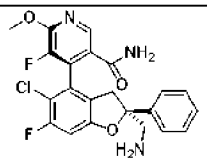
Следующие соединения получали аналогично примеру 32a

Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
33	 2-((2S,4S)-2-	445,3 0,81 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,70 (br. s, 1H), 7,52 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,40-7,32

	(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид; 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрил (N-IV), применяемый в реакции сочетания Сузуки		(m, 4H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,04 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,41 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,95-2,81 (m, 3H), 1,90 (br. s, 2H).
34	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(циклопропилметокси)-3-фторбензамид; 2-бром-4-(циклопропилметокси)-3-фторбензонитрил (N-X), применяемый в реакции сочетания Сузуки	485,1 0,95 (1)	^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,48 (dd, J=8,7, 1,2 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 4H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,04 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,41 (dd, J=15,9, 1,4 Гц, 2H), 2,96-2,79 (m, 3H), 1,29-1,17 (m, 1H), 0,62-0,53 (m, 2H), 0,37-0,26 (m, 2H).
35	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 2-бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил (N-V), применяемый в реакции сочетания Сузуки	481,2 0,87 (1)	^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,89 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,47 (d, J=3,9 Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 5H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,08 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,45 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,96-2,79 (m, 3H), 1,45 (br s, 2H).

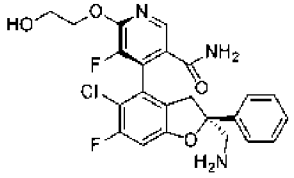
36	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтокси)-3-фторбензамид; 2-бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтокси)-3-фторбензонитрил (N-XXII), применяемый в реакции сочетания Сузуки	511,1 0,72 (1)	^{1}H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d_3) δ (ppm) 7,56-7,43 (m, 2H), 7,39-7,18 (m, 8H), 6,80 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,46-3,29 (m, 2H), 3,14-2,99 (m, 2H).
37	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид; 2-бром-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензонитрил (N-IX), применяемый в реакции сочетания Сузуки	489,3 0,66 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40-7,20 (m, 8H), 7,03 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,41 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,94-2,81 (m, 3H), 1,46 (br s, 2H)
38	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-	475,2 0,72 (1)	(600 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,66 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,04 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,92

	дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрил (N-VI), применяемый в реакции сочетания Сузуки. Группы THP и Boc отщепляли на последней стадии.		(t, J=5,4 Гц, 1H), 4,14 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,75 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,43 (dd, J=15,9, 1,5 Гц, 1H), 2,94-2,82 (m, 3H), 1,42 (br s, 2H)
39	 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-((1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)тио)бензамид; 2-бром-4-((1,1-дифтор-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)тио)бензонитрил (N-XXIII), применяемый в реакции сочетания Сузуки	509,0 0,78 (1)	(600 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,03 (t, J=9,7 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,77 (t, J=12,6 Гц, 2H), 3,39 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,99-2,81 (m, 3H), 1,35 (br s, 2H).
40	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-	523,2 0,68 (1)	(400 МГц, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,76 (br s, 1H), 7,39 (s, 8 H), 7,06 (d, J=9,54 Гц, 1H), 5,37-5,58 (m, 2H), 3,44 (d, J=15,89 Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,84-

	3-фтор-4-((метилсульфонил)метокси)бензамид; 2-бром-3-фтор-4-((метилсульфонил)метокси)бензонитрил (N-XXIV), применяемый в реакции сочетания Сузуки		2,95 (m, 3H), 1,88 (br s, 2H).
41	 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(3,3-дифторпропокси)-3-фторбензамид; 2-бром-4-(3,3-дифторпропокси)-3-фторбензонитрил (N-XXV), применяемый в реакции сочетания Сузуки	509,1 0,89 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,87 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,12 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,34-4,19 (m, 2H), 3,57-3,40 (m, 2H), 1,30-1,17 (m, 5H).
42	 4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид; метил-4-хлор-5-фтор-6-метоксиникотинат (N-XXIX), применяемый в	446,2 0,79 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,40 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,47-7,25 (m, 5H), 7,13 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,45 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,02-2,88 (m, 3H).

	реакции сочетания Сузуки, синтез по аналогии с примером 18		

Пример 43: 4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамид



Стадия 1. Метил-4-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат и метил-4-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат

Смесь (S)-трет-бутил-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII) (400 мг, 0,79 ммоль), метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (N-XXXI) (265 мг, 0,79 ммоль), N-XantPhos Pd G3 (Aldrich cat. No. 794228) (37 мг, 0,04 ммоль) и K_3PO_4 (506 мг, 2,4 ммоль) в толуоле (5 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в атмосфере Ar в течение 3 ч. при 105°C. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0% до 70% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (182 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 675,5 $[M+H]^+$, t_R=1,47 мин. и 1,48 мин.

Стадия 2. 4-((2S,4S)-2-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновая кислота и 4-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновая кислота

Раствор смеси метил-4-((2S,4S)-2-(((трет-

бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината и метил-4-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (182 мг, 0,27 ммоль) в THF (2,3 мл), 2 н. NaOH (объем: 2,3 мл) и MeOH (2,3 мл) перемешивали при 50°C в течение 45 мин. Добавляли воду с последующим подкислением до pH 1 с помощью 1 н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (184 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 661,4 $[M+H]^+$, t_R=1,31 мин. и 1,35 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,4S)-4-(5-карбамоил-3-фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(5-карбамоил-3-фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке соединений (201 мг) получали из смеси 4-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновой кислоты и 4-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновой кислоты (184 мг) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 18, стадии 3. UPLC-MS 1: масса/заряд 660,4 $[M+формиат]^-$, t_R=1,26 мин. и 1,32 мин.

Стадия 4. 4-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамид (пример 43)

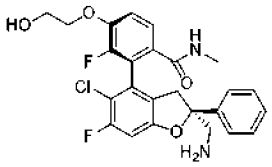
Указанное в заголовке соединение (56 мг, бесцветный порошок) получали из смеси трет-бутил-(((2S,4S)-4-(5-карбамоил-3-фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(5-карбамоил-3-фтор-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (201 мг, 0,30 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для

примера 22, стадии 5, с последующим хроматографическим разделением диастереоизомеров.

4-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамид (пример 43): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,37 (s, 1H), 8,00 (s br, 1H), 7,48 (s br, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,13 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,94 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,46 (d, J=15,5 Гц, 1H), 2,99-2,93 (m, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 476,3 $[M+H]^+$, t_R=0,68 мин.

Другой диастереоизомер, 4-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 476,3 $[M+H]^+$, t_R=0,55 мин.

Пример 44: 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид



Стадия 1. Метил-2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат и метил-2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат

Смесь указанных в заголовке соединений (1,04 г) получали из (S)-трет-бутил-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII) (1,2 г, 2,14 ммоль) и метил-2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (N-XXVII) (0,89 г, 2,4 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 1. UPLC-MS 1: масса/заряд 718,4 $[M+формиат]^-$, t_R=1,45 мин. и 1,47 мин.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-2-(((трет-Бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойная кислота и 2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-

пиран-2-ил)окси)этокси)бензойная кислота

Добавляли 4 н. NaOH (5,8 мл, 23,1 ммоль) к раствору смеси метил-(2S)-2-((S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата и метил-(2R)-2-((S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (1,04 г, 1,54 ммоль) в MeOH (15 мл) и THF (5 мл) и перемешивание при к. т. продолжали в течение ночи: Реакционную смесь разбавляли водой, охлаждали до 0°C, подкисляли до pH 2 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,10 г, бесцветная пена). UPLC-MS 1: масса/заряд 658,3 $[M-H]^-$, t_R=1,30 мин. и 1,35 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке соединений (1,02 г) получали из смеси 2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойной кислоты и 2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойной кислоты (1,10 г, 1,5 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 22, стадии 3. UPLC-MS 1: масса/заряд 717,5 $[M+формиат]^-$, t_R=1,28 мин. и 1,34 мин.

Стадия 4. 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример 44)

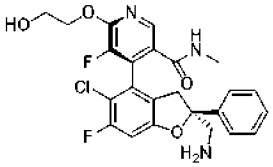
Указанное в заголовке соединение (274 мг, бесцветный порошок) получали из смеси трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-

фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (1,03 г, 1,48 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 22, стадии 5, с последующим хроматографическим разделением диастереоизомеров.

2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример 44): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,18-8,12 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,25 (m, 6H), 7,03 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,93 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,39 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,84 (d, J=15,5 Гц, 1H), 2,62 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,45 (s br, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 489,3 $[M+H]^+$, t_R=0,72 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 489,3 $[M+H]^+$, t_R=0,65 мин.

Пример 45: 4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид



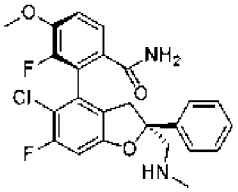
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 44 из промежуточных соединений (S)-трет-бутил-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII) и метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината N-XXXI с последующим хроматографическим разделением диастереоизомеров.

4-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид (пример 45): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,48-8,43 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,10 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,91 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,49-4,39 (m, 2H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,42 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,92 (d, J=16,8 Гц, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,66 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,41 (s br, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 490,1 $[M+H]^+$, t_R=0,63 мин.

Другой диастереоизомер, 4-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-

фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 490,1 $[M+H]^+$, t_R=0,57 мин.

Пример 46: 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке соединений (200 мг, желтое масло) получали из трет-бутил-(S)-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII) (229 мг, 0,455 ммоль) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV) (136 мг, 0,59 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 1. UPLC-MS 1: масса/заряд 571,3 $[M+формиат]^-$, t_R=1,34 мин. и 1,37 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

При 0°C NaH (31 мг, 0,78 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к раствору смеси трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (200 мг, 0,38 ммоль) в THF (2 мл). Через 10 мин. добавляли метилиодид (0,05 мл, 2,11 ммоль) и реакционной смеси обеспечивали нагревание до к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщ. раствором $NaHCO_3$. Органический слой отделяли и органический слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений в виде желтого масла. UPLC-

MS 1: масса/заряд 541,3 $[M+H]^-$, t_R=1,43 мин. и 1,44 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке соединений (142 мг, желтое масло) получали из смеси трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата в соответствии с процедурой, описанной для примера 5a, стадии 2. UPLC-MS 1: масса/заряд 559,3 $[M+H]^+$, t_R=1,27 мин. и 1,29 мин.

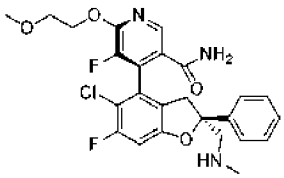
Стадия 4. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 46).

Указанное в заголовке соединение (31 мг, светло-бежевый порошок) получали из смеси трет-бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (140 мг, 0,25 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 3, с последующим хроматографическим разделением диастереоизомеров.

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 46): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,25 (s br, 1H), 7,06 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,45 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,91 (s br, 2H), 2,85 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 459,3 $[M+H]^+$, t_R=0,81 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 459,3 $[M+H]^+$, t_R=0,66 мин.

Пример 47: 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид

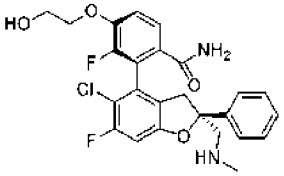


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 46 из промежуточных соединений трет-бутил-(S)-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII) и 4-хлор-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинонитрила (N-XI) с последующим хроматографическим разделением диастереоизомеров.

4-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид (пример 47): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 7,88 (s br, 1H), 7,45-7,31 (m, 5H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,60-4,48 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,47 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,93 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 504,2 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

Другой диастереоизомер, 4-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 504,2 $[M+H]^+$, t_R=0,66 мин.

Пример 48: 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Смесь (S)-трет-бутил-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII) (550 мг, 0,82 ммоль), 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрила (N-VI) (282 мг, 0,82 ммоль), N-XantPhos Pd G3 (Aldrich cat. No. 794228) (75 мг, 0,082 ммоль) и K_3PO_4 (521 мг, 2,46 ммоль) в толуоле (3 мл)

и H_2O (1 мл) перемешивали в атмосфере Ar в течение 1 ч. при 105°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент от 0 до 50% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (382 мг) в виде желтого липкого твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 658,6 $[M+NH_4]^+$, t_R=1,41 мин. и масса/заряд 641,6 $[M+H]^+$, t_R=1,44 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

При 0°C к раствору смеси трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (195 мг, 0,30 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaH (23 мг, 0,91 ммоль, 95%). Через 5 мин. добавляли метилиодид (190 мкл, 3,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (196 мг) в виде желтого масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 699,6 $[M+формиат]^-$, t_R=1,50 мин. и 1,51 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке соединений (150 мг, бесцветный порошок) получали из смеси трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата

и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (196 мг) в соответствии с процедурой, описанной для примера 5a, стадии 2. UPLC-MS 1: масса/заряд 673,5 $[M+H]^+$, t_R=1,35 мин. и 1,36 мин.

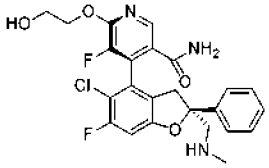
Стадия 4. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид (пример 48)

Указанное в заголовке соединение (21 мг, бесцветный порошок) получали из смеси трет-бутил-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (150 мг, 0,22 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 22, стадии 5, с последующим хроматографическим разделением диастереоизомеров.

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид (пример 48): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 (s br, 1H), 7,50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,41-7,24 (m, 6H), 7,19 (s br, 1H), 7,03 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,92 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=4,7 Гц, 2H), 3,72 (dd, J=9,7, 5,0 Гц, 2H), 3,43 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,83 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 489,4 $[M+H]^+$, t_R=0,69 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 489,3 $[M+H]^+$, t_R=0,58 мин.

Пример 49: 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамид



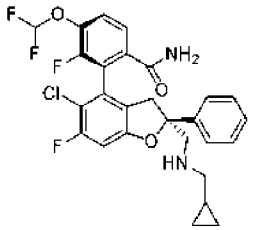
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 48 из трет-бутил-(S)-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-

ил)метил)карбамата (C-XII) и 5-фтор-4-йод-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинонитрила (N-XII).

4-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамид (пример 49): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 7,90 (s br, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,91 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,49-4,40 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,48 (d, J=15,9 Гц, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,94 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 490,1 $[M+H]^+$, t_R=0,66 мин.

Другой диастереоизомер, 4-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 490,2 $[M+H]^+$, t_R=0,56 мин.

Пример 50: 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((циклопропилметил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид



При к. т. к перемешиваемому раствору 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида (пример 35) (50 мг, 0,10 ммоль) и циклопропанкарбальдегида (8,0 мг, 0,11 ммоль) в THF (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (110 мг, 0,52 ммоль). Через 1 ч. добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (Waters Sunfire OBD, 100×30 мм, 5 мкм, элюент A: H_2O+0,1% TFA, элюент B: ACN, градиент: от 5 до 100% B за 20 мин., удерживание 1 мин., поток 40 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,82 (s br, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 5H), 7,36 (t, J=72,8 Гц, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,12 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,51 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,00 (s br, 2H), 2,90 (d, J=15,2 Гц, 1H), 2,36-2,29 (m, 2H), 0,82-0,74 (m, 1H), 0,36-0,29 (m, 2H), 0,03 - -0,05 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 535,1 $[M+H]^+$, t_R=1,01 мин.

Пример 51: 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид

или (2*P*)-2-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-

2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид

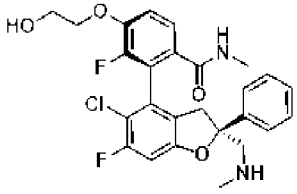
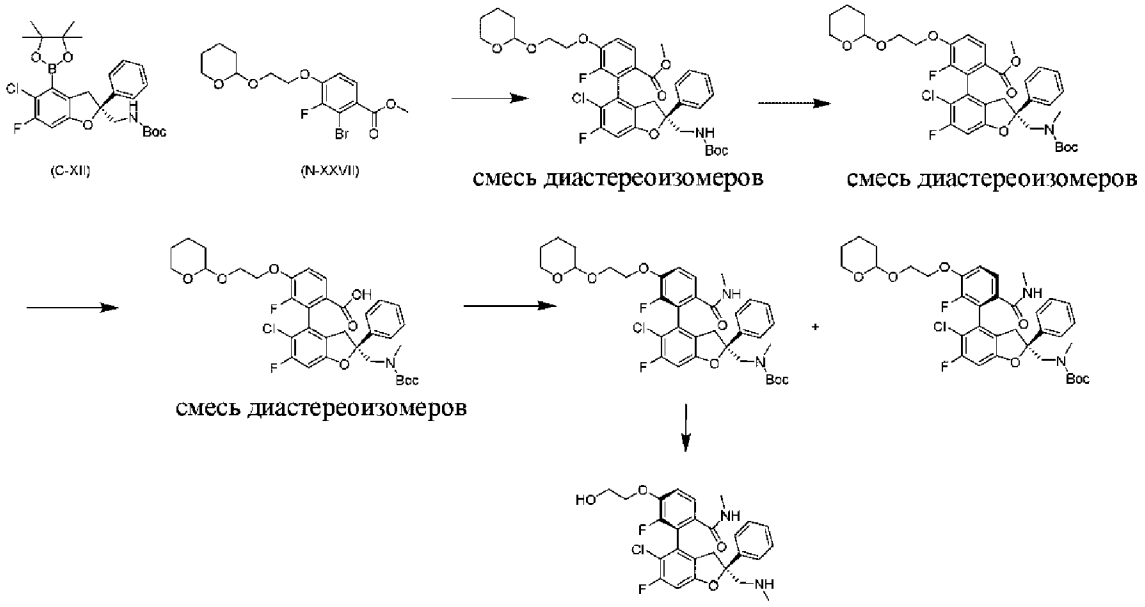


Схема реакции примера 51:



Стадия 1. Метил-2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат и метил-2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат

В атмосфере Ar суспензию (S)-трет-бутил-((5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XII) (12 г, 21,44 ммоль), метил-2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (N-XXVII) (8,89 г, 23,58 ммоль), K_3PO_4 (13,65 г, 64,3 ммоль), N-Xantphos (1,182 г, 2,144 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,982 г, 1,072 ммоль) в толуоле/воде (5:1, 240 мл) нагревали при

100°C в течение 19 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в 10% раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 20% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (11,65 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 718,2/719,2 $[M+HCOO^-]^-$, t_R=1,44/1,45 мин.

Стадия 2. Метил-2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат и метил-2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат

При к. т. к перемешиваемому раствору смеси метил-2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата и метил-2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (11,4 г, 16,91 ммоль) в сухом DMF (100 мл) добавляли порциями NaH (1,353 г, 33,8 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 15 мин. После охлаждения до 0°C медленно добавляли метилиодид (2,64 мл, 42,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. и затем при к. т. в течение еще 30 мин. Для обработки реакционную смесь выливали в 10% раствор NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 15% до 60% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (10,0 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 705,5/707,4 $[M+NH4^+]^+$, t_R=1,53 мин.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-2-(((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойная кислота и 2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойная кислота

К перемешиваемому раствору смеси метил-2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата и метил-2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (10,0 г, 14,53 ммоль) в MeOH (100 мл) в THF (50 мл) добавляли водный раствор 4 M NaOH (36,3 мл, 145 ммоль). После перемешивания при 40°C в течение 7,5 ч. реакционную смесь частично концентрировали, разбавляли водой, охлаждали до 5°C и подкисляли с помощью водного 2 M HCl. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (10,8 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 672,4 $[M-H]^-$, t_R=1,39/1,40 мин.

Стадия 4. трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

К перемешиваемому раствору смеси 2-((2S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойной кислоты и 2-((2S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойной кислоты (10,8 г, 14,42 ммоль), DIPEA (15,11 мл, 87 ммоль) и метиламина гидрохлорида (1,947 г, 28,8 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли HATU (8,77 г, 23,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней, затем добавляли еще DIPEA (2,50 мл, 14,5 ммоль), метиламина гидрохлорид (1,0 г, 14,00 ммоль) и HATU (4,35 г, 11,5 ммоль) и перемешивание при к. т. продолжали в течение еще 24 ч. Реакционную смесь затем частично концентрировали, выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью TBME. Объединенные органические слои промывали 10% раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния,

гексан/EtOAc, градиент: от 15% до 100% EtOAc) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

трет-Бутил-(((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат (4,53 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 687,5 $[M+H]^+$, t_R=1,41 мин.

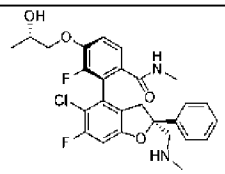
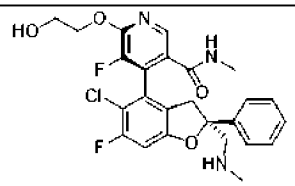
трет-Бутил-(((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат (3,92 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 687,5 $[M+H]^+$, t_R=1,39 мин.

Стадия 5. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид или

(2*P*)-2-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример 51)

К раствору трет-бутил-(((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (4,50 г, 6,55 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) медленно добавляли HCl (33 мл, 131 ммоль, 4 M в диоксане) и перемешивание при к. т. продолжали в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$, насыщали с помощью твердого NaCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(DCM/MeOH 4:1+2% 7 M NH_3 в MeOH): градиент: от 15% до 60% (DCM/MeOH 4:1+2% 7 M NH_3 в MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения (2,85 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (q, J=4,6 Гц, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,41-7,21 (m, 6H), 7,03 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,93 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,73 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,44 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,79 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,64 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 503,6 $[M+H]^+$, t_R=0,70 мин. The absolute configuration was confirmed by an X-ray cocrystal structure of Example 51 bound do the YAP binding site of TEAD4.

Следующие соединения получали аналогично примеру 51

Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
52	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид; метил-2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензоат (N-XXVIII) применяли в реакции сочетания Сузуки	517,1 0,75 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,16 (q, J=4,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,41-7,24 (m, 6H), 7,04 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,95 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,01-3,89 (m, 3H), 3,44 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,80 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,63 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,13 (d, J=5,7 Гц, 3H)
53	 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид;	504,1 0,67 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,44 (q, J=4,5 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44-7,21 (m, 5H), 7,10 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,91 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,49-4,37 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,47 (d, J=15,8 Гц, 1H),

	метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат (N-XXXI), применяемый в реакции сочетания Сузуки		2,90-2,85 (m, 3H), 2,67 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,23 (s, 3H).

Пример 54a и пример 54b: 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-(метилсульфонил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 54a) и 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-(метилсульфонил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 54b)

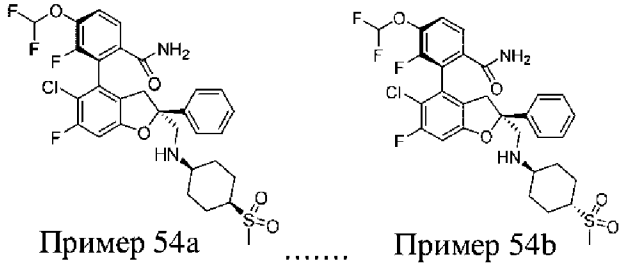
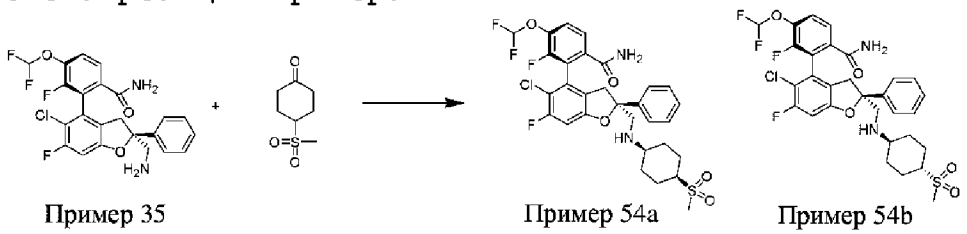


Схема реакции примера 54:



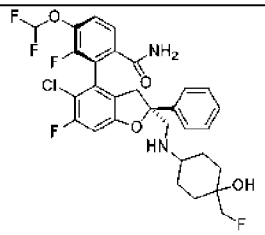
При к. т. к раствору 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида (пример 35) (100 мг, 0,21 ммоль), 4-(метилсульфонил)циклогексан-1-она (44 мг, 0,25 ммоль) и уксусной кислоты (0,012 мл, 0,21 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (132 мг, 0,62 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 0% до 10% MeOH) и диастереоизомеры разделяли.

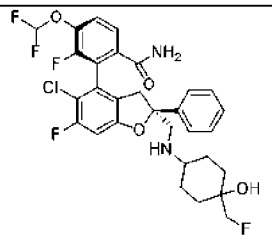
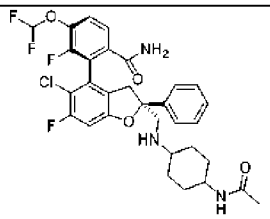
2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-(метилсульфонил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (72 мг)

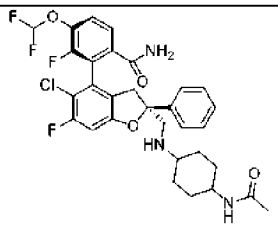
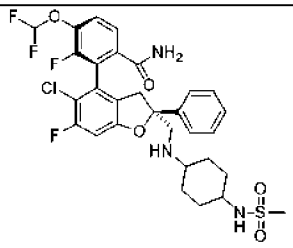
(пример 54a): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,70 (s, 1H), 7,71-7,50 (m, 2H), 7,44-7,16 (m, 7H), 7,09 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,51 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,99-2,78 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 1,86-1,45 (m, 4H), 1,37-1,35 (m, 2H). UPLC-MS 2: масса/заряд 641,3 $[M+H]^+$, t_R=4,32 мин.

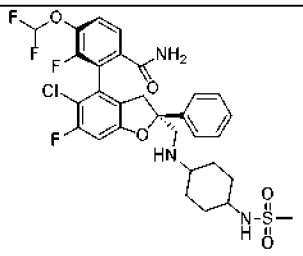
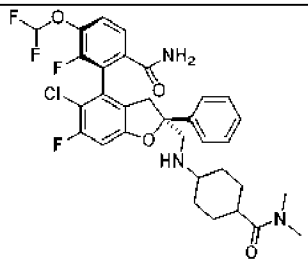
2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-(метилсульфонил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (26 мг) (пример 54b): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 7,83-7,37 (m, 8H), 7,39-6,91 (m, 2H), 3,76-3,53 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,17 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,10 (t, J=12,2 Гц, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,68-2,48 (m, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,21 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,22-2,03 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,63-1,33 (m, 1H), 1,49-1,16 (m, 3H). UPLC-MS 2: масса/заряд 641,3 $[M+H]^+$, t_R=4,19 мин.

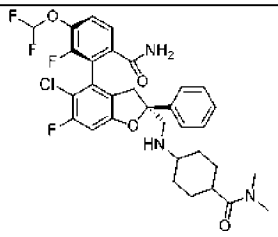
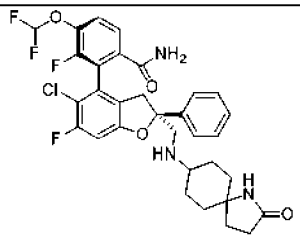
Следующие соединения получали аналогично примеру 54a и примеру 54b

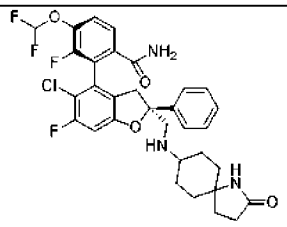
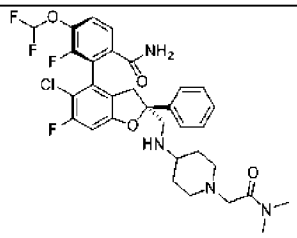
Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
55a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(фторметил)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 4-(фторметил)-4-гидроксициклогексан-1-он (S-I), применяемый в восстановительном аминировании, абсолютная	611,3 0,91 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,86 (s, 1H), 7,66-7,02 (m, 10H), 4,41 (s, 1H), 4,05 (d, J=48,1 Гц, 2H), 3,50 (d, J=15,7 Гц, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,87 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,24 (s br, 4H).

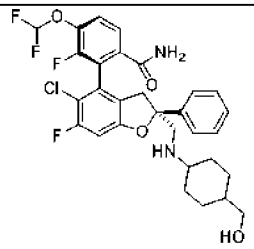
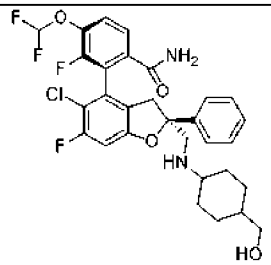
	стереохимия при циклогексильном кольце неизвестна		
55b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(фторметил)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; Абсолютная стереохимия при циклогексильном кольце неизвестна, стереоизомер примера 55a	611,3 0,89 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,66-7,01 (m, 10H), 4,45 (s, 1H), 4,12 (d, J=48,1 Гц, 2H), 3,49 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,88 (d, J=15,4 Гц, 1H), 1,70-1,45 (m, 5H), 1,28-1,04 (m, 4H).
56a	 2-((2S,4S)-2-(((4-ацетамидоциклогексил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; N-(4-оксоциклогексил)ацетамид, применяемый в восстановительном аминировании, абсолютная	620,2 0,94 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,72-7,37 (m, 3H), 7,51-6,93 (m, 7H), 3,48 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,84 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,78-1,62 (m, 7H), 1,22-0,78 (m, 4H).

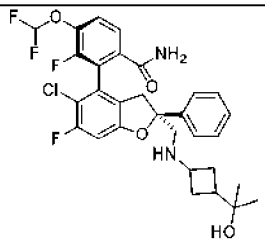
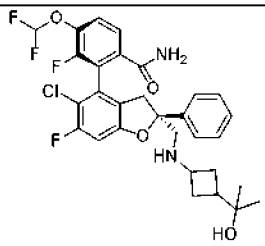
	стереохимия при циклогексильном кольце неизвестна		
56b	 2-((2S,4S)-2-(((4-ацетамидоциклогексил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; Абсолютная стереохимия при циклогексильном кольце неизвестна, стереоизомер примера 56a.	620,2 0,93 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,69-7,20 (m, 8H), 7,18-6,95 (m, 1H), 3,59 (s br, 1H), 3,49 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,96 (s br, 2H), 2,86 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,53-0,71 (m, 8H).
57a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; N-(4-оксоциклогексил)метансульфонамид, применяемый в восстановительном аминировании, абсолютная	656,3 0,89 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,68-7,37 (m, 2H), 7,51-6,93 (m, 7H), 6,87 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,47 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,05-2,65 (m, 6H), 2,16 (s, 1H), 1,92-1,54 (m, 4H), 1,30-0,94 (m, 4H).

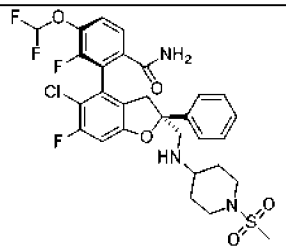
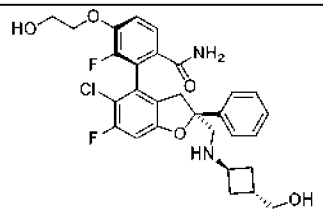
	стереохимия при циклогексильном кольце неизвестна		
57b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; Абсолютная стереохимия при циклогексильном кольце неизвестна, стереоизомер примера 57a	656,3 0,90 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,69-7,13 (m, 7H), 7,27-6,95 (m, 1H), 6,77 (d, J=6,7 Гц, 1H), 3,49 (d, J=15,9 Гц, 1H), 3,17 (s br, 2H), 3,00-2,85 (m, 5H), 2,41 (s, 1H), 1,63-0,83 (m, 8H).
58a	 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((4-(диметилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; N, N-диметил-4-оксоциклогексанкарбоксамид, применяемый в восстановительном	634,2 0,97 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (s, 1H), 7,68-7,52 (m, 2H), 7,51-6,94 (m, 7H), 3,47 (d, J=15,9 Гц, 1H), 3,04-2,89 (m, 5H), 2,84 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (t, J=11,9 Гц, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,92-1,59 (m, 2H), 1,56 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,44-1,06 (m, 3H), 1,09-0,68 (m, 2H).

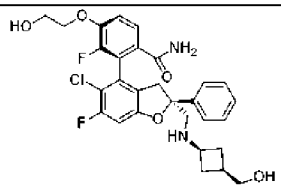
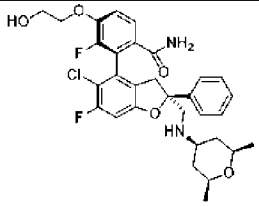
	аминировании, абсолютная стереохимия при циклогексильном кольце неизвестна		
58b	 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((4-(диметилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; Абсолютная стереохимия при циклогексильном кольце неизвестна, стереоизомер примера 58a	634,2 1,02 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,69-6,95 (m, 8H), 3,63 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,18-2,65 (m, 9 H), 2,63 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 1,66 -1,50 (m, 4H), 1,46-1,10 (m, 5H).
59a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 1-азаспиро[4.5]декан-2,8-дион, применяемый в восстановительном аминировании, абсолютная	632,3 0,87 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,77 (s, 1H), 7,61-7,48 (m, 4H), 7,42-7,14 (m, 7H), 7,06 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,47 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,71 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,09 (t, J=8,0 Гц, 2H), 1,77-1,55 (m, 4H), 1,46 (d, J=13,1 Гц, 2H), 1,44-1,10 (m, 4H), 1,05 (s br, 2H).

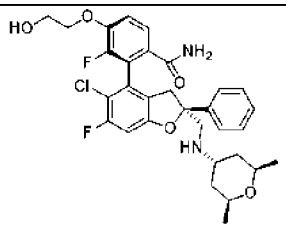
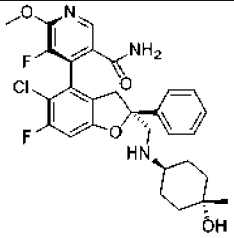
	стереохимия при спиро[4,5]деканильном кольце неизвестна		
59b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; Абсолютная стереохимия при спиро[4,5]деканильном кольце неизвестна, стереоизомер примера 59a	632,3 0,89 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,46-7,12 (m, 5H), 7,07 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,50 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,97 (s br, 2H), 2,60 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,12 (t, J=7,9 Гц, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,52 (s, 4H), 1,34-1,16 (m, 6H).
60	 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; N, N-диметил-2-(4-оксопиперидин-1-ил)ацетамид, применяемый в восстановительном	649,4 0,84 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,40-7,22 (m, 7H), 7,07 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,48 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,14-2,59 (m, 11H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,05-1,81 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,22 (s, 1H), 1,12 (s br, 2H).

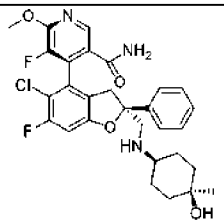
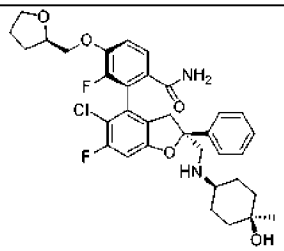
	аминировании		
61a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(гидроксиметил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 4-(гидроксиметил)циклогексанон, применяемый в восстановительном аминировании, абсолютная стереохимия при циклогексильном кольце неизвестна	593,3 0,90 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,40-7,25 (m, 8H), 7,07 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,47 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,18-3,06 (m, 3H), 3,00-2,81 (m, 3H), 2,48 (s, 2H), 1,50-0,90 (m, 8H).
61b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(гидроксиметил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; Абсолютная стереохимия при циклогексильном кольце	593,3 0,89 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,76 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 3H), 7,40-7,14 (m, 7H), 7,07 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,47 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,13 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,97 (s br, 2H), 2,84 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,16 (s br, 1H), 1,91 -1,57 (m, 4H), 1,34-1,02 (m, 2H),

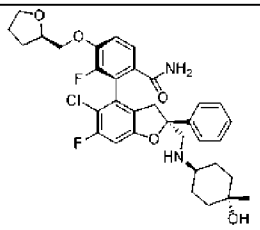
	неизвестна, стереоизомер примера 61a		0,93-0,72 (m, 2H).
62a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутанон, применяемый в восстановительном аминировании, абсолютная стереохимия на циклобутильном кольце неизвестна	593,2 1,02 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,68-7,40 (m, 2H), 7,37-7,15 (m, 5H), 7,08 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,72 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,07-3,96 (m, 3H), 3,45 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,90-2,77 (m, 3H), 2,11 (dd, J=7,1, 5,7 Гц, 1H), 1,88 (dd, J=17,3, 8,8 Гц, 2H), 1,91-1,53 (m, 2H), 1,60-1,28 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).
62b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид;	593,2 0,98 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,42-7,14 (m, 5H), 7,08 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,45 (d, J=15,1 Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,94 (s br, 2H), 1,51 (s br, 2H), 1,44-1,10

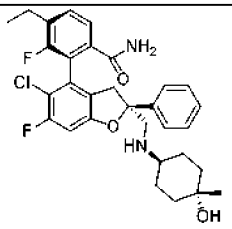
	Абсолютная стереохимия на циклобутильном кольце неизвестна, стереоизомер примера 62a		(m, 1H), 0,93 (s, 6H).
63	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-он, применяемый в восстановительном аминировании	642,3 0,92 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,45-7,15 (m, 6H), 7,09 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,52 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,96 (s br, 2H), 2,80 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,73-2,63 (m, 4H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,38-1,04 (m, 2 H).
64a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((((транс)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; Пример 38 и 3-(гидроксиметил)циклобутанон, применяемый в	559,2 0,71 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,63 (s, 1H), 7,50 (dd, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,94 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,11 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,72 (q, J=5,2 Гц, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,30 (t, J=3,6 Гц, 2H), 3,11 (s,

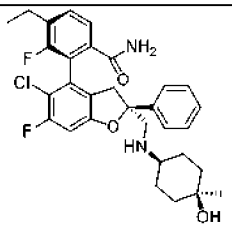
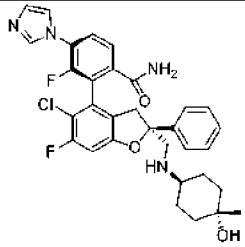
	восстановительном аминировании		1H), 2,90-2,75 (m, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,61 (m, 3H).
64b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((((цис)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; Образованный в результате восстановительного аминирования вместе с примером 64a	559,2 0,73 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,41-7,24 (m, 6H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,94 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,11 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,41 (d, J=15,7 Гц, 1H), 3,24 (d, J=5,8 Гц, 2H), 2,98-2,73 (m, 4H), 2,12-1,94 (m, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,25 (s br, 3H).
65a	 2-((2S,4S)-5-хлор-2-((((2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; Пример 38 и (2R,6S)-2,6-диметилдигидро-2H-пиран-4(3H)-он, применяемый в	587,4 0,77 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,58 (s, 1H), 7,51 (dd, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,34 (dd, J=8,6, 6,6 Гц, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,93 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,13 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,77-3,72 (m, 3H), 3,46 (d, J=15,7 Гц, 1H),

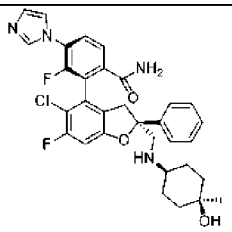
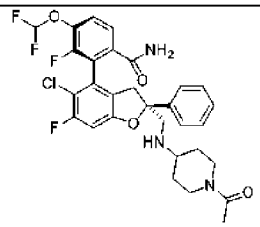
	восстановительном аминировании		3,30-3,22 (m, 2H), 2,96 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,80 (d, J=15,7 Гц, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,03 (dd, J=6,2, 2,5 Гц, 6H), 0,68 (q, J=11,6 Гц, 2H).
65b	 2-((2S,4S)-5-хлор-2-((((2R,4s,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; Образованный в результате восстановительного аминирования вместе с примером 65a	587,4 0,81 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,67 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,41 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,34 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (d, J =9,6 Гц, 1H), 4,93 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,13 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,74 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,89-2,76 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,14-0,96 (m, 2H), 0,89 (dd, J=11,6, 6,2 Гц, 6H).
66a	 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-	558,3 0,82 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,40 (s, 1H), 7,94 (s br, 1H), 7,46-7,31 (m, 4H), 7,30 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J=9,6

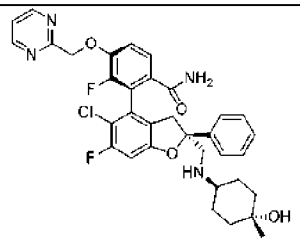
	2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид; Пример 42 и 4-гидрокси-4-метилциклогексанон, применяемый в восстановительном аминировании		Гц, 1H), 4,07 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,48 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,35 (s br, 1H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 2H), 1,03 (s, 3H)
66b	 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид; Образованный в результате восстановительного аминирования вместе с примером 66a	558,3 0,87 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,40 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55-7,23 (m, 6H), 7,13 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 3,56-3,44 (m, 1H), 3,01-2,84 (m, 3H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 4H), 1,29-1,14 (m, 4H), 1,05 (s, 3H).
67a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(((R)-	627,4 0,91 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,18 (qd, J=6,8, 3,5 Гц, 1H), 4,13 (dd, J=10,4,

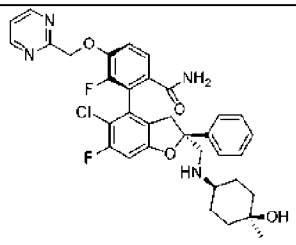
	тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензамид; 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензамид применяли для восстановительного аминирования. Данное соединение получали аналогично примеру 32a с применением арилбромида, (R)-2-бром-3-фтор-4-((тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензонитрила (N-XVIII).		3,4 Гц, 1H), 4,06 (dd, J=10,3, 6,5 Гц, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,46 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,80 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 2H), 1,19 -1,13 (m, 3H), 1,04 (s, 3H).
67b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензамид; Образованный в результате восстановительного аминирования вместе с примером 67a	627,4 0,89 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,13 (dd, J=10,4, 3,5 Гц, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,44 (d, J=15,7 Гц, 1H), 3,01-2,90 (m, 2H),

			2,81 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 3H), 1,09-1,03 (m, 2H), 1,01 (s, 3H)
68a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-этил-3-фторбензамид; 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-этил-3-фторбензамид применяли для восстановительного аминирования. Данное соединение получали аналогично примеру 32a с применением арилбромида, -2-бром-4-этил-3-фторбензонитрила (N-XIX).	555,2 1,02 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,05 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,46 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,81 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 2H), 1,17 (t, J=7,5Hz, 3H), 1,09-1,02 (m, 2H), 1,01 (s, 3H)

68b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-этил-3-фторбензамид; Образованный в результате восстановительного аминирования вместе с примером 68a	555,2 1,07 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,71 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,47 (d, J=15,9 Гц, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,80 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 5H), 1,04 (s, 3H).
69a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамид; 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамид применяли для	593,3 0,68 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,29-8,23 (m, 1H), 8,17-8,10 (m, 2H), 7,90 (t, J=8,1 Гц, 11H), 7,69 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,24 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,47 (s, 1 H), 3,50 (d, J=15,2 Гц, 1 H), 3,19 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,00-2,93 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 1 H),

	восстановительного аминирования. Данное соединение получали аналогично примеру 32a с применением арилбромида, 2-бром-3-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (N-XX)		1,58-1,52 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 4 H), 1,10 (s, 3H)
69b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамид; Образованный в результате восстановительного аминирования вместе с примером 69a	593,3 0,71 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,35 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 77,15-7,10 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,51 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,05-2,98 (m, 3H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 4H), 1,30-1,21 (m, 2H),1,19-1,12 (m, 2H), 1,05 (s, 3H)
70	 2-((2S,4S)-2-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-	606,3 0,88 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,78 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 7H), 7,15-7,04 (m, 2H), 3,99 (s br, 1H), 3,59 (d, J=13,5 Гц, 1H), 3,49 (d, J=15,7 Гц, 1H),

	(дифторметокси)-3-фторбензамид; 1-ацетилпиперидин-4-он, применяемый в восстановительном аминировании		2,97 (s br, 2H), 2,85 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,60 (d, J=11,6 Гц, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,75-0,80 (m, 9H).
71a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(пиримидин-2-илметокси)бензамид; 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(пиримидин-2-илметокси)бензамид применяли для восстановительного аминирования. Данное соединение получали аналогично примеру 32a с применением арилбромида, 2-бром-3-фтор-4-(пиримидин-2-илметокси)бензонитрила (N-XXI)	635,4 3,62 (2)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,82 (d, J=4,9 Гц, 2H), 7,59 (s br, 1H), 7,52-7,20 (m, 9H), 7,14 (s br, 1H), 7,03 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,44 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,94 (s br, 2H), 2,81 (d, J=15,7 Гц, 1H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 2H), 1,10-0,98 (m, 2H), 0,99 (s, 3H)

71b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(пиримидин-2-илметокси)бензамид; Образованный в результате восстановительного аминирования вместе с примером 71a	635,4 3,78 (2)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,82 (d, J=5,0 Гц, 2H), 7,60 (s br, 1H), 7,52-7,35 (m, 4H), 7,33 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,26 (t, J=8,3 Гц, 2H), 7,15 (s br, 1H), 7,03 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,45 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,97 (s br, 2H), 2,80 (d, J=15,9 Гц, 1H), 2,19 (s br, 1H), 1,50-1,34 (m, 4H), 1,32-1,07 (m, 4H), 1,02 (s, 3H).

Пример 72. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид или

(2*P*)-2-[(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил]амино}метил)-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид

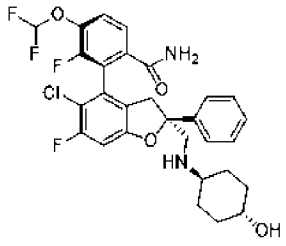
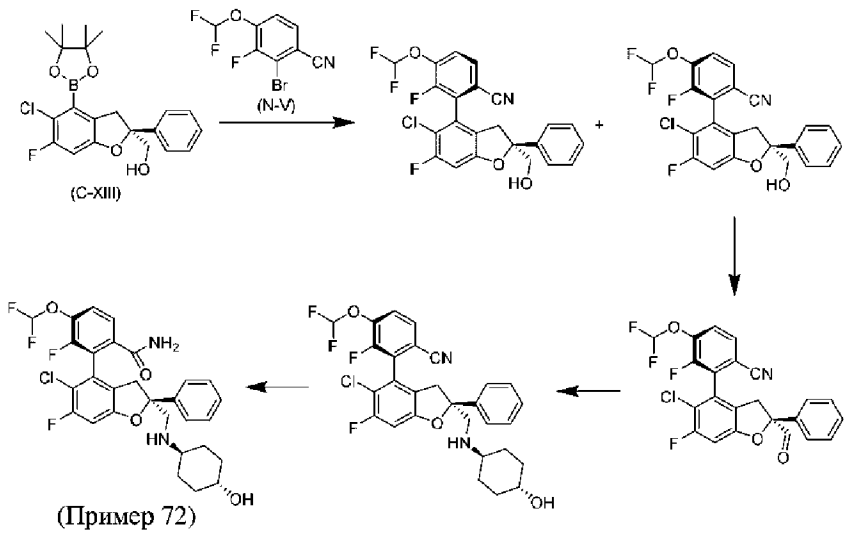


Схема реакции для примера 72



Стадия 1. 2-((2S,4R)-5-Хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил и 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил

Суспензию (S)-(5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIII) (10 г, 17,30 ммоль), 2-бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрила (N-V) (5,52 г, 20,76 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0,792 г, 0,865 ммоль), 4,6-бис(дифенилфосфино)-10H-феноксазина (0,954 г, 1,730 ммоль) и K_3PO_4 (11,02 г, 51,9 ммоль) в толуоле (80 мл) и воде (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 70% EtOAc) с получением необходимых соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

2-((2S,4R)-5-Хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил (3,21 г): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,99 (dd, J=8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,80-7,68 (m, 1H), 7,57-7,25 (m, 7H), 5,36 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,74-3,56 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,16-3,04 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 481,3 $[M+NH_4]^+$, t_R=1,19 мин.

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил (3,14 г): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,04 (dd, J=8,7, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,68-7,27 (m, 7H), 5,33 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,54 (d, J=16,2 Гц, 1H), 3,01 (d, J=16,2 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 508,2 $[M+formate]^-$, t_R=1,20 мин.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-формил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил

При -78°C к раствору оксалилхлорида (0,61 мл, 6,95 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMSO (0,99 мл, 13,90 ммоль). Через 30 мин. при -78°C добавляли раствор 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрила (2,93 г, 6,32 ммоль) в DCM (20 мл), а также TEA (4,40 мл, 31,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления солевого раствора, затем экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,92 г) в виде коричневатого порошка. UPLC-MS 1: t_R=1,24 мин.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил

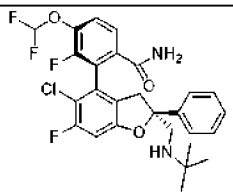
В атмосфере Ar к раствору 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-формил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрила (2,92 г, 6,32 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (25 мл) добавляли транс-4-аминоциклогексанол (1,457 г, 12,65 ммоль) и AcOH (0,362 мл, 6,32 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,02 г, 18,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением необходимого продукта (2,90 г) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 1: масса/заряд 561,2 $[M+H]^+$, t_R=0,93 мин.

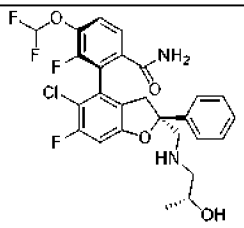
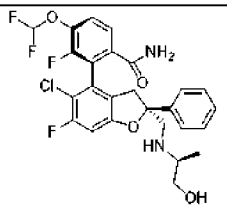
Стадия 4. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид или

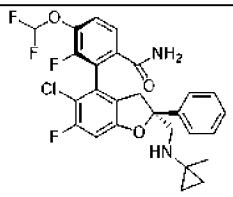
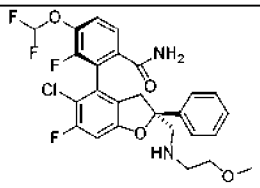
(2*P*)-2-[(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил]амино}метил)-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 72)

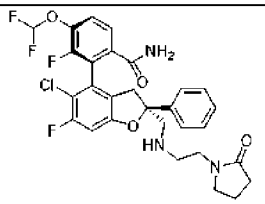
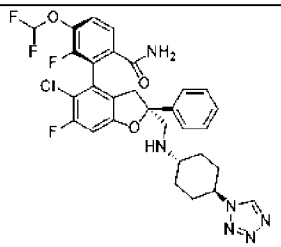
При к. т. к раствору трет-бутил-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрила (2,90 г, 5,17 ммоль) в EtOH (20 мл) и воде (20 мл) добавляли гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород-бис(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (0,688 г, 1,603 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 0% до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (2,33 г) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,44-7,15 (m, 7H), 7,09 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,40 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,48 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,31-3,22 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,85 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 1,83-1,57 (m, 4H), 1,25 (s, 1H), 1,13-0,98 (m, 2H), 0,96-0,79 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 579,3 $[M+H]^+$, t_R=0,94 мин. Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 72, связанного со связывающим участком YAP TEAD4.

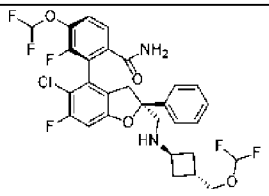
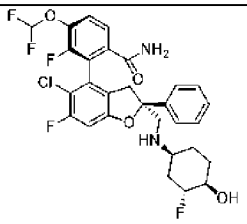
Следующие соединения получали аналогично примеру 72.

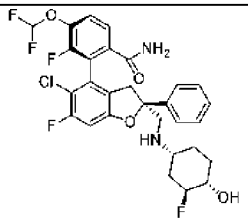
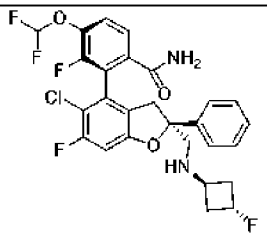
Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
73	 2-((2S,4S)-2-((трет-	537,2 0,92 (1)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,50-7,23 (m, 7H),

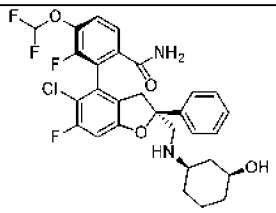
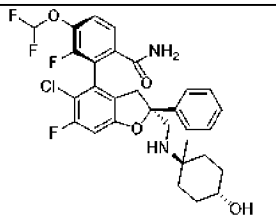
	бутиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 2-метилпропан-2-амин, применяемый в восстановительном аминировании		7,10 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,52 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,85 (d, J=15,7 Гц, 1H), 1,12 (t, J=7,8 Гц, 1H), 0,92 (s, 9H)
74	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((R)-2-гидроксипропил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; (R)-1-аминопропан-2-ол, применяемый в восстановительном аминировании	539,3 0,93 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,59-7,14 (m, 9H), 7,10 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,32 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,86 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 1,56 (br s, 1H), 0,92 (d, J=6,2 Гц, 3H)
75	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид;	539,3 0,91 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,59-7,15 (m, 9H), 7,09 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,40 (t, J=5,3 Гц, 1H), 3,47 (d, J=15,9 Гц, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,87 (d, J=15,8 Гц,

	(S)-2-амино-1-пропанол, применяемый в восстановительном аминировании		1H), 1,49 (br s, 1H), 1,24 (s, 1H), 0,79 (d, J=6,3 Гц, 3H)
76	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((1-метилциклопропил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 1-метилциклопропанамин, применяемый в восстановительном аминировании	535,3 0,95 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,79 (s, 1H), 7,59-7,14 (m, 9H), 7,06 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,44 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,09-2,90 (m, 2H), 2,82 (d, J=15,3 Гц, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,37 (d, J=9,5 Гц, 1H), 0,28 (d, J=10,8 Гц, 1H), 0,18 (s, 2H)
77	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 2-метоксиэтанамин, применяемый в восстановительном аминировании	540,2/541,1 1,03 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,49-7,23 (m, 7H), 7,13 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,49 (d, J=14,9 Гц, 1H), 3,28 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,00 (br s, 2H), 2,88 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,64-2,59 (m, 2H), 1,52 (br s, 1H)

78	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; 1-(2-аминоэтил)пирролидин-2-он, применяемый в восстановительном аминировании	592,2 0,90 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,79 (s, 1H), 7,63-7,12 (m, 9H), 7,07 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,45 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,21-3,07 (m, 4H), 3,02-2,82 (m, 3H), 2,57 (br s, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,61 (br s, 1H)
79	 2-((2S,4S)-2-(((транс)-4-(1H-тетразол-1-ил)циклогексил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; транс-4-(1H-тетразол-1-ил)циклогексанамин (S-II), применяемый в восстановительном аминировании	631,3 0,90 (1)	(400 МГц, CDCl3) δ (ppm) 8,54 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,47-7,23 (m, 6H), 6,82 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,60 (t, J=72,5 Гц, 1H), 5,52 (d, J=48,4 Гц, 2H), 4,43 (t, J=11,9 Гц, 1H), 3,46 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,20-2,97 (m, 3H), 2,51 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,24 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,02 (dd, J=28,7, 14,6 Гц, 2H), 1,82 (q, J=12,4, 11,2 Гц, 2H), 1,23 (q,

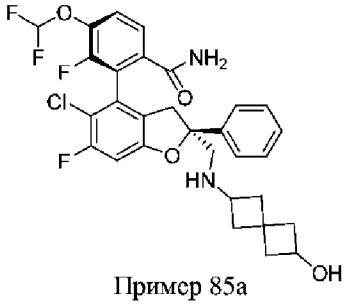
			J=13,1, 12,3 Гц, 3H)
80	 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс-3-((дифторметокси)метил)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; транс-3-((дифторметокси)метил)циклобутанамин (S-III), применяемый в восстановительном аминировании	615,3 0,97 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (s, 1H), 7,61-7,14 (m, 9H), 7,08 (d, J=9,7 Гц, 1H), 6,62 (t, J=76,4 Гц, 1H), 3,76 (d, J=7,3 Гц, 2H), 3,46 (d, J=15,7 Гц, 1H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 1,88-1,65 (m, 4H)
81a	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((((1S,3R,4R)-3-фтор-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; (1R,2R,4S)-4-амино-2-фторциклогексанол (S-IV), применяемый в восстановительном	597,2 0,99 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,94 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,50-7,22 (m, 7H), 7,09 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,08 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,48-4,33 (m, 1H), 3,54 (d, J=15,1 Гц, 1H), 3,49-3,43 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,86 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,72 (br s, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,58-1,32 (m, 6H)

	аминировании		
81b	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((((1R,3S,4S)-3-фтор-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; (1S,2S,4R)-4-амино-2-фторциклогексанол (S-V), применяемый в восстановительном аминировании	597,2 0,97 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,91 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,49-7,23 (m, 7H), 7,09 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,98 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,51-4,35 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 2H), 2,95 (d, J=4,9 Гц, 2H), 2,87 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,70 (br s, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 3H)
82	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-3-фторциклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; транс-3-фтор-циклобутиламин, применяемый в восстановительном аминировании	553,2 1,01 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,49-7,23 (m, 7H), 7,10 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,13-4,98 (m, 1H), 3,50 (d, J=15,2 Гц, 1H), 3,32 (br s, 1H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,20-2,08 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,92 (br s, 1H)

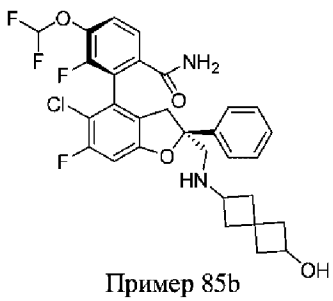
83	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; (1S,3R)-3-аминоциклогексанол, применяемый в восстановительном аминировании	579,3 0,92 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,80 (br s, 1H), 7,59-7,13 (m, 9H), 7,12-7,03 (m, 1H), 3,46 (d, J=15,5 Гц, 1H), 3,04-2,79 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 1H), 1,75-1,48 (m, 6H), 1,39-1,18 (m, 2H), 0,98-0,67 (m, 3H)
84	 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; транс-4-амино-4-метилциклогексанол, применяемый в восстановительном аминировании	593,2 0,97 (1)	(400 МГц, MeOH-d_4) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,60-7,13 (m, 9H), 7,07 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,45 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,62 (d, J=15,8 Гц, 1H), 2,93-2,75 (m, 3H), 1,61-1,02 (m, 9H), 0,94 (s, 1H), 0,86 (s, 3H).

Пример 85a и пример 85b. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 85a) и 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 85b)



Пример 85a



Пример 85b

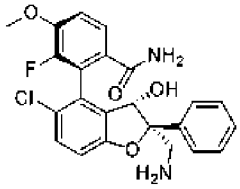
Указанные в заголовке соединения получали аналогично примеру 72. Рацемический 6-аминоспиро[3.3]гептан-2-ол применяли в восстановительном аминировании. Оба указанных в заголовке соединения выделяли посредством хирального разделения диастереомерной смеси после восстановительного аминирования с применением препаративной хиральной HPLC (Chiralpak IC 250×25 мм внутр. диам., 5 мкм, гептан/DCM/EtOH 8:1:1+0,05% DEA, скорость потока: 15 мл/мин.). Абсолютную конфигурацию спиро-фрагмента в соответствующих указанных в заголовке соединениях не определяли.

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 85a): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,85 (s, 1H), 7,58 (dd, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,36 (m, 6H), 7,31 (t, J=7,0 Гц, 1H), 7,15-6,73 (m, 2H), 4,05 (p, J=7,3 Гц, 1H), 3,62 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,41 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,13-2,93 (m, 4H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,26-2,01 (m, 3H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,19 (t, J=7,0 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 591,2 $[M+H]^+$, t_R=0,88 мин. Chiral HPLC (Chiralpak IC 250×4,6 mm I.D., 5µm, heptane/DCM/EtOH 8:1:1+0,05% DEA, flow rate: 1 мл/мин): t_R=10,63 min

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 85b): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,58 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,51-7,27 (m, 8H), 7,14-6,75 (m, 2H), 4,04 (p, J=7,4 Гц, 1H), 3,41 (d, J=15,8 Гц, 1H), 3,13-2,94 (m, 4H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 3H), 1,84 (q, J=10,3 Гц, 2H), 1,68 (q, J=8,7 Гц, 2H), 1,30 (br s, 1H), 0,91 (br s, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 591,2 $[M+H]^+$, t_R=0,89 мин. Chiral HPLC (Chiralpak IC 250×4,6 mm I.D., 5µm, heptane/DCM/EtOH 8:1:1+0,05%

DEA, flow rate: 1 мл/мин): t_R=11,85 min

Пример 86. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид

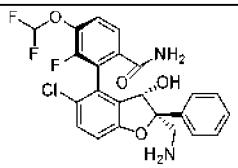


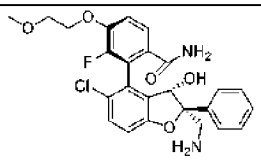
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-VI) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV).

2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 86): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,53 (s br, 1H), 7,50-7,36 (m, 7H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,28 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,16 (d, J=13,8 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 443,3 $[M+H]^+$, t_R=0,74 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 443,3 $[M+H]^+$, t_R=0,58 мин.

Следующие соединения получали аналогично примеру 86.

Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
87	 2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-	479,2 0,78 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61-7,53 (m, 4,3H), 7,50-7,43 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 3,4H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1,3H), 5,01 (s, 1H),

	(дифторметокси)-3-фторбензамид; 2-бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрил (N-V), применяемый в реакции сочетания Сузуки		3,25 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,14 (d, J=13,9 Гц, 1H)
88	 2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид; 2-бром-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензонитрил (N-IX), применяемый в реакции сочетания Сузуки	487,4 0,73 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,52 (s br, 1H), 7,47-7,43 (m, 4H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,26-4,23 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,13 (d, J=13,9 Гц, 1H)

Пример 89. 2-((2R,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид

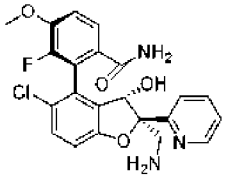
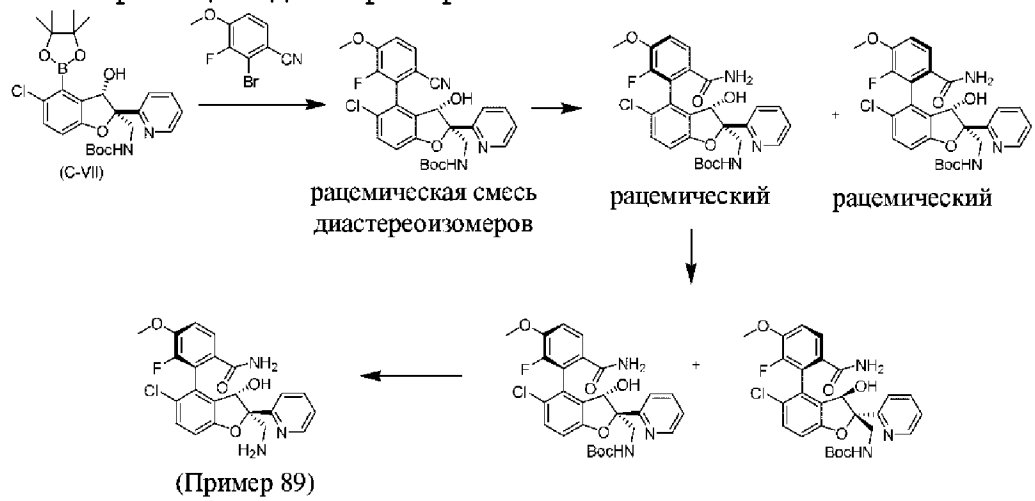


Схема реакции для примера 89



Стадия 1. трет-Бутил-(((2R*,3S*,4S*)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2R*,3S*,4R*)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Смесь указанных в заголовке рацемических соединений (450 мг) получали из рацемического трет-бутил-(((2R*,3S*)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-VII) (847 мг, 1,35 ммоль) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV) (403 мг, 1,75 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 1. UPLC-MS 1: масса/заряд 526,2 $[M+H]^+$, t_R=1,12 мин. и 1,14 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2R*,3S*,4S*)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2R*,3S*,4R*)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Указанные в заголовке рацемические соединения получали в виде отдельных рацемических диастереоизомеров из смеси рацемического трет-бутил-(((2R*,3S*,4S*)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и рацемического трет-бутил-(((2R*,3S*,4R*)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (450 мг) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 2, с последующей флеш-хроматографией (диоксид кремния, EtOAc/MeOH, градиент: от 0% до 5% MeOH).

трет-Бутил-(((2R*,3S*,4S*)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (296 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 544,1 $[M+H]^+$, t_R=1,01 мин.

трет-Бутил-(((2R*,3S*,4R*)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (130 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 544,1 $[M+H]^+$, t_R=0,93 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2R,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-

дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Рацемат трет-бутил-(((2R*,3S*,4S*)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (288 мг) подвергали хиральной HPLC (ChiralPak OZ-H, 250 × 20 мм, 5 мкм, гептан/(EtOH+1% DEA) 7:3, скорость потока: 10 мл/мин, 1,5 мл/введение, 7 введений) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных энантиомеров с энантиомерным избытком >98% соответственно.

трет-Бутил-(((2R,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (133 мг): хиральная HPLC (ChiralPak OZ-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм, гептан/(EtOH+1% DEA) 6:4, скорость потока: 1 мл/мин.): t_R=7,96 мин. UPLC-MS 1: масса/заряд 544,1 $[M+H]^+$, t_R=1,01 мин.

трет-Бутил-(((2S,3R,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (121 мг): хиральная HPLC (ChiralPak OZ-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм, гептан/(EtOH+1% DEA) 6:4, скорость потока: 1 мл/мин.): t_R=11,70 мин. UPLC-MS 1: масса/заряд 544,1 $[M+H]^+$, t_R=1,01 мин.

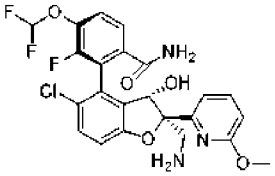
Стадия 4. 2-((2R,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 89)

Указанное в заголовке соединение (100 мг) получали из трет-бутил-(((2R,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (125 мг) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,59-8,56 (m, 1H), 7,76 (td, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,41 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,36 (s br, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,85 (s br, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (d, J=13,7 Гц, 1H), 3,20 (d, J=13,7 Гц, 1H), 1,39 (s br, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 444,1 $[M+H]^+$, t_R=0,66 мин.

Абсолютную конфигурацию примера 89 подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа.

Пример 90. 2-((2R,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-

(дифторметокси)-3-фторбензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 89 из рацемического промежуточного соединения трет-бутил-(((2R*,3S*)-5-хлор-3-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-IX) и 2-бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрила (N-V).

Рацемические диастереоизомеры разделяли после удаления защитной группы Boc посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент: от 0 до 10% (7 н. аммиак в MeOH)): рацемический

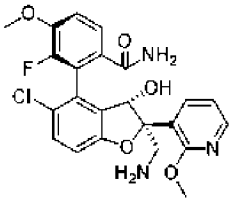
(2R*,3S*,4S*)-диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,77 мин., рацемический (2R*,3S*,4R*)-диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,63 мин. Рацемат 2-((2R*,3S*,4S*)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида подвергали хиральной препаративной SFC (ChiralPak OZ-H, 250 × 20 мм, 5 мкм, температура колонки 40°C, CO_2/(EtOH+1% изопропиламин) 7:3, скорость потока: 80 мл/мин.) с получением двух энантиомеров с энантиомерным избытком >99% соответственно.

2-((2R,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 90): хиральная SFC (ChiralPak OZ-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм, CO_2/(EtOH+1% изопропиламин) 7:3, скорость потока: 3 мл/мин.): 2,41 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,65 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,44 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,33 (t, J=72,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 2H), 1,46 (s br, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 510,2 $[M+H]^+$, t_R=0,77 мин.

Другой энантиомер, 2-((2S,3R,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид: хиральная SFC (ChiralPak OZ-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм, CO_2/(EtOH+1% изопропиламин) 7:3, скорость потока: 3 мл/мин.): 5,62 мин.

Пример 91. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-

(2-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



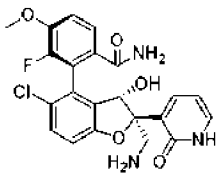
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 89 из рацемического промежуточного соединения ((2S*,3S*)-2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)бороновой кислоты (C-X) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV).

После конечного удаления защитной группы Boc рацемические диастереоизомеры сначала разделяли посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: MeOH от 0 до 10%): рацемический (2S*,3S*,4R*)-диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,59 мин., рацемический (2S*,3S*,4S*)-диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,71 мин. Рацемический (2S*,3S*,4S*)-диастереоизомер подвергали хиральной HPLC (Chiralpak AD-H 250×30 мм внутр. диам., 5 мкм, EtOH/MeOH 1:1+1% DEA, скорость потока: 10 мл/мин.) с получением обоих энантиомеров с энантиомерным избытком >98%.

2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 91). Хиральная HPLC (Chiralpak AD-H 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, н-гептан:EtOH 80:20 +0,1% DEA, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=10,85 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,08 (dd, J=5,0, 1,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,26 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=7,5, 4,8 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 3H), 1,22 (br s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 474,1[M+H]$^+$, t_R=0,71 мин.

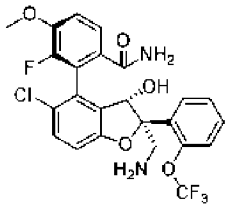
Другой энантиомер: 2-((2R,3R,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: хиральная HPLC (Chiralpak AD-H 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, н-гептан:EtOH 80:20 +0,1% DEA, скорость потока: 1 мл/мин.) t_R=6,31 мин

Пример 92. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



При к. т. добавляли HCl (84 мкл, 0,34 ммоль, 4 н. в диоксане) к 2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамиду (пример 91) (8 мг, 0,017 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение 3 ч. реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+7,3 мМ NH_4OH, элюент B: ACN, градиент: от 5 до 100% B за 20 мин., удерживание в течение 1 мин., скорость потока 40 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49-7,39 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,20 (t, J=6,7 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,43 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,38 (d, J=14,0 Гц, 1H), 1,24 (br s, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 460,1[M+H]$^+$, t_R=0,63 мин.

Пример 93. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 89 из рацемического промежуточного соединения, трет-бутил-(((2S*,3S*)-5-хлор-3-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-VIII) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV).

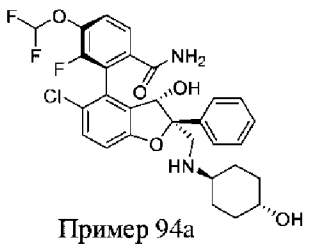
После конечного удаления защитной группы Boc рацемические диастереоизомеры сначала разделяли посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: MeOH от 0% до 10%): рацемический (2S*,3S*,4R*)-диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,67 мин., рацемический (2S*,3S*,4S*)-диастереоизомер: UPLC-MS 1: t_R=0,81 мин. Рацемический (2S*,3S*,4S*)-диастереоизомер подвергали хиральной SFC (ChiralPak OZ-H, 250 × 25 мм, 5 мкм, CO_2/(EtOH+1% изопропиламин) 65:35, скорость потока: 80 мл/мин.) с получением

обоих энантиомеров с энантиомерным избытком >99%.

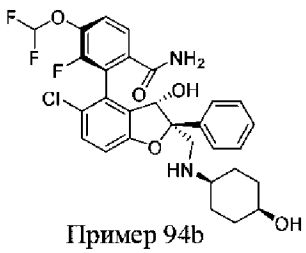
2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 93): хиральная SFC (ChiralPak OZ-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм, CO_2/(EtOH+1% изопропиламин) 65:35, скорость потока: 3 мл/мин.), t_R=2,57 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59-7,49 (m, 2H), 7,48-7,22 (m, 7H), 7,10 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,93 (s br, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,41 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,19 (d, J=14,2 Гц, 1H), 1,42 (s br, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 527,1 $[M+H]^+$, t_R=0,83 мин.

2-((2R,3R,4R)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: хиральная SFC (ChiralPak OZ-H, 250 × 6 мм, 5 мкм, CO_2/(EtOH+1% изопропиламин) 65:35, скорость потока: 3 мл/мин.), t_R=7,15 мин.

Пример 94a и пример 94b. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 94a) и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 94b)



Пример 94a



Пример 94b

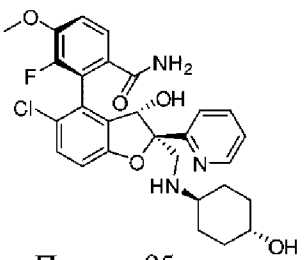
Указанные в заголовке соединения получали аналогично примерам 27a и 27b из примера 87 и 4-гидроксициклогексанона.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 94a): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55-7,42 (m, 8,3H), 7,38-7,33 (m, 2,4H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1,3H), 4,95 (s, 1H), 4,45 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,60-1,50 (s br, 1H), 1,13-1,02 (m, 2H), 0,99-0,85 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 577,3 $[M+H]^+$, t_R=0,78 мин.

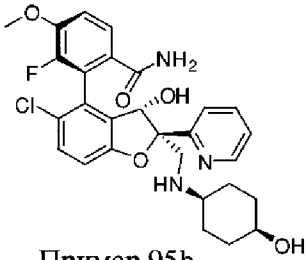
2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 94b): ^{1}H ЯМР (400

МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55-7,44 (m, 8,2H), 7,39-7,34 (m, 2,6H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1,2H), 4,97 (s, 1H), 4,27 (d, J=3,4 Гц, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,37-2,33 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 8H). UPLC-MS 1: масса/заряд 577,3 $[M+H]^+$, t_R=0,80 мин.

Пример 95a и пример 95b. 2-((2R,3S,4S)-5-Хлор-3-гидрокси-2-((((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 95a) и 2-((2R,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-((((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 95b)



Пример 95a



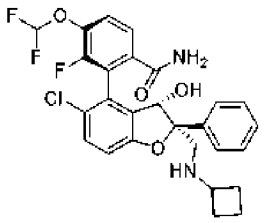
Пример 95b

Указанные в заголовке соединения получали аналогично примеру 27a из примера 89 и 4-гидроксициклогексанона.

2-((2R,3S,4S)-5-Хлор-3-гидрокси-2-((((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 95a): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,56 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,73 (td, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,12 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,39 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,73-1,59 (m, 4H), 1,11-0,95 (m, 2H), 0,95-0,74 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 542,2 $[M+H]^+$, t_R=0,70 мин.

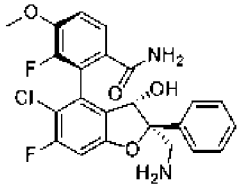
2-((2R,3S,4S)-5-Хлор-3-гидрокси-2-((((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 95b): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,56 (d, J=4,7 Гц, 1H), 7,75 (td, J=7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,48-7,40 (m, 3H), 7,30-7,23 (m, 4H), 7,12 (d, J=8,7 Гц, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,20 (d, J=3,4 Гц, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,34-3,23 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,46-1,21 (m, 8H). UPLC-MS 1: масса/заряд 542,2 $[M+H]^+$, t_R=0,71 мин.

Пример 96. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-2-((циклобутиламино)метил)-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 27a из примера 87 и циклобутанона. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56-7,52 (m, 3,3H), 7,48 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2,4H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 2,3H), 4,94 (s, 1H), 3,18-3,08 (m, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 533,2 $[M+H]^+$, t_R=0,85 мин. Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 96, связанного со связывающим участком YAP TEAD4.

Пример 97. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид

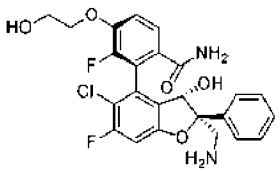


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XIV) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV). Конечное удаление защитной группы Boc осуществляли, как описано в примере 22, стадии 5.

2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 97): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,55 (s br, 1H), 7,52 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,46-7,36 (m, 5H), 7,36-7,26 (m, 3H), 4,95 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,25 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,15 (d, J=13,9 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 461,2 $[M+H]^+$, t_R=0,78 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 461,2 $[M+H]^+$, t_R=0,61 мин.

Пример 98. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Указанные в заголовке соединения получали из трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XIV) (0,50 г, 0,96 ммоль) и 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрила (N-VI) (0,33 г, 0,96 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 1, и выделяли в качестве разделенных диастереоизомеров после хроматографии.

трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (116 мг, бесцветная пена): UPLC-MS 1: масса/заряд 657,3 $[M+H]^+$, t_R=1,36 мин.

трет-Бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (61 мг, бесцветное масло): UPLC-MS 1: масса/заряд 657,3 $[M+H]^+$, t_R=1,34 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

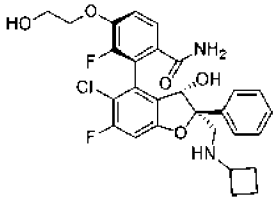
Указанное в заголовке соединение (105 мг, слегка желтая пена) получали из трет-бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (116 мг) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 2. Группа THP была удалена во время данной реакции. UPLC-MS 1: масса/заряд 591,3 $[M+H]^+$, t_R=1,03 мин.

Стадия 3. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид (пример 98)

Указанное в заголовке соединение (95 мг) получали из трет-

бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (105 мг) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 22, стадии 5. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ: 7,57 (s br, 1H), 7,47 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 6,89 (s br, 1H), 4,97 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,73 (q, J=5,0 Гц, 2H), 3,24 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,13 (d, J=14,1 Гц, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 491,3 [M+H]+, t_R =0,64.

Пример 99. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-2-((циклобутиламино)метил)-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид

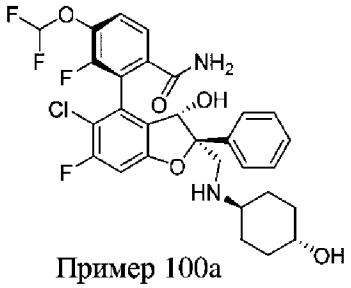


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 96 из примера 98 и циклобутанона. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,50 (s br, 1H), 7,48 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,38-7,27 (m, 5H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,96 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,85 (s br, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,73 (t, J=5,0 Гц, 2H), 3,15-3,05 (m, 3H). 2,05-1,95 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 545,3 $[M+H]^+$, t_R=0,72 мин.

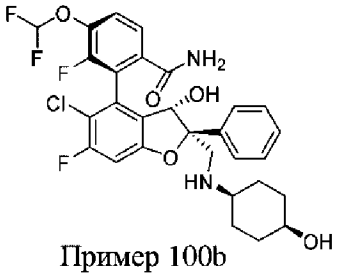
Пример 100a и пример 100b. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид, или

(2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил]амино}метил)-

2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 100a) и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид, или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-({[(1*s*,4*R*)-4-гидроксициклогексил]амино}метил)-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 100b).



Пример 100a



Пример 100b

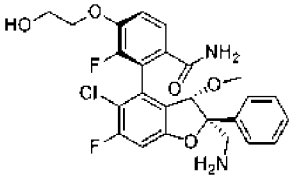
Указанные в заголовке соединения получали аналогично примерам 94a и 94b.

2-((2*S*,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил]амино}метил)-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 100a): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56-7,50 (m, 4H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,33 (t, J=73 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 3,29-3,18 (m, 3H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 4H), 1,09-1,00 (m, 2H), 0,96-0,86 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 595,3 $[M+H]^+$, t_R=0,87 мин.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-({[(1*s*,4*R*)-4-гидроксициклогексил]амино}метил)-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 100b):

^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,56-7,52 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 4H), 7,34 (t, J=72,6 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,25 (d, J=3,3 Гц, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,36-2,31 (m, 1H), 1,45-1,27 (m, 8H). UPLC-MS 1: масса/заряд 594,9 $[M+H]^+$, t_R=0,89 мин.

Пример 101. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид

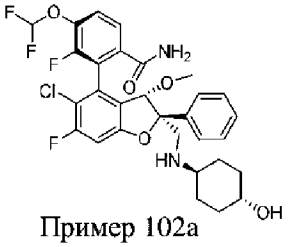


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a и примеру 48 из промежуточных соединений трет-бутил-(((2S,3S)-

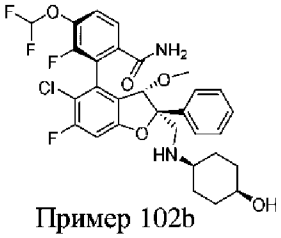
5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XV) и 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрила (N-VI). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ:.7,61 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 4H), 7,13 (s br, 1H), 4,95 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,18 . 4,09 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,58 (d, J=14,1 Гц, 1H), 3,46 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,05 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 505,2 [M+H]+, t_R =0,64.

Диастереоизомеры разделяли после реакции сочетания Сузуки: трет-бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат: UPLC-MS 1: масса/заряд 671,3 [M+H]+, t_R =1,43; трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат: UPLC-MS 1: масса/заряд 671,3 [M+H]+, t_R =1,42.

Пример 102a и пример 102b. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 102a) и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 102b)



Пример 102a



Пример 102b

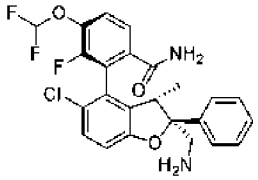
Указанные в заголовке соединения получали аналогично примерам 94a и 94b.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 102a): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,48-7,29 (m, 8H), 7,23 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 4H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,94-0,79 (m, 2H).

UPLC-MS 1: масса/заряд 609,2 $[M+H]^+$, t_R=0,87 мин.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 102b): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,65 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,56 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,48-7,30 (m, 8H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), .4,28-4,24 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,45-1,25 (m, 8H). UPLC-MS 1: масса/заряд 609,2 $[M+H]^+$, t_R=0,89 мин.

Пример 103. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид

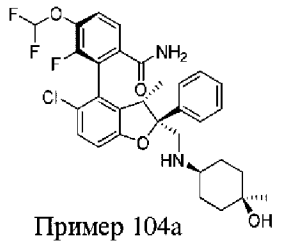


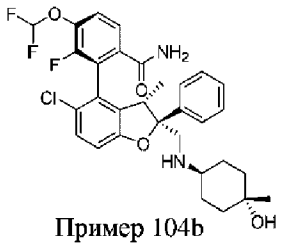
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XI) и 2-бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрила (N-V).

2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 103): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ: 7,80-7,18 (m, 11H), 6,93 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,54-2,51(m, 1H), 1,07 (s br, 1H), 0,92 (d, J=7,2 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 477,2 [M+H]+, t_R =0,78.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 477,2 [M+H]+, t_R =0,69.

Пример 104a и пример 104b. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 104a) и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 104b)


Пример 104a

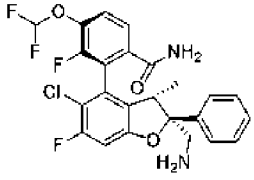

Пример 104b

Указанные в заголовке соединения получали аналогично примерам 27a и 27b из примера 103 и 4-гидрокси-4-метилциклогексанона.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 104a): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 7,84-7,13 (m, 12H), 6,97 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,23-3,05 (m, 2H), 2,17 (br s, 1H), 1,48-1,39 (m, 4H), 1,33-1,10 (m, 4H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,88-0,70 (m, 1 H). UPLC-MS 1: масса/заряд 589,3 [M+H]+, t_R =0,84,

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 104b): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 7,79-7,11 (m, 12H), 6,96 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,09 (s br, 2H), 2,43-2,27 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 2 H), 1,44-1,13 (m, 4H), 1,13-0,93 (m, 8H), 0,91-0,82 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 589,3 [M+H]+, t_R =0,82.

Пример 105. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид



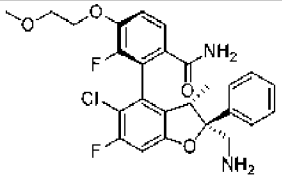
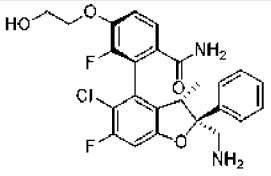
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XVI) и 2-бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрила (N-V).

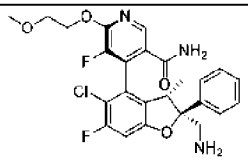
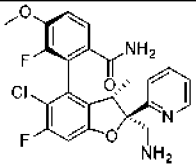
2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид (пример 105): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,88 (s, 1H), 7,60 (dd, J=8,6, 1,1Hz, 1H), 7,52 (t, J=8,1Hz, 1H), 7,48-7,18 (m, 7H), 7,09 (d, J=9,5Hz, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,14-3,00 (m, 2H),

1,09 (s br, 2H), 0,91 (d, J=7,2 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 495,1 $[M+H]^+$, t_R=0,88 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 495,1 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

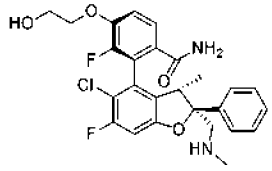
Следующие соединения получали аналогично примеру 105.

Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
106	 2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид; 2-бром-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензонитрил (N-IX), применяемый в реакции сочетания Сузуки	503,2 0,74 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,66 (s br, 1H), 7,57 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,43-7,25 (m, 6H), 7,08 (s br, 1H), 7,04 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 3,65 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 1 proton under water пик, 3,16-2,96 (m, 2H), 1,10 (s br, 2H), 0,90 (d, J=7,1 Гц, 3H)
107	 2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-	489,3 0,64 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,69 (s br, 1H), 7,58 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,44-7,28 (m, 6H), 7,11 (s br, 1H), 7,07 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,96-4,93

	дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; Арилбромид, 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрил (N-VI), применяемый в реакции сочетания Сузуки. Группы Boc и THP были вместе отщеплены на последней стадии.		(m, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 1,11 (s br, 2H), 0,94 (d, J=7,0 Гц, 3H)
108	 4-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинамид; Арилбромид, метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинат (N-XXXII), применяемый в реакции сочетания Сузуки, синтез аналогичен примеру 18	504,3 0,78 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 3H), 7,55-7,42 (m, 6H), 7,22 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,55 -3,40 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,70 (s, 2H), 0,98 (d, J=6,7 Гц, 3H)
109	 2-((2R,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-	460,4 0,70 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,60-8,56 (m, 1H), 7,80 (td, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (s br, 1H), 7,60 (dd, J=8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,1

	4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид; Боронат, трет-бутил-(((2R,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XVIII), и арилбромид, 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрил (N-IV), применяемый в реакции сочетания Сузуки		Гц, 1H), 7,32 (qd, J=4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,29 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,50 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,22 (d, J=1,7 Гц, 2H), 0,92 (d, J=7,3 Гц, 3H)

Пример 110. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид

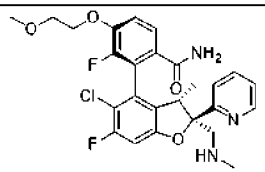


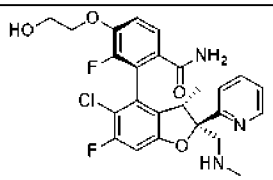
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 48 из промежуточных соединений, трет-бутил-(((2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XVI) и 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрила (N-VI). Во время превращения нитрильной группы в амидную группу в стандартных условиях (пример 5a, стадия 2) группа THP уже была отщеплена до удаления защитной группы Boc.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид (пример 110): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,62 (s br, 1H), 7,58 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45-7,27 (m, 6H), 7,12 (s br, 1H), 7,08 (d=9,4 Гц, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 0,94 (d, J=7 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 503,4 $[M+H]^+$, t_R=0,65 мин.

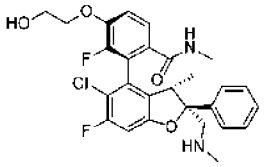
Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 503,4 $[M+H]^+$, t_R=0,59 мин.

Следующие соединения получали аналогично примеру 110.

Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
111	 2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид; Боронат, трет-бутил-(((2R,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XVIII), и арилбромид, 2-бром-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензонитрил (N-IX), применяемый в реакции сочетания Сузуки	518,4 0,73 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,59-8,53 (m, 1H), 7,77 (td, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (s br, 1H), 7,59 (d, J=8,6, Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,12 (s br, 1H), 7,10 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,69 (t, J=4,4 Гц, 2H), 3,53 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 0,95 (d, J=7,2 Гц, 3H)

112	 2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; Боронат, трет-бутил-(((2R,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат (C-XVIII), и арилбромид, 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрил (N-VI), применяемый в реакции сочетания Сузуки	504,3 0,59 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,59-8,55 (m, 1H), 7,77 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,64 (s br, 1H), 7,59 (d, J=8,7, Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 4,95 (t, J=5,1 Гц, 1H), 4,20-4,09 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,53 (q, J=7,5 Гц, 1H), 3,13-3,04 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 0,95 (d, J=7,1 Гц, 3H)

Пример 113. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид



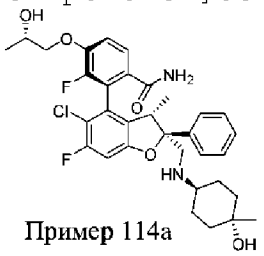
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 51 из промежуточных соединений, трет-бутил-(((2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XVI) и метил-2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (N-XXVII). Диастереоизомеры разделяли

после конечного удаления защитных групп Boc и THP.

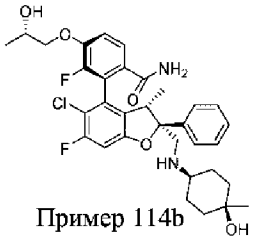
2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример 113): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 8,20-8,12 (m, 1H), 7,50-7,28 (m, 7H), 7,06 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,16-2,94 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,89-0,81 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 517,2 $[M+H]^+$, t_R=0,66 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 517,2 $[M+H]^+$, t_R=0,63 мин.

Пример 114a и пример 114b. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид (пример 114a) и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид (пример 114b)

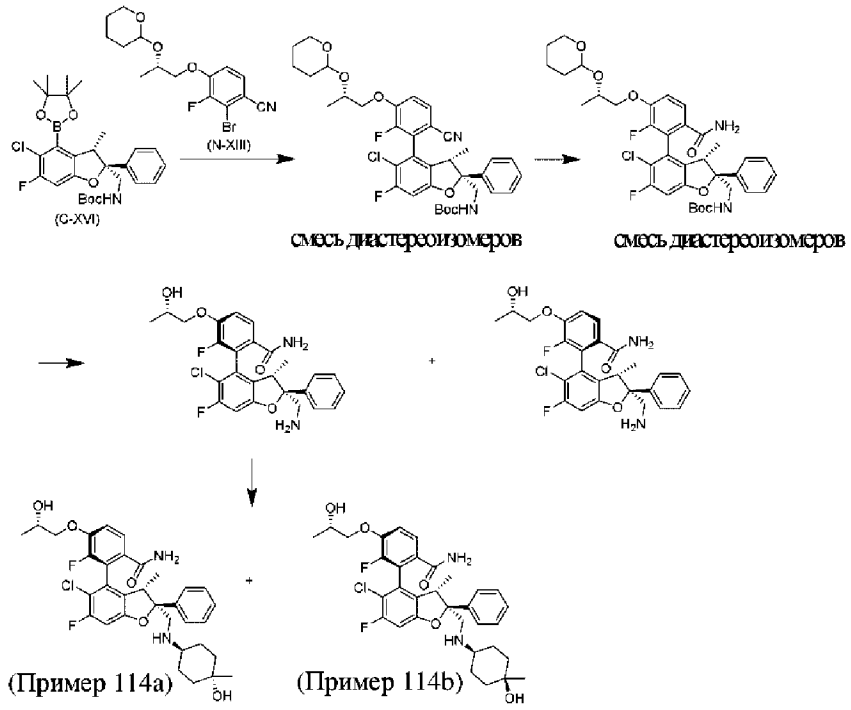


Пример 114a



Пример 114b

Схема реакции для примера 114.



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Смесь трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XVI) (550 мг, 1,06 ммоль), 2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (N-XIII) (399 мг, 1,115 ммоль), N-XantPhos Pd G3 CAS [1602922-03-1] (98 мг, 0,106 ммоль) и K_3PO_4 (376 мг, 3,19 ммоль) суспендировали в толуоле (6 мл) и воде (2 мл) и продували с помощью Ar. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 21 ч. Добавляли EtOAc и насыщ. раствор $NaHCO_3$. Водный слой подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 5% до 50% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (453 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 669,4 $[M+H]^+$, t_R=1,49 и 1,50 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-

((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

К суспензии смеси трет-бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (450 мг, 0,672 ммоль) в EtOH (8 мл) и воде (2 мл) добавляли при к. т. гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород-бис(диметилфосфинито-kP)]платину (II) (58 мг, 0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (437 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 687,4 $[M+H]^+$, t_R=1,34, 1,35, 1,36 и 1,38 мин. (из-за используемой рацемической защитной группы THP 2 пика видны в UPLC для этой смеси указанных в заголовке соединений).

Стадия 3. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид и 2-((2S,3S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид

Смесь трет-бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (434 мг, 0,63 ммоль) растворяли в HCl (4 мл, 4 M в диоксане). Раствор перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч., затем разбавляли с помощью EtOAc и гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$. Водный слой подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-

хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 5% до 50% EtOAc) с получением необходимых соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид (117 мг): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,68 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,36 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,29 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,13-7,03 (m, 2H), 4,93 (d, J=3,8 Гц, 1H), 3,94 (dd, J=24,3, 5,7 Гц, 3H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,12 (d, J=5,5 Гц, 3H), 0,92 (d, J=7,2 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 503,3 $[M+H]^+$, t_R=0,69 мин.

2-((2S,3S,4R)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид (169 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 503,3 $[M+H]^+$, t_R=0,61 мин.

Стадия 4. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-

метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид (пример 114a) и

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид (пример 114b)

К раствору 2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида (115 мг, 0,23 ммоль) в DCM (2,8 мл) добавляли при к. т. 4-гидрокси-4-метилциклогексанон (35 мг, 0,27 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (145 мг, 0,69 ммоль) и уксусную кислоту (0,015 мл). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 45 мин., затем гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, высушивали

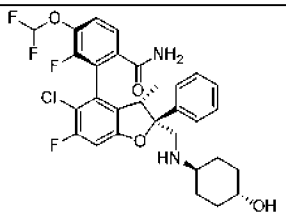
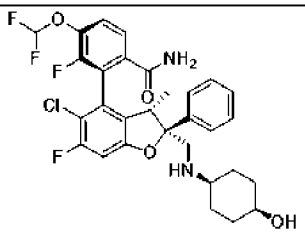
над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хиральной SFC (Chiralpak AD-H 5 мкм 250×30 мм, подвижная фаза: CO_2/[IPA+1%NH_3] 70/30, скорость потока 100 мл/мин.) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных стереоизомеров.

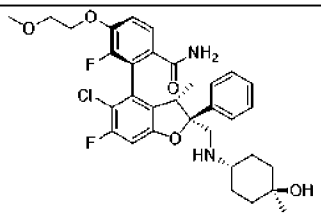
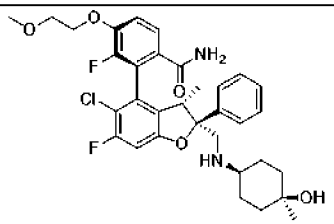
2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид (пример 114a) (44 мг): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61 (s br, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,33 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,08 (s br, 1H), 7,06 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,93 (s br, 1H), 4,05 (s br, 1H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,27 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,07-0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J=7,3 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 615,3 $[M+H]^+$, t_R=0,77 мин. Хиральная SFC (Chiralpak AD-H 250×4,6 мм, 5 мкм, подвижная фаза: CO_2/[IPA+1% изопропиламин] 75:25, скорость потока: 3 мл/мин.): t_R=4,49 мин. Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 114a, связанного со связывающим участком YAP TEAD4.

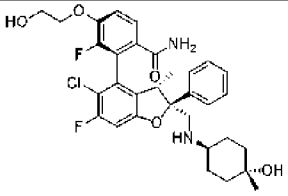
2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид (пример 114b) (23 мг): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,33 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,25 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J=9,5 Гц, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,00-3,89 (m, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,25 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,15 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,10 (d, J=12,6 Гц, 1H), 2,17 (ddd, J=13,6, 8,2, 3,1 Гц, 1H), 1,45-1,38 (m, 4H), 1,24 (td, J=13,3, 6,6 Гц, 2H), 1,20-1,14 (m, 2H), 1,12 (d, J=5,8 Гц, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,1 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 615,4 $[M+H]^+$, t_R=0,75 мин. Хиральная SFC

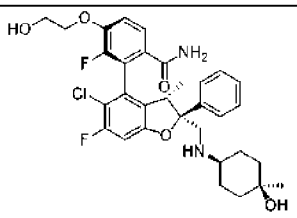
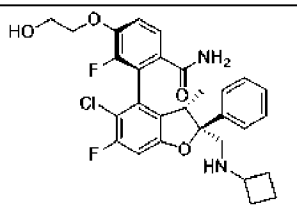
(Chiralpak AD-H 250×4,6 мм, 5 мкм, подвижная фаза: CO_2/[IPA+1% изопропиламин] 75:25, скорость потока: 3 мл/мин.): t_R=7,46 мин.

Следующие соединения получали аналогично примеру 114a и примеру 114b.

Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
115a	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; пример 105, применяемый в восстановительном аминировании	593,3 0,82 (1)	(400 МГц, DMSO-d6) δ (ppm) : 7,80 (s br, 1H), 7,61 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,42-7,23 (m, 7H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,38 (d, J=4,3 Гц, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 4H), 1,11-0,97 (m, 2H), 0,91 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H)
115b	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-	593,3 0,84 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 -7,24 (m, 7H), 7,12 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,20 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,13-

	2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид; образованный на стадии восстановительного аминирования вместе с примером 115a		3,04 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 1,40-1,27 (m, 9H), 0,94 (d, J=7,1 Гц, 3H), 0,86-0,74 (m, 1H)
116a	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид; пример 106, применяемый в восстановительном аминировании	615,50,81 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,62 (s br, 1H), 7,58 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,36-7,24 (4H), 7,09-7,06 (m, 2H), 4,29-4,18 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,09 (s br, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,70-1,46 (m, 2H), 1,40-1,15 (m, 4H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J=7,3 Гц, 3H)
116b	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-	615,50,84 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,62 (s br, 1H), 7,58 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,43-7,28 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,07 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,29 (s, 3H),

	3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид; образованный на стадии восстановительного аминирования вместе с примером 116a		3,26-3,22 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 4H), 1,25-1,15 (m, 5H), 1,03 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,3Hz, 3H)
117a	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; пример 107, применяемый в восстановительном аминировании Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла	601,20,69 (1) 601,22,95 (2)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7,64 (s br, 1H), 7,56 (dd, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,09 (s br, 1H), 7,07 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,93 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,72 (q, J=5,0 Гц, 2H), 3,25 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 2H), 1,07-0,97 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,3 Гц, 3H), 0,87 (s br, 1H).

	примера 117a, связанного со связывающим участком YAP TEAD4.		
117b	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; образованный на стадии восстановительного аминирования вместе с примером 117a	601,50,71 (1) 601,33,13 (2)	(600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (s br, 1H), 7,57 (dd, J=8,6 Гц, 0,9 Гц, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,08 (s br, 1H), 7,07 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,93 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,72 (q, J=5,0 Гц, 2H), 3,24 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 4H), 1,27-1,11 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,3 Гц, 3H), 0,85 (s br, 1H)
118	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-((циклобутиламино)метил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-	543,40,71 (1)	(400 МГц, MeOD) δ (ppm) : 7,61 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,49-7,22 (m, 6H), 6,92 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 2H),

	2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; получен по аналогии с примером 96 и примером 107		3,42-3,36 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,01 (d, J=7,2 Гц, 3H)

Примеры, такие как показанные в таблице выше, также могут быть получены альтернативным путем синтеза, как пояснено для примера 114a ниже.

Альтернативный синтез для примера 114a. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид

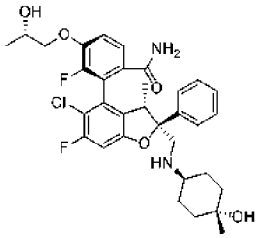
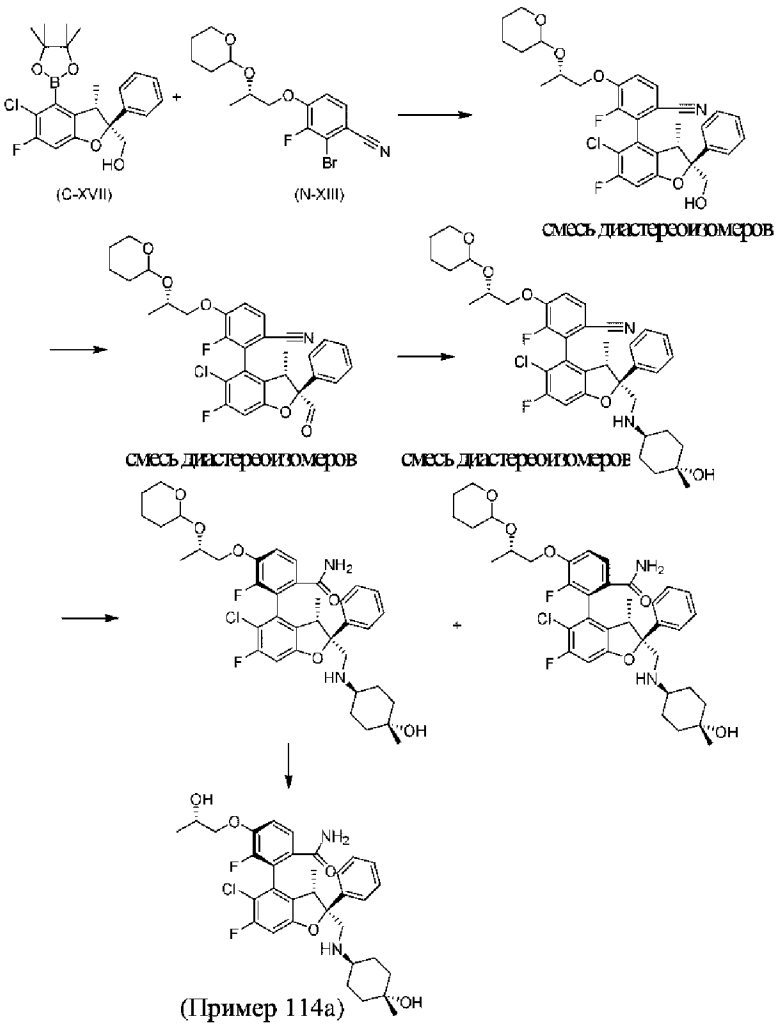


Схема реакции альтернативного синтеза примера 114a



Стадия 1. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил

Раствор ((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XVII) (15,53 г, 35,2 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (N-XIII) (13,88 г, 38,8 ммоль), K_3PO_4 (22,44 г, 106 ммоль) и N-XantPhos Pd G3 (Aldrich № по кат. 794228) (1,623 г, 1,762 ммоль) в толуоле (80 мл) и воде (40 мл) при нагревании с обратным холодильником и перемешивание при 105°C продолжали в течение 3 ч. Добавляли EtOAc и воду и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и

концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/геп., градиент: от 0% до 80% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (10,41 г). UPLC-MS 1: продукт, неспособный к ионизации; t_R=1,27 мин., 1,28 мин. и 1,30 мин.

Стадия 2. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил

При -78°C к перемешиваемому раствору оксалилхлорида (3,57 мл, 40,8 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли раствор DMSO (5,80 мл, 82 ммоль) в DCM (40 мл) и перемешивание при -78°C продолжали в течение 15 мин. Затем добавляли раствор смеси 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (14,55 г, 25,5 ммоль) в DCM (20 мл). Через 15 мин. добавляли TEA (17,79 мл, 128 ммоль) и реакционной смеси обеспечивали нагревание до 0°C в течение периода 30 мин. Добавляли DCM и воду и органическую фазу отделяли. Органическую фазу экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (14,50 г), которую применяли без дополнительной очистки на следующей стадии. UPLC-MS 1: масса/заряд 567,3 $[M+H]^+$. t_R=1,38 мин. и 1,39 мин.

Стадия 3. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил

При к. т. к перемешиваемому раствору смеси 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-

ил)окси)пропокси)бензонитрила и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (14,50 г, 25,5 ммоль) и транс-4-амино-1-метилциклогексанола (3,30 г, 25,5 ммоль) в DCE (100 мл) добавляли уксусную кислоту (2,192 мл, 38,3 ммоль) и перемешивание при 80°C продолжали в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,82 г, 51,1 ммоль) при 60°C и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение еще 15 мин. Для обработки добавляли DCM, затем насыщ. раствор $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 6% MeOH) с получением смеси указанных в заголовке соединений (10,34 г). UPLC MS 1: масса/заряд 681,3 $[M+H]^+$; t_R=1,13 мин., 1,15 мин. и 1,18 мин. (более 2 пиков в UPLC из-за рацемической защитной группы THP).

Стадия 4. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензамид и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензамид

К перемешиваемому раствору смеси 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (10,34 г, 15,17 ммоль) в EtOH (70 мл) и воде (30 мл) добавляли гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород-бис(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (0,5 г, 1,165 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Добавляли EtOAc и воду и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Оставшийся остаток растворяли в MeOH и

пропускали через картридж с PL-тиоловой смолой MP (Agilent, StratoSpheres SPE) для удаления следовых количеств металлов. Концентрирование обеспечивало получение неочищенного продукта, который очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент: от 0% до 12% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

Для каждого разделенного диастереоизомера в UPLC видны 2 пика из-за рацемической защитной группы THP.

2-((2S,3S,4R)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензамид (5,53 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 699,3 $[M+H]^+$, t_R=0,92 мин. и 0,95 мин.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензамид (4,26 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 699,3 $[M+H]^+$, t_R=1,02 мин. и 1,04 мин.

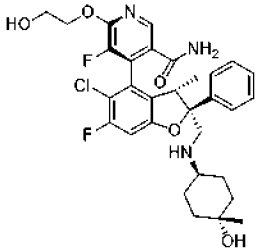
Стадия 5. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-

метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид (пример 114a)

К 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензамиду (4,26 г, 6,09 ммоль) добавляли HCl (50 мл, 4 M в диоксане) при к. т. и перемешивание при к. т. продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент: от 0% до 13% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением указанного в заголовке соединения (3,26 г). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61 (s br, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H),

7,33 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,08 (s br, 1H), 7,06 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,93 (s br, 1H), 4,05 (s br, 1H), 3,99-3,94 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,27 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3H), 1,07-0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J=7,3 Гц, 3H). UPLC MS 1: масса/заряд 615,3 $[M+H]^+$; t_R=0,77 мин. UPLC-MS 2: масса/заряд 615,3 $[M+H]^+$; t_R=3,33 мин.

Пример 119. 4-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамид

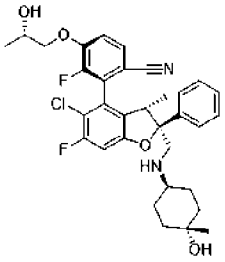


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 114a (альтернативный синтез) из промежуточных соединений ((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XVII) и 5-фтор-4-йод-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинонитрила (N-XII). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,38-7,22 (m, 4H), 7,17-7,09 (m, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,51-4,34 (m, 2H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,29 (d, J=34,8 Гц, 9H), 1,08-0,74 (m, 5H). UPLC-MS 1: масса/заряд 602,2 $[M+H]^+$, t_R=0,71 мин.

Диастереоизомеры разделяли до конечного удаления защитной группы Boc и THP. 4-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 686,5 $[M+H]^+$, t_R=0,90 мин.; 4-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 686,8 $[M+H]^+$, t_R=0,84 мин.

Пример 120. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-

метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензонитрил или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2S)-2-гидроксипропокси]бензонитрил



К раствору смеси 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (продукт стадии 3 альтернативного синтеза примера 114a) (105 мг, 0,15 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридина (77 мг, 0,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и при 60°C в течение 2 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC и диастереоизомеры разделяли.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензонитрил или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2S)-2-гидроксипропокси]бензонитрил (пример 120, 26 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,87 (dd, J=8,8, 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,42 (m, 3 H), 7,38-7,25 (m, 4H), 5,00 (d, J=4,7 Гц, 1H), 4,06-4,02 (m, 3H), .4,02-3,95 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,12 (s br, 2H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H), 1,26-1,25 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,07-1,00 (m, 2H), 1,01-0,97 (m, 6H). UPLC-MS 1: масса/заряд 597,5 $[M+H]^+$, t_R=0,83 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензонитрил: UPLC-MS 1: масса/заряд 597,6 $[M+H]^+$, t_R=0,80 мин.

Пример 121. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилбензамид

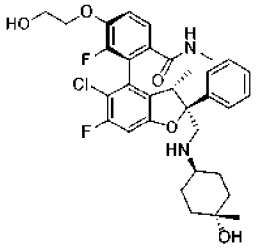
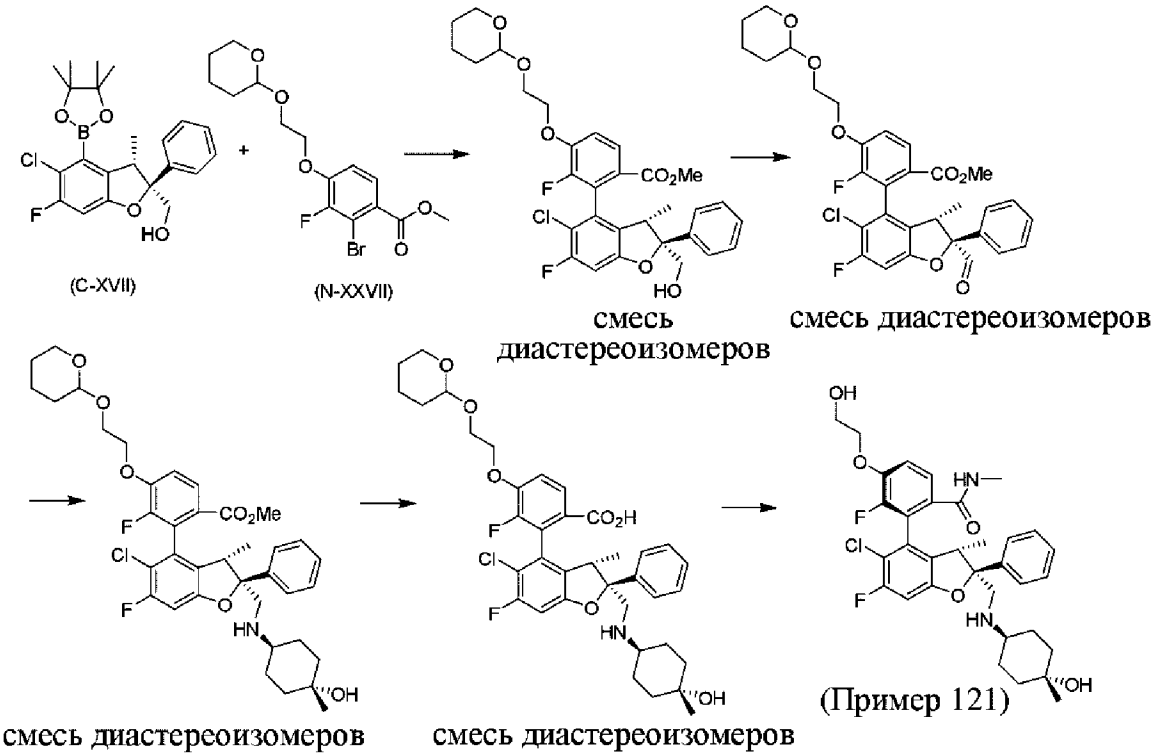


Схема реакции для примера 121



Стадия 1. Метил-2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат и метил-2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-

ил)окси)этокси)бензоат

Суспензию ((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XVII) (1 г, 2,388 ммоль), метил-2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (N-XXVII) (1,081 г, 2,87 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,109 г, 0,119 ммоль), 4,6-бис(дифенилфосфино)-10H-феноксазина (0,132 г, 0,239 ммоль) и K_3PO_4 (1,521 г, 7,17 ммоль) в толуоле (15 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере Ar. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (206 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 606,3 $[M+17]^+$, t_R=1,26 мин.

Стадия 2. Метил-2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат и метил-2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат

При -78°C к раствору оксалилхлорида (0,034 мл, 0,383 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли DMSO (0,054 мл, 0,77 ммоль). Через 30 мин. при -78°C добавляли раствор смеси метил-2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата и метил-2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(гидроксиметил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (205 г, 0,35 ммоль) в DCM (2 мл), а также TEA (0,24 мл, 1,740 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления солевого раствора, затем экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (200 мг) в виде коричневатого порошка. UPLC-MS 1: t_R=1,28 мин.

Стадия 3. Метил-2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-

ил)окси)этокси)бензоат и метил-2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоат

При к. т. к перемешиваемому раствору смеси метил-2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата, и метил-2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (202 мг, 0,34 ммоль) и транс-4-амино-1-метилциклогексанола (0,89 г, 0,69 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли уксусную кислоту (0,020 мл, 0,344 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (219 мг, 1,032 ммоль) и перемешивание при 80°C продолжали в течение 30 мин. Добавляли DCM и насыщ. раствор $NaHCO_3$ и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (135 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 700,4 $[M+H]^+$, t_R=1,03 мин.

Стадия 4. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойная кислота и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойная кислота

При к. т. к раствору смеси метил-2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата и метил-2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (130 мг, 0,186 ммоль) в диоксане/воде (1:1, 4 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (13,34 мг, 0,557 ммоль). Чистый раствор перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления 1 н. HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли,

высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (87 мг) в соотношении 12:1 (во время обработки группа THP частично была уделена). UPLC-MS 1: масса/заряд 686,5 $[M+H]^+$, t_R=0,90 и 0,94 мин.

Стадия 5. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилбензамид (пример 121)

К перемешиваемому раствору смеси 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойной кислоты и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойной кислоты (87 мг, 0,127 ммоль), DIPEA (0,221 мл, 1,27 ммоль) и метиламина гидрохлорида (42,8 мг, 0,63 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HATU (72 мг, 0,190 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Затем остаток растворяли в диоксане (2 мл), добавляли HCl (0,158 мл, 0,634 ммоль, 4 М в диоксане) и прозрачный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM, MeOH, градиент от 0% до 10% MeOH) и затем посредством препаративной HPLC (Waters Sunfire C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+ 0,1% TFA, B:ACN, градиент: от 5% до 100% B за 20 мин., удерживание в течение 1 мин., поток 40 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг) в виде бесцветного порошка (другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид не выделяли). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,07 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,93 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,17-4,06 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,72 (q, J=4,9 Гц, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 2H), 2,62 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H), 1,27-1,12 (m, 2H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J=7,1 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 615,4 $[M+H]^+$, t_R=0,71 мин.

Пример 122. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид или (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]-*N*-метилбензамид

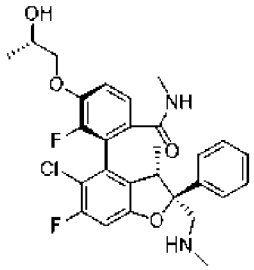
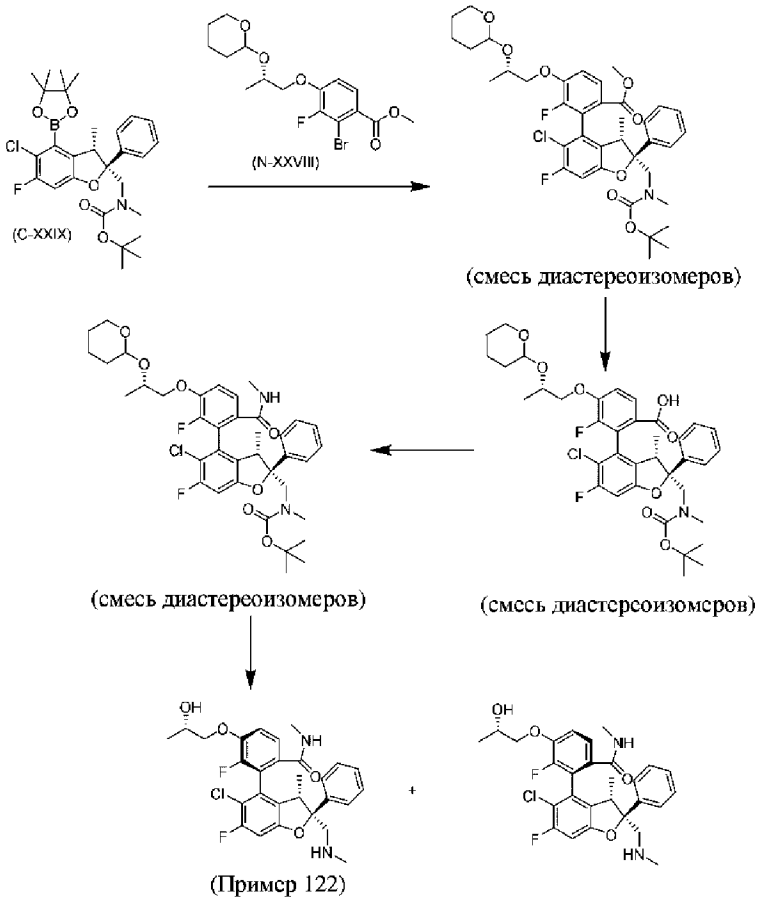


Схема реакции для примера 122



Стадия 1. Метил-2-((2S,3S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензоат и метил-2-((2S,3S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензоат

К перемешиваемому раствору метил-2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензоата (N-XXVIII) (4,90 г, 12,5 ммоль), N-XantPhos (0,576 г, 1,04 ммоль), Pd_2dba_3 (0,478 г, 0,52 ммоль) и K_3PO_4 (6,65 г, 31,3 ммоль) в толуоле (30 мл) и воде (10 мл) добавляли раствор трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXIX) (5,55 г, 10,4 ммоль) в толуоле (20 мл) при 100°C и перемешивание при 100°C продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и воде, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный

продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,7 г) в виде желтой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 616,6 $[M+H-BOC]^+$, t_R =1,59 мин.

Стадия 2. 2-((2S,3S,4S)-2-(((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензойная кислота и 2-((2S,3S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензойная кислота

При к. т. к перемешиваемому раствору смеси метил-2-((2S,3S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензоата и метил-2-((2S,3S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензоата (1,7 г, 2,11 ммоль) в THF (12 мл) и MeOH (12 мл) добавляли гидроксид натрия (10,6 мл, 21,2 ммоль, 2 н в воде). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем при 45°C в течение 16 ч. THF и MeOH выпаривали. Полученную в результате водную фазу подкисляли с помощью 2 н. HCl до pH 3 и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке продуктов (1,67 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 602,6 $[M+H-BOC]^+$, t_R=1,44 мин., 1,45 мин., 1,46 мин. и 1,47 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

При к. т. к перемешиваемой суспензии смеси 2-((2S,3S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензойной кислоты и 2-((2S,3S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-

хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензойной кислоты (1,6 г, 2,28 ммоль), метиламина гидрохлорида (0,769 г, 11,4 ммоль) и TBTU (1,097 г, 3,42 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли DIPEA (1,592 мл, 9,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc и воде, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,62 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 715,7 $[M+H]^+$, t_R =1,45 мин., 1,46 мин. и 1,48 мин.

Стадия 4. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид или (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]-*N*-метилбензамид (пример 122)

К смеси трет-бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (1,62 г, 1,42 ммоль) добавляли HCl (30 мл, 120 ммоль, 4 н. в диоксане) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли в DCM и добавляли к насыщ. раствору $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, (7 н. аммиак в MeOH)/DCM, градиент от 0% до 12% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением бесцветной пены, которую дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+7,3 мМ NH_4OH, элюент B: ACN, градиент: 15% B за 4 мин., затем от 15 до 45% B за 40 мин., удерживание в течение 3 мин., скорость потока 40 мл/мин.). Лиофилизация фракций продукта

обеспечивала получение разделенных диастереоизомеров в виде бесцветных порошков.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид или

(2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]-*N*-метилбензамид (пример 122) (604 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,16 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,38-7,23 (m, 4H), 7,06 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,93 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,00-3,88 (m, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,14-2,95 (m, 2H), 2,63 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,12 (d, J=5,4 Гц, 3H), 0,93 (d, J=7,2 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 531,4 $[M+H]^+$, t_R=0,72 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид (60 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 531,5 $[M+H]^+$, t_R=0,67 мин.

Пример 123. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид

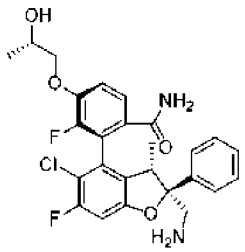
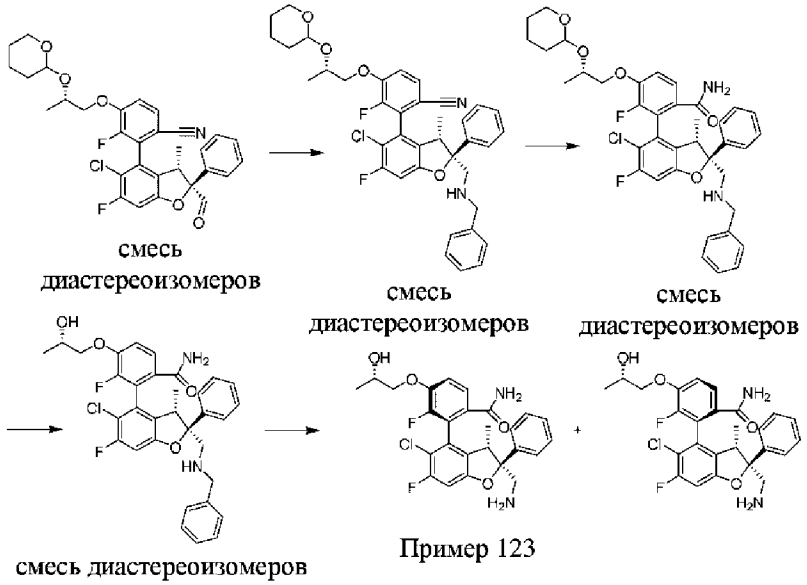


Схема реакции для примера 123



Стадия 1. 2-((2S,3S,4S)-2-((Бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил и 2-((2S,3S,4R)-2-((бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил

К перемешиваемому раствору смеси 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила и 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-формил-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (продукт со стадии 1 в альтернативном синтезе примера 114a) (200 мг, 0,35 ммоль) и бензиламина (113 мг, 1,06 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,030 мл, 0,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. После охлаждения до к. т. добавляли триацетоксиборгидрид натрия (149 мг, 0,70 ммоль) и перемешивание при 80°C продолжали в течение 2 ч. Добавляли DCM, затем насыщ. раствор $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 0% до 50% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (178 мг). UPLC MS 1: масса/заряд 659,3 $[M+H]^+$, t_R=1,21 мин. и 1,23 мин.

Стадия 2. 2-((2S,3S,4S)-2-((Бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензамид и 2-((2S,3S,4R)-2-((бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензамид

К перемешиваемому раствору смеси 2-((2S,3S,4S)-2-((бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрил и 2-((2S,3S,4R)-2-((бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (178 мг, 0,21 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (1 мл) добавляли гидридо(диметилфосфиновая кислота-

kP)[водород-бис(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (17,62 мг, 0,041 ммоль) и реагирующие вещества перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Добавляли EtOAc и воду. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/геп., градиент: от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (130 мг). UPLC MS 1: масса/заряд 677,3 $[M+H]^+$, t_R=1,00 мин., 1,02 мин., 1,03 мин. и 1,05 мин. (каждый диастереоизомер распадается на 2 пика в UPLC из-за рацемической группы THP).

Стадия 3. 2-((2S,3S,4S)-2-((Бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид и 2-((2S,3S,4R)-2-((бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид

При 0°C к смеси 2-((2S,3S,4S)-2-((бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензамид и 2-((2S,3S,4R)-2-((бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензамид (130 мг, 0,15 ммоль) добавляли HCl (4 мл, 16,0 ммоль, 4 M в диоксане) и перемешивание при 0°C продолжали в течение 15 мин. Добавляли DCM, затем насыщ. раствор $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент: от 0% до 8% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением смеси указанных в заголовке соединений (90 мг). UPLC MS 1: масса/заряд 593,2 $[M+H]^+$, t_R=0,76 мин. и 0,80 мин.

Стадия 4. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид (пример 123)

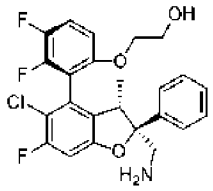
При к. т. к перемешиваемому раствору смеси 2-((2S,3S,4S)-2-((бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида и 2-((2S,3S,4R)-2-

((бензиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида (90 мг, 0,14 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (10 мг, 0,094 ммоль, 10 вес. %) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 2,5 ч. при к. т. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/(7 н. аммиак в MeOH), градиент: от 0% до 12% (7 н. аммиак в MeOH)) с последующей препаративной HPLC (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+ 7,3 мМ NH_4OH, B:ACN, градиент: от 10% до 50% B за 20 мин, удерживание в течение 1 мин., скорость потока 40 мл/мин.). Ацетонитрил из фракций, содержащих продукт, выпаривали и полученную в результате водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением разделенных диастереоизомеров.

2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид (пример 123) (10 мг): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,95 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,04-3,82 (m, 3H), 3,28 (q, J=7,3 Гц, 1H), 3,15-3,02 (m, 2H), 1,38-1,01 (m, 5H), 0,91 (d, J=7,2 Гц, 3H). UPLC MS 1: масса/заряд 503,1 $[M+H]^+$; t_R=0,68 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид: UPLC MS 1: масса/заряд 503,1 $[M+H]^+$, t_R=0,59 мин.

Пример 124. 2-(2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторфенокси)этан-1-ол



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-4-(2,3-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-4-(2,3-дифтор-6-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамат

Смесь трет-бутил-(((2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XVI) (300 мг, 0,58 ммоль), 2-(2-бром-3,4-дифторфенокси)этанола (N-II) (161 мг, 0,64 ммоль), $Pd(dbpf)Cl_2$ (76 мг, 0,12 ммоль) и K_3PO_4 (369 мг, 1,74 ммоль) в диоксане (4,3 мл) и H_2O (1,4 мл) перемешивали в атмосфере Ar при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды, органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 70% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (112 мг).

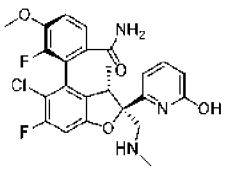
Стадия 2. 2-(2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторфенокси)этан-1-ол

Указанное в заголовке соединение (6,5 мг) получали с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 22, стадии 5, и диастереоизомеры разделяли посредством препаративной HPLC (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+7,3 мМ NH_4OH, B: ACN, градиент: 10% за 4 мин, затем от 10 до 60% B за 20 мин, удерживание в течение 3 мин., скорость потока 40 мл/мин.).

2-(2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторфенокси)этан-1-ол (пример 124) (112 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,50-7,30 (m, 6H), 7,21 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,03 (td, J=8,6, 3,6 Гц, 1H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 3H), 2 protons hidden under H_2O пик, 0,98 (d, J=7,2 Гц, 3H). UPLC MS 1: масса/заряд 464,3 $[M+H]^+$; t_R=0,89 мин.

Другой диастереоизомер, 2-(2-((2S,3S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторфенокси)этан-1-ол: UPLC MS 1: масса/заряд 464,3 $[M+H]^+$; t_R=0,80 мин.

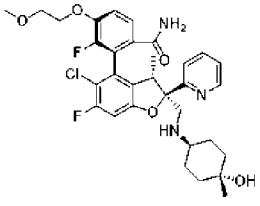
Пример 125. 2-((2R,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(6-гидроксипиридин-2-ил)-3-метил-2-((метиламино)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично альтернативному синтезу примера 114a из промежуточных соединений: ((2S,3S)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанола (C-XIX) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV). Восстановительное аминирование промежуточного альдегида с гидрохлоридом метиламина проводили, как описано для примера 122, и метиламин поддерживали незащищенным. Бензильную защитную группу отщепляли на последней стадии. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,72 (s br, 1H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (s br, 1H), 7,29 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,35-6,00 (br, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,99 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 0,87 (d, J=6,7 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 490,1 $[M+H]^+$, t_R=0,63 мин.

Диастереоизомеры разделяли до удаления защитной бензильной группы. 2-((2R,3S,4S)-2-(6-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 580,4 $[M+H]^+$, t_R=0,94 мин; 2-((2R,3S,4R)-2-(6-(бензилокси)пиридин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 580,2 $[M+H]^+$, t_R=0,83 мин.

Пример 126. 2-((2R,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид



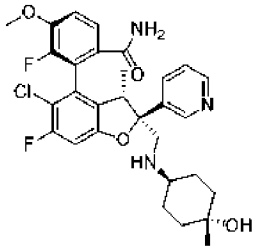
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из (транс)-4-(((2R,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)-1-метилциклогексан-1-ола (C-XX) и 2-бром-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензонитрила (N-IX) посредством реакции сочетания Сузуки с последующим гидролизом

нитрила до соответствующего амида и разделением диастереоизомеров.

2-((2R,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид (пример 126): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,55-8,53 (m, 1H), 7,75 (td, J=7,7, 1,8Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,19-6,99 (m, 2H), 4,31-4,16 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,53 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,69-0,82 (m, 15H). UPLC-MS 1: масса/заряд 616,3 $[M+H]^+$, t_R=0,72 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2R,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 616,3 $[M+H]^+$, t_R=0,68 мин.

Пример 127. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



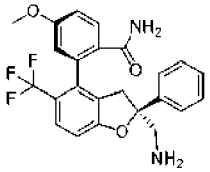
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из (транс)-4-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)-1-метилциклогексан-1-ола (C-XXI) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV) посредством реакции сочетания Сузуки с последующим гидролизом нитрила до соответствующего амида и разделения диастереоизомеров.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 127): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,62 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,45 (dd, J=4,7, 1,3 Гц, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,72 (s br, 1H), 7,60 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,34 (dd, J=7,8, 4,9 Гц, 1H), 7,28 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,10 (s br, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,23 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,31-2,25 (m, 1H), 1,64-1,59 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 1H), 1,28-

1,22 (m, 1H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,09-0,97 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (d, J=7,1 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 572,2 $[M+H]^+$, t_R=0,68 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 572,2 $[M+H]^+$, t_R=0,67 мин.

Пример 128. 2-((2S,4R)-2-(Аминометил)-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-метоксибензамид

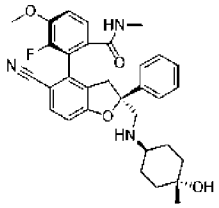


Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a, исходя из трет-бутил-(S)-((2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XXII) и 2-бром-4-метоксибензонитрила.

2-((2S,4R)-2-(Аминометил)-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-метоксибензамид (пример 128): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,64 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,43 (s br, 1H), 7,39-7,29 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,58 (d, J=2,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,31 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,91-2,79 (m, 3H), 1,36 (s br, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 443,2 $[M+H]^+$, t_R=0,89 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 443,2 [M+H]+, t_R =0,69.

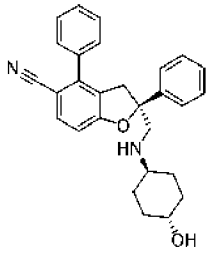
Пример 129. 2-((2S,4R)-5-Циано-2-((((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 121 из (S)-2-(гидроксиметил)-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрила (C-XXIII) и метил-2-бром-3-фтор-4-метоксибензоата (N-XXVI). UPLC-MS

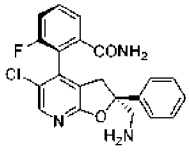
1: масса/заряд 544,4 $[M+H]^+$, t_R=0,77 мин. Согласно UPLC-MS другой диастереоизомер не был образован.

Пример 130. (S)-2-(((транс)-4-Гидроксициклогексил)амино)метил)-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрил



К перемешиваемому раствору (S)-4-бром-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрила (C-XXIV) (120 мг, 0,281 ммоль), фенилбороновой кислоты (51,4 мг, 0,421 ммоль) и K_3PO_4 (238 мг, 1,123 ммоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (1,3 мл) добавляли аддукт $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (22,9 мг, 0,028 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщ. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (103 мг) в виде бесцветной пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,75 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,57-7,39 (m, 7H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,40 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,73 (d, J=16,1 Гц, 1H), 3,17-2,87 (m, 3H), 2,65-2,43 (m, 1H), 2,29-2,14 (m, 1H), 1,83-1,58 (m, 4H), 1,12-0,84 (m, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 425,3 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

Пример 131. 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-фторбензамид



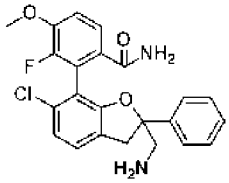
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений: трет-бутил-(S)-((4-бром-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамата (C-XXV) и 3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила. В реакции сочетания Сузуки применяли SPhos-Pd-G2. Рацемические диастереоизомеры разделяли после гидролиза

нитрила до амида посредством SFC (Reprospher PEI 250×30 мм, 5 мкм, CO_2/MeOH от 15% до 25% за 10 мин., скорость потока: 30 мл/мин.): трет-бутил-(((2S,4S)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат: UPLC-MS 1 *масса/заряд* 498,4 $[M+H]^+$, t_R=1,09 мин, и трет-бутил-(((2S,4R)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат: UPLC-MS 1 *масса/заряд* 498,4 $[M+H]^+$, t_R=1,03 мин.

трет-Бутил-(((2S,4S)-4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)карбамат подвергали удалению защитной группы Boc с получением указанного в заголовке соединения.

2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-фторбензамид (пример 131): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67-7,26 (m, 9H), 3,58 (d, *J*=16,8 Гц, 1H), 2,98 (d, *J*=16,8 Гц, 1H), 2,93 (s, 2H). UPLC-MS 1 *масса/заряд* 398,3 $[M+H]^+$, t_R=0,68 мин.

Пример 132. 2-(2-(Аминометил)-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений: трет-бутил-((6-хлор-2-фенил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)карбамата (C-XXVI) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV).

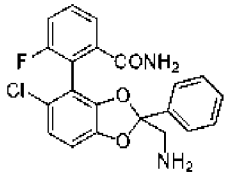
После конечного удаления защитной группы Boc рацемические диастереоизомеры сначала разделяли посредством препаративной HPLC (SunFire RP18 30×100 мм, растворитель: ACN/вода): рацемический диастереоизомер 1: UPLC-MS 1: t_R=0,81 мин., рацемический диастереоизомер 2: UPLC-MS 1: t_R=0,63 мин. Рацемический диастереоизомер 1 подвергали хиральной HPLC (Chiralpak AS-H 250×20 мм, 5 мкм, гептан/EtOH 6:4+0,1% DEA, скорость потока: 10 мл/мин.) с получением обоих энантиомеров с энантиомерным избытком >97%.

2-(2-(Аминометил)-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид с неизвестной абсолютной конфигурацией (пример 132): хиральная HPLC (Chiralpak AS-H 250×4,6 мм, 5 мкм, гептан/EtOH 6:4+0,1% DEA, скорость потока: 1 мл/мин.),

t_R=8,11 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63 (s br, 1H), 7,47 (dd, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,36-7,17 (m, 7H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,92 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79 (d, J=16,0 Гц, 1H), 3,19 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,96-2,78 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 434,2 $[M+H]^+$, t_R=0,68 мин.

Другой энантиомер, 2-(2-(аминометил)-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид с неизвестной абсолютной конфигурацией: хиральная HPLC (Chiralpak AS-H 250×4,6 мм, 5 мкм, гептан/EtOH 6:4+0,1% DEA, скорость потока: 1 мл/мин.), t_R=14,17 мин.

Пример 133. 2-(2-(Аминометил)-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-фторбензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений: трет-бутил-((4-бром-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол2-ил)метил)карбамата (C-XXVII) и 3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила. В реакции сочетания Сузуки применяли SPhos-Pd-G2. Рацемические диастереоизомеры трет-бутил-((5-хлор-4-(2-циано-6-фторфенил)-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)метил)карбамата разделяли после реакции сочетания Сузуки посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc; градиент от 0% до 30% EtOAc). Рацемический диастереоизомер 1: ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,97-7,72 (m, 3H), 7,59-7,34 (m, 4H), 7,23-7,03 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,25 (s, 9H). UPLC-MS 1: масса/заряд 481,3 $[M+H]^+$, t_R=1,29 мин. Racemic diastereoisomer 2: ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,96-7,71 (m, 3H), 7,57-7,37 (m, 4H), 7,13 (td, J=17,4, 7,4 Гц, 3H), 3,65 (qd, J=15,1, 6,5 Гц, 2H), 1,27 (s, 9H). UPLC-MS 1: масса/заряд 481,3 $[M+H]^+$, t_R=1,34 мин. Рацемический диастереоизомер 2 преобразовывали в соответствующий амид и энантиомеры трет-бутил-((4-(2-карбамоил-6-фторфенил)-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-2-ил)метил)карбамата разделяли посредством хиральной HPLC (Chiralcel OD-H 250×20 мм, 5 мкм, гептан/EtOH/MeOH 90:5:5, скорость потока: 10 мл/мин.).

Энантиомер 1: хиральная HPLC (Chiralcel OD-3 100×2 мм, 3 мкм, гептан/EtOH/MeOH 85:7,5:7,5, скорость потока: 0,42 мл/мин.), t_R=2,37 мин.

Энантиомер 2: хиральная HPLC (Chiralcel OD-3 100×2 мм, 3 мкм, гептан/EtOH/MeOH 85:7,5:7,5, скорость потока: 0,42 мл/мин.), t_R=4,67 мин.

Энантиомер 1 подвергали удалению защитной группы Boc с получением указанного в заголовке соединения с неизвестной абсолютной конфигурацией. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,65-7,36 (m, 9H), 6,94 (qd, *J*=8,4, 1,8 Гц, 2H), 3,17-3,00 (m, 2H). UPLC-MS *масса/заряд* 399,3 $[M+H]^+$, t_R=0,76 мин. Chiral HPLC: (CHIRALPAK IA; heptane/DCM/EtOH 65:30:5, flow: 1 мл/minute) t_R=11,2 min, >99% ee.

Пример 134. 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-ил)-3-фторбензамид

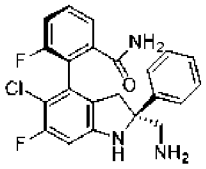
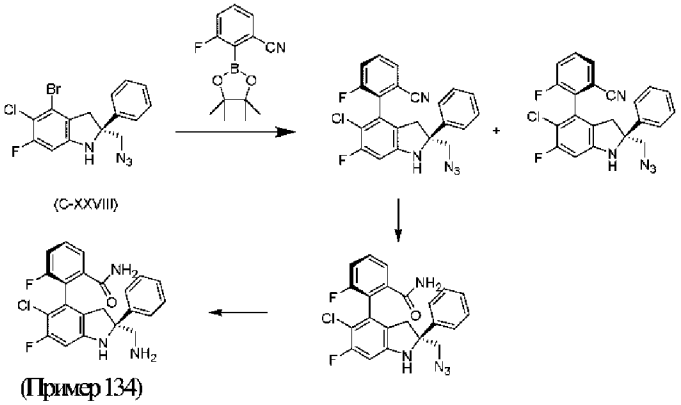


Схема реакции для примера 134



Стадия 1. 2-((2S,4S)-2-(Азидометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-ил)-3-фторбензонитрил и 2-((2S,4R)-2-(азидометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-ил)-3-фторбензонитрил

Смесь (S)-2-(азидометил)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолина (C-XXVIII) (645 мг, 1,69 ммоль), 3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (CAS 62741-47-5) (590 мг, 2,388 ммоль), K_3PO_4 (3,4 мл, 5,10 ммоль, 1,5 М в воде) и катализатора SPhos Pd G2 (140 мг, 0,194 ммоль), суспендированного в THF (10 мл), продували с помощью Ar, затем перемешивали в течение 6 ч. при 90°C. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Водный слой подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Органические слои промывали водой и солевым раствором, объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния,

гептан/EtOAC от 5% до 22% EtOAc) с получением разделенных диастереоизомеров.

2-((2S,4S)-2-(Азидометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-ил)-3-фторбензонитрил (156 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 422,1/424,2 $[M+H]^+$, t_R=1,27 мин.

2-((2S,4R)-2-(Азидометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-ил)-3-фторбензонитрил (217 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 422,2/424,1 $[M+H]^+$, t_R=1,25 мин.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-2-(Азидометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-ил)-3-фторбензамид

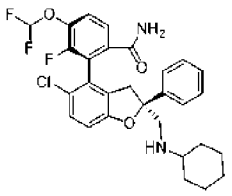
Указанное в заголовке соединение (105 мг) получали из 2-((2S,4S)-2-(азидометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-ил)-3-фторбензонитрила (150 мг, 0,36 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 2. UPLC-MS 1: масса/заряд 440,1/442,1 $[M+H]^+$, t_R=1,11 мин.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-ил)-3-фторбензамид (пример 134)

К перемешиваемому раствору 2-((2S,4S)-2-(азидометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-ил)-3-фторбензамида (100 мг, 0,227 ммоль) в THF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли триметилфосфин (0,4 мл, 0,364 ммоль, 1 M в THF), затем воду (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Добавляли 5% раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу дважды промывали солевым раствором. Водные слои подвергали обратной экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 20% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 414,2/416,2 $[M+H]^+$, t_R=0,77 мин. ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,51-7,45 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,59 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,25 (br s, 1H), 5,84 (br s, 1H), 5,61 (br s, 1H), 3,12 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,90 (dd, J=16,2, 1,9 Гц, 1H). Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 134, связанного со связывающим участком YAP TEAD4.

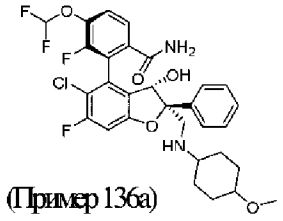
Следующие примеры получали аналогично предыдущим примерам.

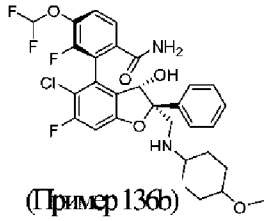
Пример 135. 2-((2S,4S)-5-Хлор-2-((циклогексиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид



UPLC-MS 1: масса/заряд 545,2 $[M+H]^+$, t_R=1,03 мин.

Пример 136a и пример 136b. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((((цис)-4-метоксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид и 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((((транс)-4-метоксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид



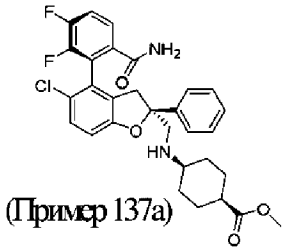


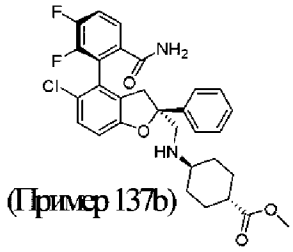
Примеры 136a и 136b имеют цис- и транс-конфигурацию при циклогексильном кольце соответственно. Абсолютная стереохимия при циклогексильном кольце для соответствующих примеров не была определена.

Пример 136a: UPLC-MS 1: масса/заряд 609,2 $[M+H]^+$, t_R=0,94 мин.

Пример 136b: UPLC-MS 1: масса/заряд 609,2 $[M+H]^+$, t_R=0,96 мин.

Пример 137a и пример 137b. Метил-(цис)-4-((((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2,3-дифторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-карбоксилат (пример 137a) и метил-(транс)-4-((((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2,3-дифторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-карбоксилат (пример 137b)



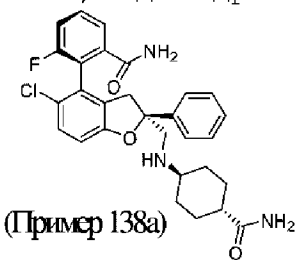


Пример 137a: UPLC-MS 1: масса/заряд 555,2 $[M+H]^+$, t_R=0,99 мин.

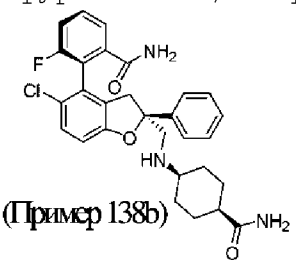
Пример 137b: UPLC-MS 1: масса/заряд 555,2 $[M+H]^+$, t_R=0,96 мин.

Пример 138a и пример 138b. 2-((2S,4S)-2-(((Транс)-4-карбамоилциклогексил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 138a) и 2-

((2S,4S)-2-(((((цис)-4-карбамоилциклогексил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 138b)



(Пример 138a)

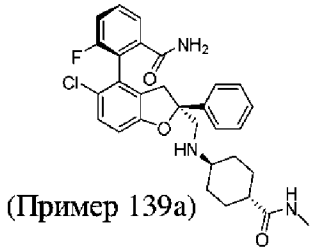


(Пример 138b)

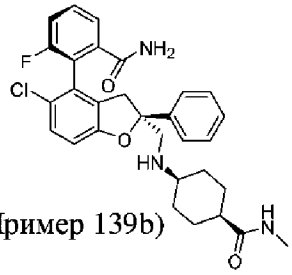
Пример 138a: UPLC-MS 1: масса/заряд 522,3 $[M+H]^+$, t_R=0,82 мин.

Пример 138b: UPLC-MS 1: масса/заряд 522,3 $[M+H]^+$, t_R=0,80 мин.

Пример 139a и пример 139b. 2-((2S,4S)-5-Хлор-2-(((((транс)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 139a) и 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((((цис)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамид (пример 139b)



(Пример 139a)

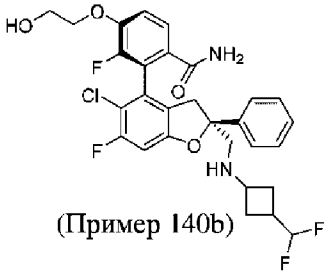


(Пример 139b)

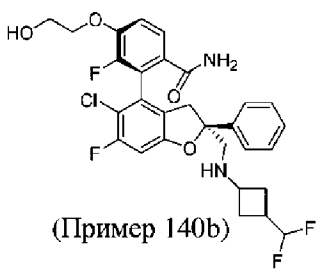
Пример 139a: UPLC-MS 1: масса/заряд 536,3 $[M+H]^+$, t_R=0,81 мин.

Пример 139b: UPLC-MS 1: масса/заряд 536,3 $[M+H]^+$, t_R=0,85 мин.

Пример 140a и пример 140b. 2-((2S,4S)-5-Хлор-2-(((((цис)-3-(дифторметил)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид и 2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((((транс)-3-(дифторметил)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид



(Пример 140b)



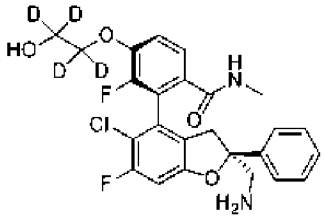
(Пример 140b)

Примеры 140a и 140b имеют цис- и транс-конфигурацию на циклобутильном кольце соответственно. Абсолютная стереохимия на циклобутильном кольце для соответствующих примеров не была определена.

Пример 140a: UPLC-MS 1: масса/заряд 579,2 $[M+H]^+$, t_R=0,76 мин.

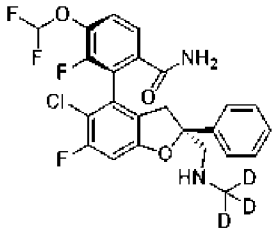
Пример 140b: UPLC-MS 1: масса/заряд 579,2 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

Пример 141. 2-((2S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси-1,1,2,2-d4)-N-метилбензамид



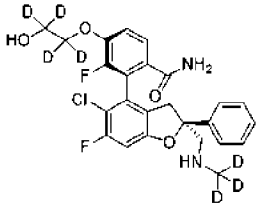
UPLC-MS 1: масса/заряд 493,3 $[M+H]^+$, t_R=0,72 мин.

Пример 142. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((метил-d3)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид



UPLC-MS 1: масса/заряд 498,3 $[M+H]^+$, t_R=0,84 мин.

Пример 143. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((метил-d3)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси-1,1,2,2-d4)бензамид



UPLC-MS 1: масса/заряд 496,4 $[M+H]^+$, t_R=0,67 мин.

Пример 144. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид или (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-метоксибензамид

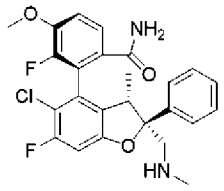
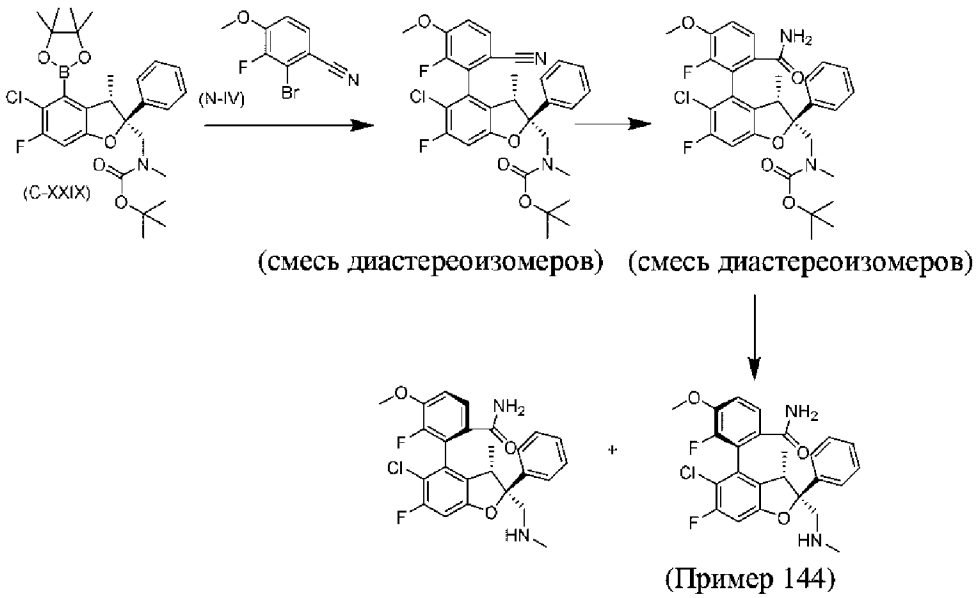


Схема реакции для примера 144



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

К перемешиваемому раствору 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV) (12,77 г, 55,5 ммоль), N-XantPhos (2,55 г, 4,63 ммоль), Pd_2dba_3 (2,12 г, 2,31 ммоль) и K_3PO_4 (29,5 г, 139 ммоль) в толуоле (100 мл) и воде (40 мл) добавляли раствор трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXIX) (30 г, 46,3 ммоль) в толуоле (40 мл) при 100°C. После перемешивания при 100°C в течение 3 дней неочищенную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 60% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (12,86 г) в виде желтой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 499,2 $[M+2H-tBu]^+$, t_R =1,42 мин. и 1,44 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил(((2S,3S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (12,86 г, 22,94 ммоль) в EtOH (150 мл) и воде (50 мл) добавляли гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород-бис(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (CAS 173416-05-2) (0,985 г, 2,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Неочищенную смесь концентрировали, затем разбавляли в EtOAc и воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенные продукты очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (12,5 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 473,2 $[M+H-BOC]^+$, t_R =1,25 мин. и 1,27 мин.

Стадия 3. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид или (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 144)

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (12,5 г, 21,81 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли TFA (60 мл, 779 ммоль) при к. т. Через 30 мин. реакцию завершали и реакционную смесь медленно добавляли к насыщ. раствору $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, (7 н. аммиак в MeOH)/DCM, градиент от 0% до 8% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением разделенных диастереоизомеров в виде бесцветной пены.

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид или (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-метоксибензамид

(пример 144) (4,82 г) ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,68-7,55 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,25 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,10 (s br, 1H), 0,92 (d, J=7,1 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 473,2 $[M+H]^+$, t_R =0,77 мин. Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 144, связанного со связывающим участком YAP TEAD4.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (4,37 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 473,2 $[M+H]^+$, t_R =0,69 мин.

Пример 145. 4-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилпиридин-3-карбоксамид

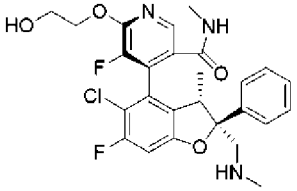
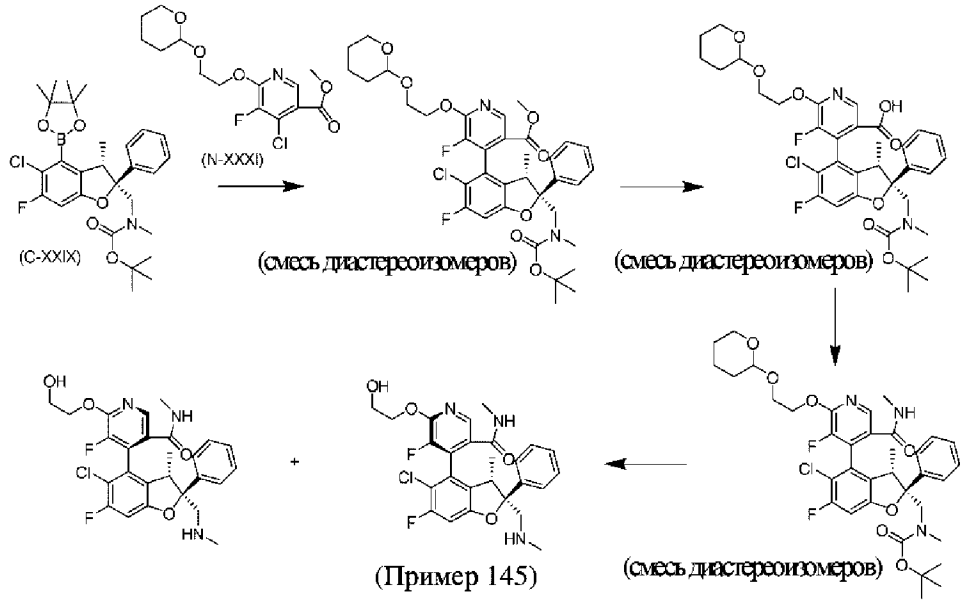


Схема реакции для примера 145



Стадия 1. Метил-4-((2S,3S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат и метил-4-((2S,3S,4R)-2-(((трет-

бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат

К перемешиваемому раствору метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (N-XXXI) (2,347 г, 7,03 ммоль), N-XantPhos (0,323 г, 0,586 ммоль), Pd_2dba_3 (0,268 г, 0,29 ммоль) и K_3PO_4 (3,73 г, 17,58 ммоль) в толуоле (15 мл) и воде (5 мл) добавляли раствор трет-бутил-(((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXIX) (3,667 г, 5,86 ммоль) в толуоле (10 мл) при 100°C и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 50% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,7 г) в виде желтой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 703,3 $[M+H]^+$, t_R =1,52 мин.

Стадия 2. 4-((2S,3S,4S)-2-(((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновая кислота и 4-((2S,3S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновая кислота

К перемешиваемому раствору смеси метил-4-((2S,3S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат и метил-4-((2S,3S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (1,7 г, 2,03 ммоль) в THF (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли гидроксид натрия (10 мл, 20,0 ммоль, 2 н. в воде) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин, затем при 50°C в течение 1 ч. THF и MeOH выпаривали и полученную в результате водную фазу подкисляли до pH 3-4 с помощью 2 н. HCl. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и

концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,49 г) в виде желтой пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 689,3 $[M+H]^+$, t_R =1,37 мин. и 1,39 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

К перемешиваемой суспензии смеси 4-((2S,3S,4S)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновой кислоты и 4-((2S,3S,4R)-2-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновой кислоты (1,489 г, 1,75 ммоль), метиламина гидрохлорида (0,591 г, 8,75 ммоль) и TBTU (0,843 г, 2,63 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли DIPEA (1,22 мл, 7,0 ммоль) при к. т. И реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гептан, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,5 г) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 702,8 $[M+H]^+$, t_R =1,43 мин. и 1,44 мин.

Стадия 4. 4-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилпиридин-3-карбоксамид (пример 145)

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-

(((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (1,5 г, 1,47 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TFA (10 мл, 130 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь добавляли к насыщ. раствору $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенные продукты очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, (7 н. аммиак в MeOH)/DCM, градиент от 0% до 10% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением бесцветной пены, которую дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (XBridge-C18 5 мкм, 50×250 мм), элюент A: H_2O+0,1% TFA, элюент B: CH_3CN, градиент: от 11% до 31% B за 21 мин., скорость потока: 100 мл/мин.). Повышали основность собранных фракций насыщ. раствором $NaHCO_3$, ацетонитрил выпаривали и полученные в результате водные фазы экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением разделенных диастереоизомеров в виде бесцветных твердых веществ.

4-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид, (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилпиридин-3-карбоксамид (пример 145) (394 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,13 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,90 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,55-4,29 (m, 2H), 3,74 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,39-3,26 (m, 1H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,66 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 0,98 (d, J=7,1 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 518,5 $[M+H]^+$, t_R =0,66 мин.

Другой диастереоизомер, 4-((2S,3S,4R)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид (30 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 518,5 $[M+H]^+$, t_R =0,63 мин.

Пример 146. 2-((2S,3R,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид

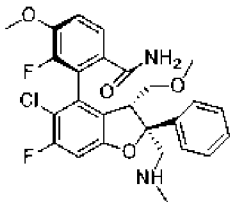
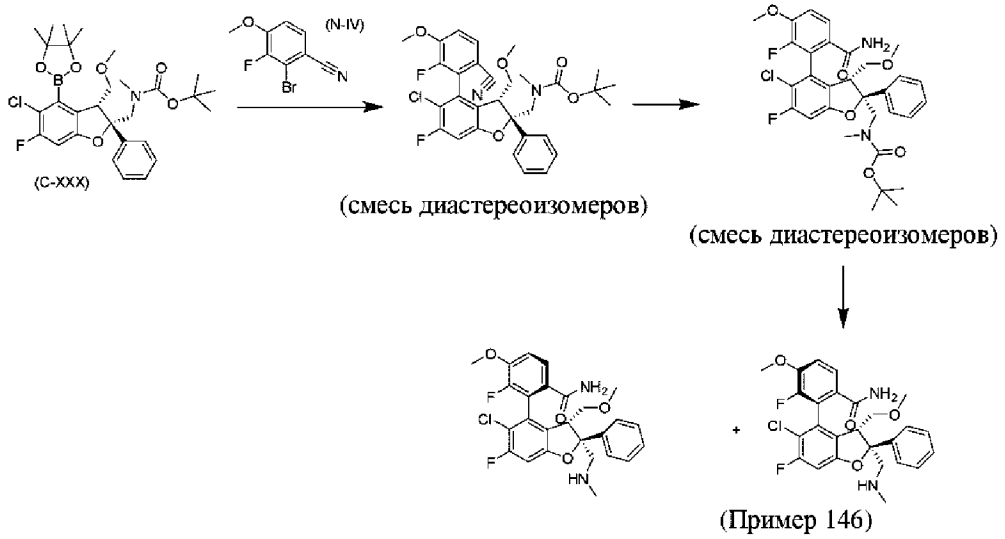


Схема реакции для примера 146



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,3R,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

К перемешиваемому раствору 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV) (0,422 г, 1,84 ммоль), N-XantPhos (0,084 г, 0,153 ммоль), Pd_2dba_3 (0,070 г, 0,076 ммоль) и K_3PO_4 (0,974 г, 4,59 ммоль) в толуоле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли раствор трет-бутил-(((2S,3R)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXX) (1,074 г, 1,53 ммоль) в толуоле (6 мл) при 105°C и реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 6,5 ч. Неочищенную смесь разбавляли в EtOAc и воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 0% до 50% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (620 мг) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 585,5 $[M+H]^+$, t_R =1,41 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,3R,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-

метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S,3R,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (620 мг, 1,04 ммоль) в EtOH (6 мл) и воде (2 мл) добавляли гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород-бис(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (CAS 173416-05-2) (89 мг, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1,5 ч. Неочищенную смесь разбавляли в EtOAc и воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток разбавляли в MeOH и пропускали через картридж с PL-тиоловой смолой MP (Agilent, StratoSpheres SPE) для удаления следовых количеств металлов. Концентрирование обеспечивало получение желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 0% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (600 мг) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 603,5 $[M+H]^+$, t_R=1,25 мин.

Стадия 3. 2-((2S,3R,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 146)

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S,3R,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (600 мг, 0,995 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (3 мл, 38,9 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Реакционную смесь добавляли к насыщ. раствору $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-

хроматографии (диоксид кремния, (7 н. DCM/аммиак в MeOH), градиент от 0% до 10% (7 н. аммиак в MeOH)) с получением бесцветной пены, которую дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+ 7,3 мМ NH_4OH, B:ACN, градиент: от 15% до 60% B за 25 мин., удерживание в течение 1 мин., скорость потока 40 мл/мин.). Собранным фракциям повышали основность насыщ. раствором $NaHCO_3$, ацетонитрил выпаривали и полученные в результате водные фазы экстрагировали с помощью DCM. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением разделенных диастереоизомеров в виде бесцветных порошков.

2-((2S,3R,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 146) (211 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,61 (dd, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 6H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (dd, J=10,6, 8,3 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=8,2, 2,9 Гц, 1H), 3,23 (dd, J=10,6, 3,0 Гц, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,43-0,89 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 503,5 $[M+H]^+$, t_R=0,77 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3R,4R)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (140 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 503,5 $[M+H]^+$, t_R=0,70 мин.

Пример 147. 2-((2S,3R,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид

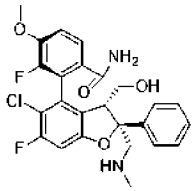
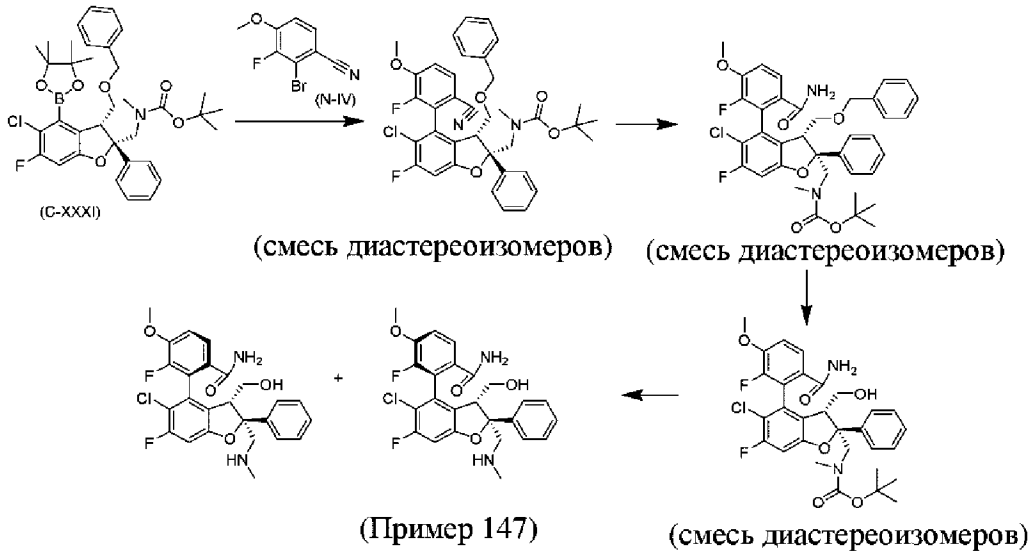


Схема реакции для примера 147



Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,3R,4S)-3-((бензилокси)метил)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-3-((бензилокси)метил)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

К перемешиваемому раствору 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV) (387 мг, 1,682 ммоль), N-XantPhos (CAS 261733-18-0) (46,4 мг, 0,084 ммоль), Pd_2dba_3 (38,5 мг, 0,042 ммоль) и K_3PO_4 (714 мг, 3,36 ммоль) в толуоле (9 мл) и воде (3 мл) добавляли раствор трет-бутил-(((2S,3R)-3-((бензилокси)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (C-XXXI) (745 мг, 0,841 ммоль) в толуоле (6 мл) при 105°C и реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 0% до 50% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (380 мг) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 661,7 $[M+H]^+$, t_R=1,51 мин. и 1,52 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,3R,4S)-3-((бензилокси)метил)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-3-((бензилокси)метил)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-

ил)метил)(метил)карбамат

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S,3R,4S)-3-((бензилокси)метил)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-3-((бензилокси)метил)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-метоксифенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (380 мг, 0,55 ммоль) в EtOH (6 мл) и воде (2 мл) добавляли гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород-бис(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (CAS 173416-05-2) (47,4 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток разбавляли в MeOH и пропускали через картридж с PL-тиоловой смолой MP (Agilent, StratoSpheres SPE) для удаления следовых количеств металлов. Концентрирование обеспечивало получение желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 50% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (370 мг) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 679,6 $[M+H]^+$, t_R =1,33 мин. и 1,36 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,3R,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамат

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S,3R,4S)-3-((бензилокси)метил)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-3-((бензилокси)метил)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (370 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd-C (50 мг, 0,470 ммоль, 10 вес. %) при к. т. и реакционную смесь перемешивали в атмосферном давлении H_2 в течение 2 ч. при к. т. Добавляли еще Pd-C (50 мг, 0,470 ммоль, 10 вес. %) и перемешивание в атмосферном давлении H_2 при к. т. продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали над Hyflo и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-

хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент от 50% до 100% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (298 мг) в виде бесцветной пены. UPLC-MS 1: масса/заряд 589,5 $[M+H]^+$, t_R =1,14 мин. и 1,22 мин.

Стадия 4. 2-((2S,3R,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 147)

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(((2S,3R,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата и трет-бутил-(((2S,3R,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)(метил)карбамата (298 мг, 0,506 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Реакционную смесь добавляли к насыщ. раствору $NaHCO_3$. И полученное экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30 * 100 мм, элюент A: H_2O+ 7,3 мМ NH_4OH, B:ACN, градиент: от 15% до 60% B за 25 мин., удерживание в течение 1 мин., скорость потока 40 мл/мин.). Ацетонитрил из собранных фракций выпаривали и полученные водные фазы экстрагировали с помощью DCM. Органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением разделенных диастереоизомеров.

2-((2S,3R,4S)-5-Хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 147) (131 мг): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,38-7,24 (m, 5H), 7,16 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,38 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,12 (d, J=13,0 Гц, 1H), 3,07 (dd, J=12,7, 5,0 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 489,5 $[M+H]^+$, t_R =0,77 min

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3R,4R)-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (63 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 489,5 $[M+H]^+$, t_R =0,64 мин.

Пример 148. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-

гидрокси-4-метилциклогексил)амино) метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензамид

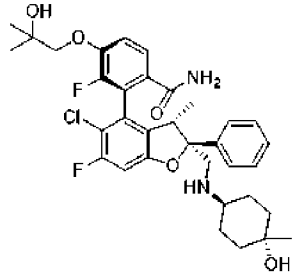
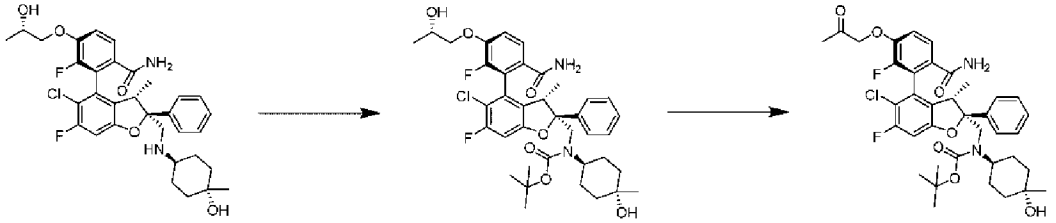
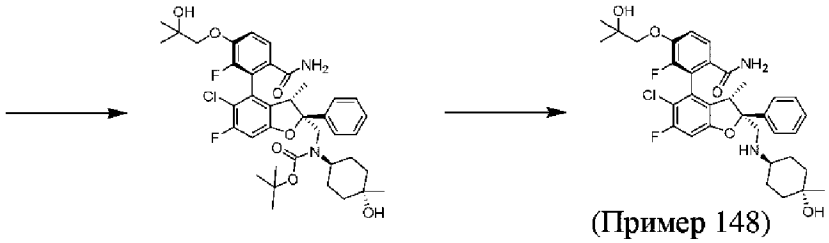


Схема реакции для примера 148



(Пример 114a)



(Пример 148)

Стадия 1. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат

2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид или (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид (пример 114a) (2000 мг, 3,25 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и воде (10 мл). Добавляли Boc_2O (1,06 г, 4,99 ммоль) и 4 М раствор NaOH (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью TBME и промывали водой и солевым раствором. Водные фазы промывали с помощью TBME. Органические слои объединяли, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в MeOH (30 мл) и перемешивали с K_2CO_3 (2 г) при

к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и повторно растворяли в EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 2% до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (2000 мг) в виде бесцветного порошка. UPLC-MS 3: масса/заряд 715,2 $[M+H]^+$; $t_{R=}$1,10 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-оксопропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат

К раствору трет-бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамата (1750 мг, 2,447 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли порциями при 0°C периодинан Десса-Мартина (1090 мг, 2,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 10% раствором $Na_2S_2O_3$, затем насыщ. раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 2% до 10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1350 мг) в виде бежевого порошка. UPLC-MS 3: масса/заряд 713,3 $[M+H]^+$; $t_{R=}$1,10 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат

трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-оксопропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат (100 мг, 0,140 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и охлаждали до -20°C в атмосфере N_2. Добавляли по каплям MeMgBr (0,280 мл, 0,840 ммоль, 3 М в Et_2O). Раствор перемешивали при -20°C в течение 60 мин., затем гасили 10% раствором NH_4Cl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои объединяли, высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 1% до 6%

MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 3: масса/заряд 729,2 $[M+H]^+$; $t_{R=}$1,13 мин.

Стадия 4. 2-((2S,3S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензамид (пример 148)

трет-Бутил-(((2S,3S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)карбамат (25 мг, 0,034 ммоль) растворяли в HCl (0,4 мл, 4 М в диоксане). Раствор перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. и затем гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои концентрировали. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из диизопропилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (19,5 мг) в виде бесцветного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 7,62 (s br, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,37-7,21 (m, 4H), 7,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,26 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,08 (s br, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,26-1,11 (m, 8H), 1,07-0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (d, J=7,2 Гц, 3H). UPLC-MS 3: масса/заряд 630,4 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

Пример 149. 2-((2S,4S)-2-(Азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид

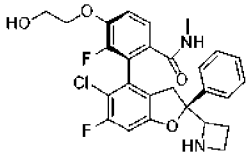
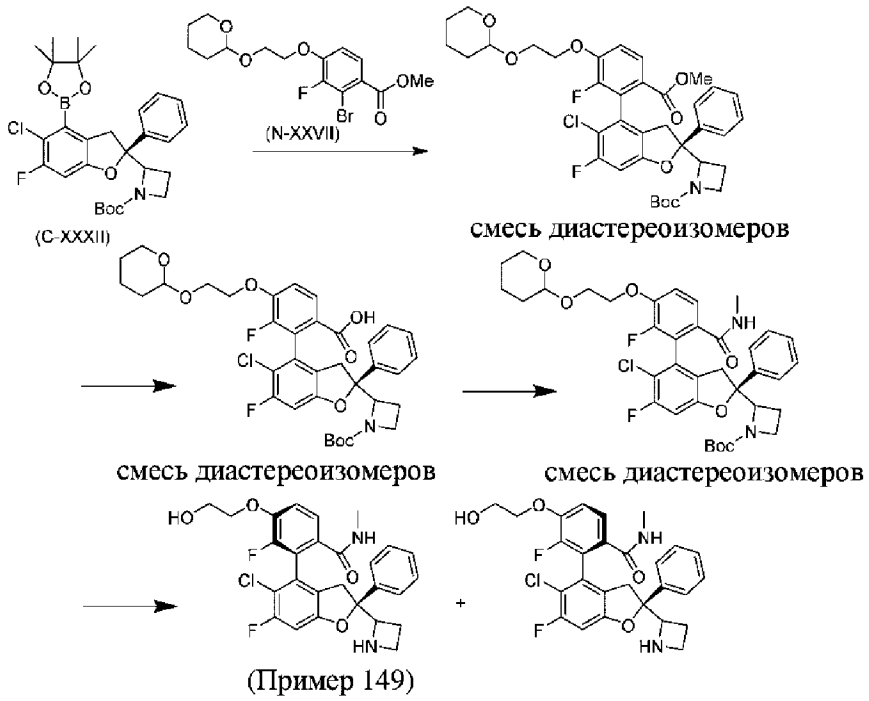


Схема реакции для примера 149



Стадия 1. трет-Бутил-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метоксикарбонил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат и трет-бутил-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метоксикарбонил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат

При к. т. смесь трет-бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (XXXII) (220 мг, 0,415 ммоль), метил-2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензоата (N-XXVII) (235 мг, 0,623 ммоль) и трифосфата калия (264 мг, 1,25 ммоль), суспендированную в толуоле (4 мл) и воде (0,8 мл), дегазировали с помощью Ar. Добавляли N-Xantphos (22,9 мг, 0,042 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (19 мг, 0,021 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 30% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (165 мг). UPLC-MS 1: масса/заряд 700,3 $[M+H]^+$, t_R=1,50 мин.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-2-(1-(трет-Бутоксикарбонил)азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойная кислота и 2-((2S,4R)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойная кислота

При к. т. к перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метоксикарбонил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата и трет-бутил-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метоксикарбонил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,229 ммоль) в MeOH (1,9 мл) и THF (0,95 мл) добавляли 4 M водн. раствор NaOH (0,57 мл, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду и pH доводили до ~2 с помощью 2 н. HCl. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений, которые применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 684,1/686,0 $[M-H]^-$, t_R=1,37 и 1,39 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат и трет-бутил-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилат

При к. т. к перемешиваемому раствору смеси 2-((2S,4S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойной кислоты и 2-((2S,4R)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензойной кислоты (120 мг, 0,175 ммоль) в DMF (1,4 мл) последовательно добавляли DIPEA (0,183 мл, 1,05 ммоль), метиламина гидрохлорид (24 мг, 0,35 ммоль) и HATU (106 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч.

Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$. Смесь дважды экстрагировали с помощью TBME. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (125 мг), которые применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 743,1/745,1 $[M+формиат]^-$, t_R=1,38 и 1,41 мин.

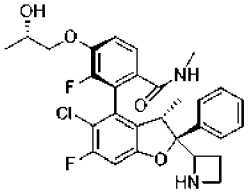
Стадия 4. 2-((2S,4S)-2-(Азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример 149) и 2-((2S,4R)-2-(азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид

К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата и трет-бутил-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-6-(метилкарбамоил)-3-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата в DCM (5 мл) медленно добавляли TFA (0,18 мл, 2,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 мин., затем гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством препаративной HPLC и диастереоизомеры разделяли.

2-((2S,4S)-2-(Азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример 149) (6,8 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 515,1/517,0 $[M+H]^+$, t_R=0,68 мин.

Другой диастереомер, 2-((2S,4R)-2-(азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример) (7 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 515,1/517,0 $[M+H]^+$, t_R=0,64 мин.

Пример 150. 2-((2S,3S,4S)-2-(Азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 149 из трет-бутил-2-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (C-XXXIII) и метил(S)-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)бензоата (N-XXXIII). Диастереоизомеры разделяли после конечного удаления защитных групп Boc и THP. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,22 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,46 (t, J=7,5 Гц, 3H), 7,35-7,19 (m, 5H), 7,17 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,95 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,46 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,95 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,89 (t, J=6,5 Гц, 1H), 3,23 (q, J=7,3 Гц, 1H), 2,94 (td, J=7,9, 4,1 Гц, 1H), 2,60 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,11 (d, J=5,3 Гц, 3H), 0,85 (d, J=7,2 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 543,2 /545,3 $[M+H]^+$, t_R=0,72 мин.

Пример 151. (2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид

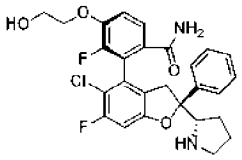
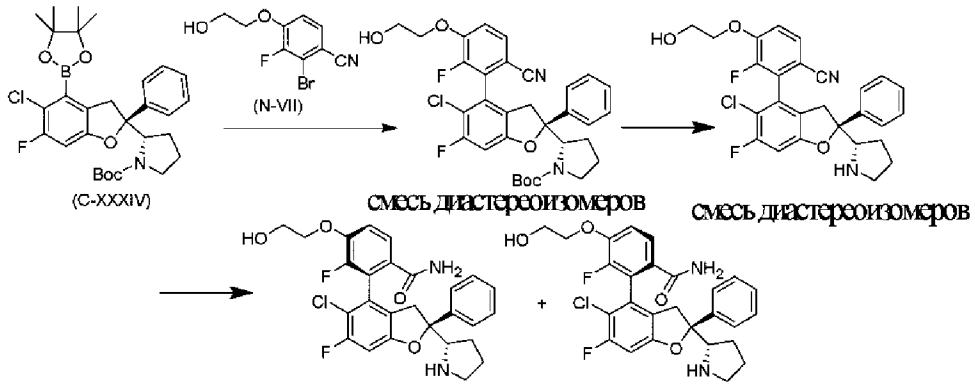


Схема реакции для примера 151



(Пример 151)

Стадия 1. трет-Бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь указанных в заголовке соединений (961 мг) получали из трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV) (1,4 г, 2,57 ммоль) и 2-

бром-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензонитрила (N-VII) (0,736 г, 2,83 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 149, стадии 1. UPLC-MS 1: масса/заряд 597,4/599,4 $[M+H]^+$, t_R=1,34 мин.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензонитрил и 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензонитрил

При к. т. смесь трет-бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (961 мг, 1,60 ммоль) обрабатывали с помощью HCl (4 мл, 16,1 ммоль, 4 М в диоксане) в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$. Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 10% MeOH) с получением смеси указанных в заголовке соединений (288 г) в виде бесцветного твердого вещества. UPLC-MS 1: масса/заряд 497,3 /499,3 $[M+H]^+$, t_R=0,76 и 0,77 мин.

Стадия 3. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид (пример 151) и 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид

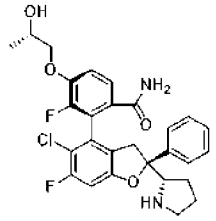
Смесь указанных в заголовке соединений получали из смеси 2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензонитрила и 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензонитрила (245 мг, 0,493 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 2, с последующей флеш-хроматографией (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 4 до 14% MeOH) для разделения диастереомеров.

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид

(пример 151) (107 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (s br, 1H), 7,51 (dd, J=8,7, 1,3 Гц, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,37-7,18 (m, 5H), 7,02 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,96 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,14 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,75 (q, J=5,2 Гц, 2H), 3,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,47 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,87 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 515,4/517,4 $[M+H]^+$, t_R=0,66 мин.

Другой диастереомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид (112 мг) UPLC-MS 1: масса/заряд 515,4/517,4 $[M+H]^+$, t_R=0,59 мин.

Пример 152. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид



Указанное в заголовке соединение (92 мг, белый порошок) получали аналогично примеру 151, исходя из трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV) (600 мг, 1,103 ммоль) и (S)-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)бензонитрила (N-XIV) (648 мг, 1,655 ммоль). Диастереомеры разделяли на последней стадии.

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид (пример 152): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,62 (s, 1H), 7,50 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,36-7,18 (m, 5H), 7,02 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 4,96 (d, *J*=4,1 Гц, 1H), 4,08-3,87 (m, 3H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,46 (d, *J*=15,9 Гц, 1H), 2,87 (d, *J*=15,9 Гц, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 1H), 1,14 (d, *J*=5,5 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 529,3/531,3 $[M+H]^+$, t_R=0,70 мин.

Другой диастереомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид UPLC-MS 1: масса/заряд 529,4/531,4

$[M+H]^+$, t_R=0,65 мин.

Пример 153. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид

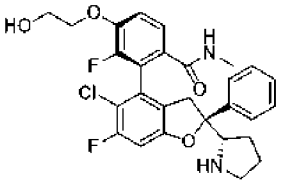
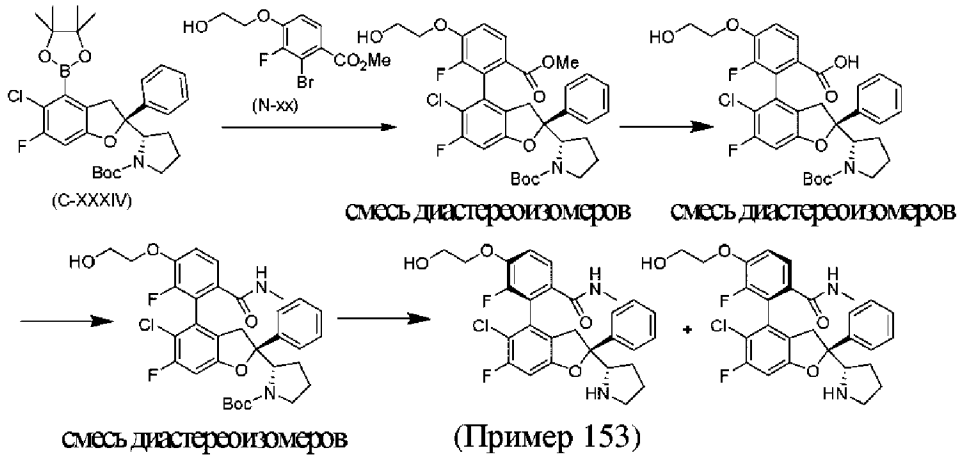


Схема реакции для примера 153



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-6-(метоксикарбонил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-6-(метоксикарбонил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Суспензию трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV) (3,73 г, 6,86 ммоль), метил-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензоата (N-XXXIV) (3,02 г, 10,29 ммоль), K_3PO_4 (4,37 г, 20,6 ммоль), N-Xantphos (0,378 г, 0,686 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,314 г, 0,343 ммоль) в толуоле/воде (5:1, 240 мл) дегазировали с помощью Ar и нагревали при 100°C в течение 19 ч. при к. т., добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ добавляли и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенные продукты очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 80% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (3,95 г) в виде желтого масла.

UPLC-MS 1: масса/заряд 630,6/632,6 $[M+H]^+$, t_R=1,37 и 1,38 мин.

Стадия 2. 2-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензойная кислота и 2-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензойная кислота

При к. т. к перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-6-(метоксикарбонил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-6-(метоксикарбонил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата в диоксане (15 мл) и воде (15 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (0,721 г, 30,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. при 60°C перед тем, как ее гасили водой и подкисляли с помощью 1 н. HCl. Смесь экстрагировали дважды с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (3,34 г) в виде коричневого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии. UPLC-MS 1: масса/заряд 614,5/616,5 $[M+H]^+$, t_R=1,19 и 1,20 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь указанных в заголовке соединений (2,64 г, коричневое масло) получали из смеси 2-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензойной кислоты и 2-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензойной кислоты (3,34 г, 5,42 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 149, стадии 3. UPLC-MS 1: масса/заряд 629,5/631,5 $[M+H]^+$, t_R=1,23 и 1,26 мин.

Стадия 4. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-

гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример 153) и 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид

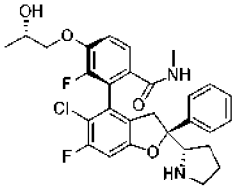
Смесь указанных в заголовке соединений получали из смеси трет-бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(2-фтор-3-(2-гидроксиэтокси)-6-(метилкарбамоил)фенил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (3,34 г, 5,42 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 22, стадии 5. Диастереоизомеры разделяли посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент от 1 до 14% MeOH).

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример 153) (303 мг): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,10 (q, J=4,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,38-7,22 (m, 4H), 7,01 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,96 (, t, J=5,4 Гц, 1H), 4,14 (t, J=4,9 Гц, 2H), 3,75 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,42 (dd, J=16,0, 1,8 Гц, 1H), 2,87 (dd, J=15,8, 1,6 Гц, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,63 (d, J=4,6 Гц, 3H), 1,60-1,36 (m, 4H). UPLC-MS 1: масса/заряд 529,4/531,4 $[M+H]^+$, t_R=0,67 мин.

Другой диастереомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (Пример) (375 мг):

UPLC-MS 1: масса/заряд 529,5/531,5 $[M+H]^+$, t_R=0,58 мин.

Пример 154. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид



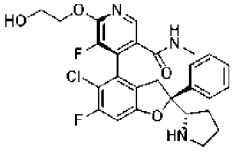
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 153, исходя из трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV) и метил(S)-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксипропокси)бензоата (N-XXXIII).

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-

2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид (пример 154): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,10 (q, J=4,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,38-7,20 (m, 4H), 7,01 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,96 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,06-3,86 (m, 3H), 3,55 (t, J=6,7 Гц, 1H), 3,42 (dd, J=15,9 Гц, 1,7 Гц, 1H), 2,87 (dd, J=15,9 1,5 Гц, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,63 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,67-1,34 (m, 4H), 1,15 (d, J=5,8 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 543,4 $[M+H]^+$, t_R=0,74 мин.

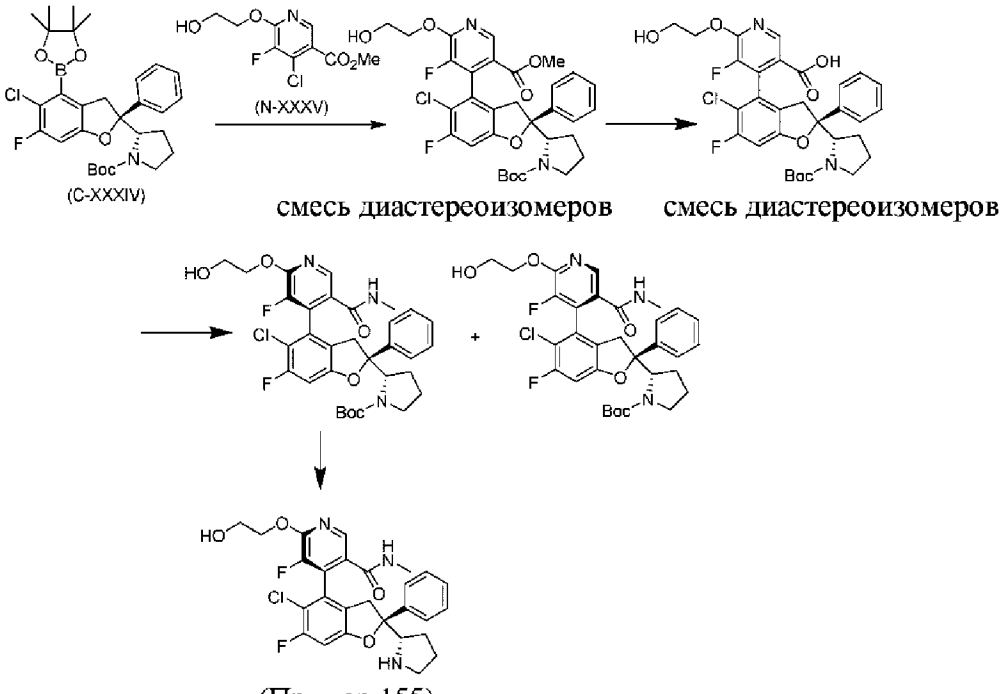
Другой диастереомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 543,4 $[M+H]^+$, t_R=0,67 мин.

Пример 155. 4-((2S,4S)-5-{лор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или (4*P*)-4-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилпиридин-3-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение может быть синтезировано посредством следующих путей.

Схема реакции 1 для примера 155



Стадия 1. Метил-4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-

бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинат и метил-4-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинат

Суспензию трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV) (4,16 г, 7,65 ммоль), метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотината (N-XXXV) (2,86 г, 11,47 ммоль), K_3PO_4 (4,87 г, 22,95 ммоль), N-Xantphos (0,421 г, 0,765 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,350 г, 0,382 ммоль) в толуоле/воде (соотношение 5:1, 48 мл) дегазировали с помощью Ar и нагревали при 100°C в течение 20 ч. При к. т. добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенные продукты очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 80% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,1 г) в виде желтого масла. UPLC-MS 1: масса/заряд 631,3/633,3 $[M+H]^+$, t_R=1,39 мин.

Стадия 2. 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотиновая кислота и 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотиновая кислота

К раствору смеси метил-4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотината и метил-4-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотината (1,45 г, 2,30 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 мл) добавляли $LiOH.H_20$ (0,55 г, 22,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), подкисляли с помощью 1 н. HCl и экстрагировали дважды с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (1,52 г) в виде бесцветного порошка, который применяли без дополнительной очистки на следующей

стадии. UPLC-MS 1: масса/заряд 617,3/619,3 $[M+H]^+$, t_R=1,19 и 1,20 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору смеси 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотиновой кислоты и 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотиновой кислоты (1,52 г, 2,46 ммоль), DIPEA (2,6 мл, 14,8 ммоль) и метиламина гидрохлорида (0,35 г, 4,95 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли HATU (1,5 г, 3,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ и воды, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: от 0% до 80% EtOAc) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных диастереоизомеров.

трет-Бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (483 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 630,3/632,3 $[M+H]^+$, t_R=1,26 мин.

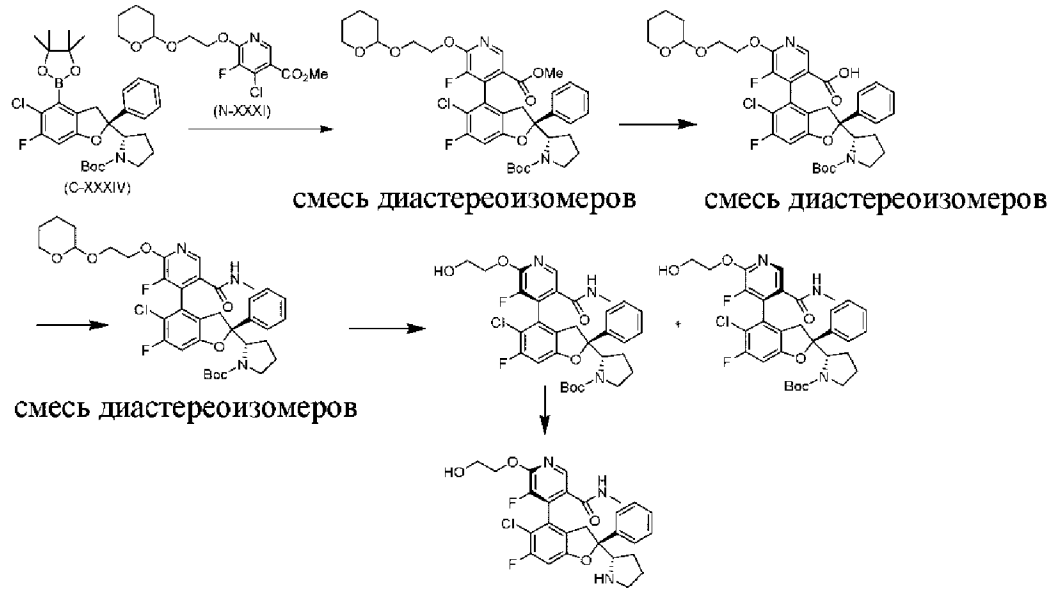
Другой диастереомер, трет-бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (634 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 630,3/632,3 $[M+H]^+$, t_R=1,23 мин.

Стадия 4. 4-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или (4*P*)-4-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилпиридин-3-карбоксамид (пример 155)

При к. т. к перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-2-

((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (483 мг, 0,767 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли HCl (1,9 мл, 7,67 ммоль, 4 М в диоксане). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 40 ч., затем гасили насыщ. раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, DCM/MeOH, градиент: от 0% до 15% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (303 мг) в виде бесцветного порошка. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,42 (q, J=4,6 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 -7,42 (m, 2H),7,33 (t, J= 7,6 Гц, 2H), 7,26 (dd, J= 8,3, 6,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 4,95 (t, J= 5,5 Гц, 1H), 4,44 (ddt, J=21,1, 10,9, 5,5 Гц, 2H), 3,76 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,51 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,43 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,96 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,74 (dt, J=12,6, 6,4 Гц, 1H), 2,66 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,29 (s br, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R=0,69 мин. UPLC-MS 2: масса/заряд 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R=3,02 мин. Абсолютную конфигурацию подтверждали посредством рентгеноструктурного анализа сокристалла примера 155, связанного со связывающим участком YAP TEAD3.

Схема реакции 2 для примера 155



(Пример 155)

Стадия 1. Метил-4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат и метил-4-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат

Суспензию трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (C-XXXIV) (8,83 г, 16,2 ммоль), метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (N-XXXI) (6,50 г, 19,5 ммоль), K_3PO_4 (10,34 г, 48,7 ммоль), N-Xantphos (0,896 г, 1,62 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,743 г, 0,81 ммоль) в толуоле (175 мл) и воде (35 мл) перемешивали при 100°C в течение 20 ч. при к. т., добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гептан/EtOAc, градиент: от 10% до 33% EtOAc) с получением смеси указанных в заголовке соединений (6,25 г). UPLC-MS 1: масса/заряд 715,7 $[M+H]^+$, t_R=1,61 мин.

Стадия 2. 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-Бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновая кислота и 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновая кислота

NaOH (21,9 мл, 87 ммоль, 4 M в воде) добавляли к раствору смеси метил-4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината и метил-4-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (6,25 г, 8,7 ммоль) в MeOH (50 мл) и THF (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. перед тем, как ее охлаждали до 5°C и гасили посредством добавления 10% водного раствора NaH_2PO_4 (500 мл). Полученную в результате суспензию дважды экстрагировали с помощью TBME, объединенные органические слои промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением

смеси указанных в заголовке продуктов (5,84 г), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 701,7 $[M+H]^+$, t_R=1,45 и 1,46 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-(2S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(2S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору смеси 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновой кислоты и 4-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотиновой кислоты (5,84 г, 7,83 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли HATU (4,76 г, 12,5 ммоль), DIPEA (8,20 мл, 47,0 ммоль) и метиламина гидрохлорид (1,32 г, 19,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, TBME/EtOAc, градиент: от 5% до 100% EtOAc) с получением

трет-бутил-(2S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (535 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 714,7 $[M+H]^+$, t_R=1,50 мин.,

трет-бутил-(2S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (700 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 714,7 $[M+H]^+$, t_R=1,47 мин.

Смесь трет-бутил-(2S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(2S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-

2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,548 г): UPLC-MS 1: масса/заряд 714,7 $[M+H]^+$, t_R=1,47 и 1,50 мин.

Стадия 4. трет-Бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

К раствору смеси трет-бутил-(2S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-(2S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (2,01 г, 2,81 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (1,414 г, 5,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 23 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флеш-хроматографии (диоксид кремния, EtOAc) с получением указанных в заголовке соединений в виде отдельных диастереоизомеров:

трет-Бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (917 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 630,6 $[M+H]^+$, t_R=1,27 мин.

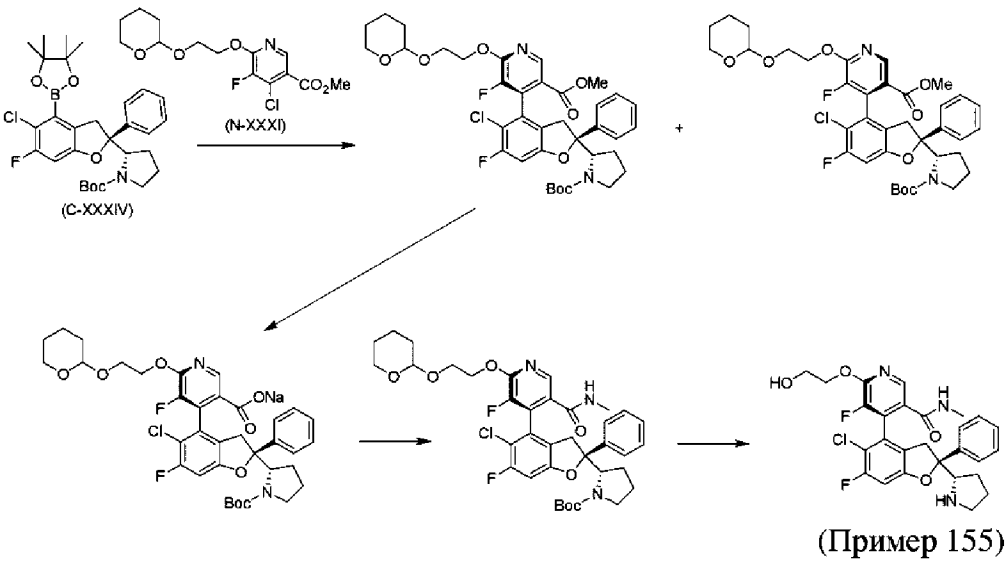
трет-Бутил-(S)-2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (557 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 630,6 $[M+H]^+$, t_R=1,24 мин.

Стадия 5. 4-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или (4P)-4-{(2S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-[(2S)-пирролидин-2-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилпиридин-3-карбоксамид (пример 155)

При 0°C к раствору трет-бутил-(S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-2-(2-гидроксиэтокси)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)-

2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1,254 г, 1,99 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли HCl (6,05 мл, 199 ммоль, 4 М в диоксане) на протяжении 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч., 4 ч. при к. т. и еще 12 ч. при 4°C. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ и смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флеш-хроматографии (DCM/MeOH/(7 н. аммиак в MeOH), градиент от 95:5:05 до 90:10:0,5) с получением указанного в заголовке соединения (743 мг) в виде бесцветной пены. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,42 (q, J=4,6 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 -7,42 (m, 2H),7,33 (t, J= 7,6 Гц, 2H), 7,26 (dd, J= 8,3, 6,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 4,95 (t, J= 5,5 Гц, 1H), 4,44 (ddt, J=21,1, 10,9, 5,5 Гц, 2H), 3,76 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,51 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,43 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,96 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,74 (dt, J=12,6, 6,4 Гц, 1H), 2,66 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,29 (s br, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R=0,69 мин. UPLC-MS 2: масса/заряд 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R=3,02 мин.

Схема реакции 3 для примера 155



(Пример 155)

Стадия 1. Метил-4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат и метил-4-((2S,4R)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л загружали (S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (C-XXXIV) (22,1 г, 40,65 ммоль), метил-4-хлор-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат (N-XXXI) (14,9 г, 44,72 ммоль), K_3PO_4 (25,9 г, 121,96 ммоль), воду (100 мл) и толуол (300 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 20 мин. Добавляли одной порцией $Pd_2(dba)_3$ (1,86 г, 2,03 ммоль) и N-Xantphos (2,24 г, 4,06 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до к. т. и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали толуолом (100 мл). Объединенные органические фазы фильтровали через целит и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали посредством суспендирования в смеси толуола, MTBE и *н*-гептана. Полученную в результате суспензию фильтровали. Осадок на фильтре перекристаллизовывали из толуола и *н*-гептана с получением метил-4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотината (7,5 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 3H), 6,75 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 4,76-4,61 (m, 3H), 4,41-4,28 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72-2,84 (m, 5H), 2,01-1,44 (m, 10H), 1,27 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{37}H_{42}ClF_2N_2O_8$ $[M+H]^+$ 715,2592, найденное значение 715,2544.

Стадия 2. 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат натрия

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л загружали метил-4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат (50,0 г, 69,91 ммоль) и 1,4-диоксан (300 мл). Добавляли по каплям раствор NaOH (5,6 г, 139,83 ммоль) в воде (150 мл) при к. т. Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь концентрировали для удаления большей части 1,4-диоксана и экстрагировали с помощью MTBE (500 мл). Органический слой промывали солевым раствором (500 мл), отделяли и концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (53,0 г) в виде грязно-белого

твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 7,47 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,32 (dt, *J*=12,8, 7,1 Гц, 3H), 6,70 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,63-4,43 (m, 2H), 4,37-4,22 (m, 2H), 4,11-3,94 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 2H), 3,56-3,34 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 1H), 2,72-2,54 (m, 1H), 1,98-1,35 (m, 10H), 1,24 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{36}H_{38}ClF_2N_2O_8$ $[M-Na]^-$ 699,2290, найденное значение 699,2238.

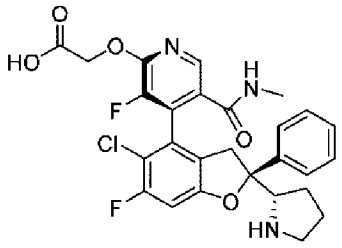
Стадия 3. трет-Бутил-(2S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л загружали 4-((2S,4S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)никотинат натрия (20,0 г, 27,66 ммоль) и DMA (100 мл). Раствор охлаждали до 5-10°C. Затем добавляли одной порцией DIPEA (16,1 г, 124,46 ммоль) и $MeNH_2 \cdot HCl$ (3,7 г, 55,32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли порциями HATU (15,8 г, 41,49 ммоль) при 5-10°C. Реакционную смесь затем перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед тем, как ее разбавляли с помощью MTBE (300 мл). Добавляли по каплям раствор NaOH (4,4 г, 110,6 ммоль) в воде (300 мл) при к. т. Смесь перемешивали в течение 10 мин. и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью MTBE (200 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (200 мл), 15 вес. % водн. лимонной кислотой (200 мл), солевым раствором (200 мл) и затем концентрировали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (18,2 г) в виде пены. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,77-4,53 (m, 3H), 4,20 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,94-3,78 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,30-3,09 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,05-1,45 (m, 10H), 1,28 (s, 9H). UPLC-MS 5: HRMS масса/заряд рассч. для $C_{37}H_{43}ClF_2N_3O_7$ $[M+H]^+$ 714,2752, найденное значение 714,2723.

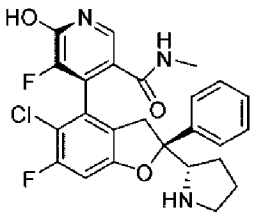
Стадия 4. 4-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид или (4*P*)-4-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилпиридин-3-карбоксамид (пример 155)

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл загружали трет-бутил-(2S)-2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-4-(3-фтор-5-(метилкарбамоил)-2-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-4-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (20,0 г, 28,00 ммоль), IPA (100 мл) и этан-1,2-диол (20 мл). Затем одной порцией добавляли HCl (28 мл, 5-6 н. в IPA). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C. Добавляли IPAc (200 мл) и раствор NaOH (7,8 г, 195,0 ммоль) в воде (200 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью IPAc (200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (200 мл) и концентрировали до сухого состояния. Остаток растворяли в THF (100 мл) с получением чистого желтого раствора. Добавляли по каплям раствор янтарной кислоты (3,64 г, 30,8 ммоль) в THF (75 мл). Полученную в результате белую суспензию перемешивали в течение 13 ч. и фильтровали. Осадок на фильтре растворяли в воде (340 мл) и охлаждали до 10°C. Добавляли по каплям раствор NaOH (2,3 г, 57,5 ммоль) в воде (85 мл). Полученную в результате суспензию перемешивали в течение 1 ч. и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (85 мл × 2) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (10,3 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,42 (q, J=4,6 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 -7,42 (m, 2H),7,33 (t, J= 7,6 Гц, 2H), 7,26 (dd, J= 8,3, 6,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J= 9,6 Гц, 1H), 4,95 (t, J= 5,5 Гц, 1H), 4,44 (ddt, J=21,1, 10,9, 5,5 Гц, 2H), 3,76 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,51 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,43 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,96 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,74 (dt, J=12,6, 6,4 Гц, 1H), 2,66 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,29 (s br, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R=0,69 мин. UPLC-MS 2: масса/заряд 530,5/532,5 $[M+H]^+$, t_R=3,02 мин.

Пример 156 и пример 157. 2-((4-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-5-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)окси)уксусная кислота (пример 156) и 4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-гидрокси-N-метилникотинамид (пример 157)

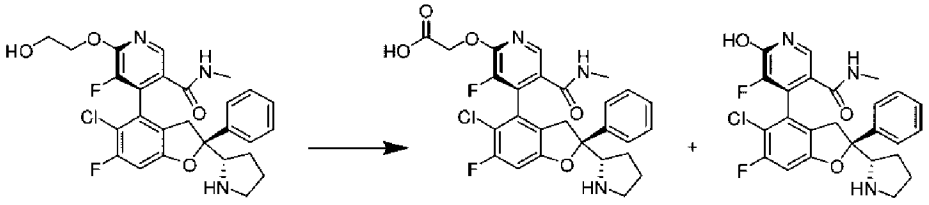


(Пример 156)



(Пример 157)

Схема реакции для примера 156 и примера 157



(Пример 155) (Пример 156) (Пример 157)

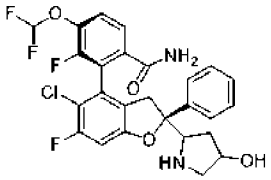
При 0°C к перемешиваемому раствору -((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида или (4*P*)-4-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилпиридин-3-карбоксамида (пример 155) (200 мг, 0,377 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли реагент Джонса (0,57 мл, 1,132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч., затем при к. т. в течение 2 ч. Затем смесь выливали в 10% водн. раствор NaHCO3 и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Водную фазу подкисляли до pH ~3 с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза), затем с помощью DCM (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством препаративной SFC с получением указанных в заголовке продуктов (17,5 мг) в виде бежевых твердых веществ. UPLC-MS 1: масса/заряд 544,1/546,1 $[M+H]^+$, t_R=0,74 мин.

2-((4-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-5-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)окси)уксусная кислота (17,5 мг) (пример 156): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,48 (q, J=4,5 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,90 (d, J=3,3 Гц, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,48 (d, J=J=16,0 Гц, 1H), 2,97 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,67 (d, J=4,5 Гц, 2H), 1,72-1,40 (m, 4H). UPLC-MS 3: масса/заряд 544,1 $[M+H]^+$, t_R=0,74 мин.

4-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-гидрокси-N-метилникотинамид

(19 мг) (пример 157): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,22 (q, J=4,4 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,45-7,24 (m, 4H), 7,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,47 (d, J=16,2 Гц, 1H), 3,08 (d, J=16,1 Гц, 1H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,61 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,73-1,43 (m, 4H). UPLC-MS 3: масса/заряд 486,1 $[M+H]^+$, t_R=0,70 мин.

Пример 158. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(4-гидроксипирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a, исходя из трет-бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (C-XXXV) и 2-бром-4-(дифторметокси)-3-фторбензонитрила (N-V). Продукт с диастереомерным избытком >98% выделяли посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, циклогексан/EtOAc, градиент: 0-20% EtOAc) после реакции кросс-сочетания Сузуки с последующим разделением препаративной хиральной SFC (Chiralpak IC 250×25 мм внутр. диам., 5 мкм, CO_2/MeOH (0,1% NH_3) 85:15, скорость потока: 80 мл/мин.) на последней стадии. Хиральная SFC: (Chiralpak IC 250×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, CO_2/MeOH (0,1% NH_3) 85:15) t_R=10,11 мин.; ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,85-7,36 (m, 7H), 7,34-6,92 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,07 (t, J=8,4 Гц, 1H), 3,65 (d, J=15,4 Гц, 1H), 3,21 (d, J=15,3 Гц, 1H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,88 (d, J=11,3 Гц, 1H), 2,04-1,85 (m, 2H), 1,47 (s br, 2H). UPLC-MS 1: масса/заряд 537,2 $[M+H]^+$, t_R=0,88 мин.

Пример 159. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид

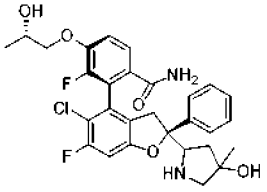
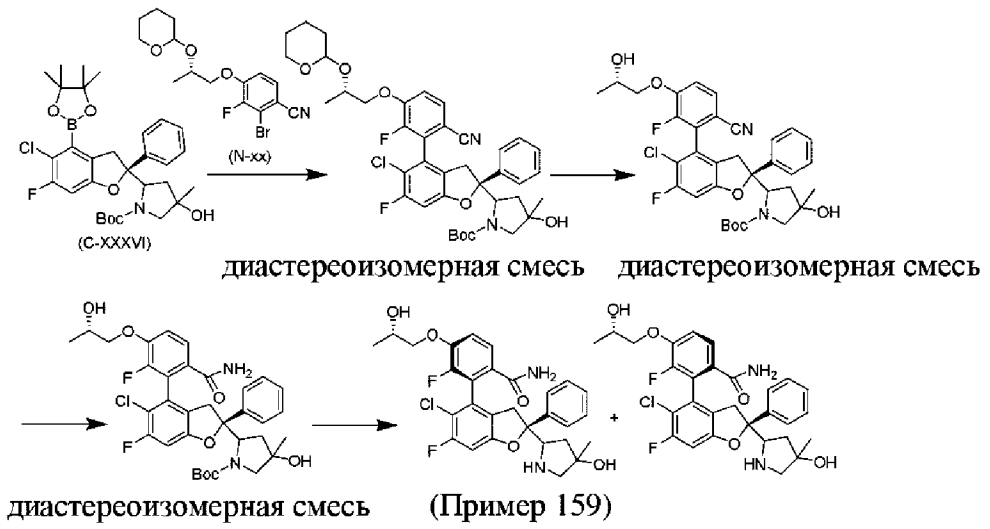


Схема реакции для примера 159



Стадия 1. трет-Бутил-2-((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-2-((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилат

Смесь указанных в заголовке соединений (70 мг) получали из трет-бутил-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (C-XXXVI) (145 мг, 0,169 ммоль) и 2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (N-XIII) (80 мг, 0,22 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 149, стадии 1. UPLC-MS 1: масса/заряд 725,5 $[M+H]^+$, t_R=1,41/1,42/1,43/1,47 мин.

Стадия 2. трет-Бутил-2-((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-2-((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилат

К раствору смеси трет-бутил-2-((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-2-((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-

ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,097 ммоль) в EtOH (0,5 мл) добавляли *п*-толуолсульфонат пиридиния (49 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением смеси указанных в заголовке соединений (60 мг). UPLC-MS 1, масса/заряд 641,4 $[M+H]^+$, t_R=1,19/1,21 мин.

Стадия 3. трет-Бутил-2-((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-2-((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилат

Смесь указанных в заголовке соединений получали из смеси трет-бутил-2-((2S,4S)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-2-((2S,4R)-5-хлор-4-(6-циано-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,085 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 5a, стадии 2. Полученный в результате неочищенный материал применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. UPLC-MS 1: масса/заряд 659,4/661,4 $[M+H]^+$, t_R=1,04 и 1,09 мин.

Стадия 4. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид (пример 159) и 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид

Указанные в заголовке соединения получали из диастереомерной смеси трет-бутил-2-((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-карбоксилата и трет-бутил-2-((2S,4R)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-((S)-2-гидроксипропокси)фенил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-гидрокси-4-метилпирролидин-1-

карбоксилата с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 149, стадии 4, с последующей препаративной HPLC для разделения диастереомеров.

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид (пример 159) (11 мг): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,51 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,36-7,25 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, J=9,7 Гц, 1H), 4,98 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,41 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,02-3,90 (m, 3H), 3,57-3,47 (m, 2H), 2,90 (d, J=15,9 Гц, 1H), 1,52-1,38 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 6H). UPLC-MS 1: масса/заряд 559,3 $[M+H]^+$, t_R=0,74 мин.

Другой диастереомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-(4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид (6 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 559,3/561,3 $[M+H]^+$, t_R=0,63 мин.

Пример 160. (2S,4R)-2-((S)-5-Хлор-6-фтор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидин

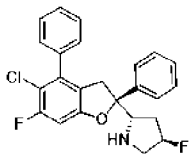
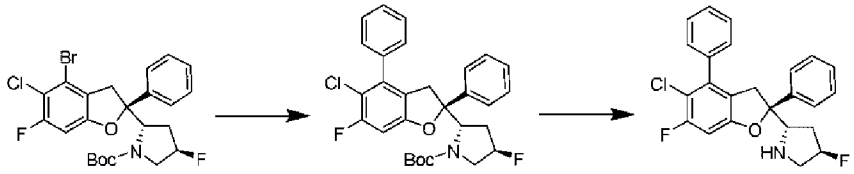


Схема реакции для примера 160



Стадия 1. трет-Бутил-(2S,4R)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат)

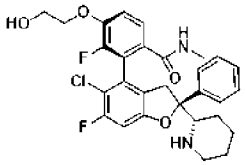
Смесь трет-бутил-(2S,4R)-2-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (C-XXXVII) (109 мг, 0,212 ммоль), фенилбороновой кислоты (38,7 мг, 0,318 ммоль), K_3PO_4 (180 мг, 0,847 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (18 мг, 0,022 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и

концентрировали. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc; градиент: от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке соединения. UPLC-MS 1: масса/заряд 512,1 $[M+H]^+$, t_R=1,44 мин.

Стадия 2. (2S,4R)-2-((S)-5-Хлор-6-фтор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидин (пример 160)

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(2S,4R)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (105 мг, 0,205 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 149, стадии 4. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,57-7,40 (m, 5H), 7,38-7,20 (m, 5H), 7,06 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,04 (dt, J=54,9, 3,5 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=9,7, 6,8 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=16,0, 1,8 Гц, 1H), 3,09 (dd, J=15,9, 1,5 Гц, 1H), 3,05-2,76 (m, 2H), 2,77-2,54 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 1H), 1,70-1,47 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 412,1 $[M+Hl]^+$, t_R=0,99 мин.

Пример 161. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пиперидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид



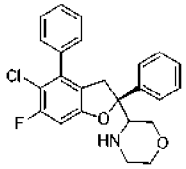
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 155 из трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (C-XLI) и метил-2-бром-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензоата (N-XXXIV) с последующим хроматографическим разделением диастереоизомеров на последней стадии удаления защитной группы N-Boc.

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пиперидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (пример 161): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,25 (q, J=4,5 Гц, 1H), 7,47-7,26 (m, 7H), 7,00 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,96 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,15 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,76 (q, J=5,1 Гц, 2H), 3,59 (dd, J=16,1, 1,9 Гц, 1H), 3,00-2,73 (m, 3H), 2,65 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,76-1,59 (m, 1H), 1,53-1,37 (m, 2H), 1,30-1,08 (m, 4H), 1,03-0,89 (m, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 543,5/545,5 [M+H]+, t_R=0,71 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-

((S)-пиперидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид (161 мг): UPLC-MS 1: масса/заряд 543,5 [M+H]+, t_R=0,66 мин.

Пример 162. (3-((S)-5-Хлор-6-фтор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолин



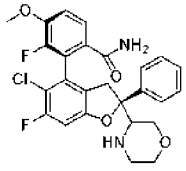
Диастереомерную смесь 3-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолина (C-XLII-b) (36 мг, 0,087 ммоль) подвергали хиральному разделению (ChiralPak IB-N, 530 × 250 мм внутр. диам., 5 мкм, CO2/MeOH +0,1% NH3, 90:10), 25°C, скорость потока: 80 мл/мин.) с получением двух диастереоизомеров с диастереоизомерным избытком >99% соответственно.

Диастереоизомер 1 (15 мг): хиральная SFC: (Chiralpak AY-H 100×3 мм внутр. диам., 3 мкм, гексан/EtOH 96:4, скорость потока: 0,420 мл/мин.), t_R=2,25 мин.

Диастереоизомер 2 (15 мг): хиральная SFC: (Chiralpak AY-H 100×3 мм внутр. диам., 3 мкм, гексан/EtOH 96:4, скорость потока: 0,420 мл/мин.), t_R=3,22 мин.

Указанное в заголовке соединение (15 мг, белое твердое вещество) получали из 3-((S)-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолина (диастереоизомер 2) (15 мг, 0,036 ммоль) и фенилбороновой кислоты (6,65 мг, 0,055 ммоль) с применением условий реакции, подобных тем, которые описаны для примера 160, стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53-7,23 (m, 10H), 7,14 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,57 (d, J=10,5 Гц, 1H), 3,25-3,03 (m, 3H), 2,95-2,61 (m, 6H). UPLC-MS 1: масса/заряд 410,1 $[M+H]^+$, t_R=1,04 мин.

Пример 163. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(морфолин-3-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



Указанное в заголовке соединение (39 мг) получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений: трет-бутил-3-((S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолин-4-карбоксилата (C-XLII) (890

мг, 1,59 ммоль) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV) (439 мг, 1,91 ммоль). После реакции сочетания Сузуки две смеси 2 диастереоизомеров соответственно выделяли посредством флеш-хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, градиент: от 0 до 100% EtOAc). После конечного удаления защитной группы Boc две смеси двух диастереоизомеров соответственно подвергали хиральной SFC (способ 1: ChiralCel OD, 250 × 30 мм внутр. диам., 5 мкм, (CO_2/IPA+0.1% $NH_3.H_2O$) 60:40, скорость потока: 50 мл/мин.; способ 2: Chiralpak AD, 250 × 30 мм внутр. диам., 5 мкм CO_2/(EtOH+0,1% $NH_3.H_2O$) 86:14, скорость потока: 80 мл/мин.) с получением всех четырех диастереоизомеров с диастереоизомерным избытком >99% соответственно.

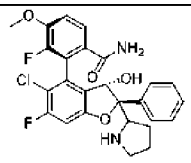
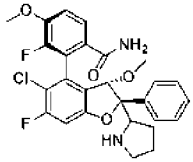
2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-(морфолин-3-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 163) - диастереоизомер 1: хиральная SFC (ChiralCel OD, 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO2/IPA (+0,05% DEA) от 95:5 до 60:40; скорость потока: 2,5 мл/мин.), t_R=6,35 мин. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,46-7,26 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,71-3,48 (m, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,00 (t, J=10,3 Гц, 1H), 2,91 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2,71 (t, J=15,8 Гц, 2H), 1,94 (s, 1H). UPLC-MS 1: масса/заряд 501,1/503,1 $[M+H]^+$, t_R=0,80 мин.

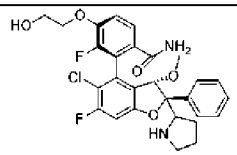
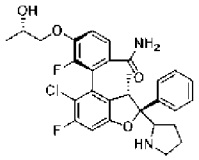
Диастереоизомер 2 (61 мг): хиральная SFC (ChiralCel OD, 150 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм, CO2/IPA (+0,05% DEA), 5-40%), скорость потока: 2,5 мл/мин.) t_R=5,81 мин, UPLC-MS 1: масса/заряд 501,1/503,1 $[M+H]^+$, t_R=0,87 мин.

Диастереоизомер 3 (24 мг): хиральная SFC (ChiralPak AD, 100 × 4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, CO2/MeOH (+20 мМ NH_4OAc), 13%)), t_R=2,17 мин. UPLC-MS 1: масса/заряд 501,3/503,3 $[M+H]^+$, t_R=0,68 мин.

Диастереоизомер 4 (59 мг): хиральная SFC (ChiralPak AD, 100 × 4,6 мм внутр. диам., 5 мкм, CO2/MeOH (+20 мМ NH_4OAc), 13%)), t_R=3,53 мин. UPLC-MS 1: масса/заряд 501,3/503,3 $[M+H]^+$, t_R=0,69 мин.

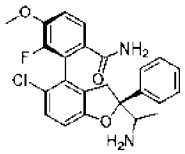
Следующие соединения получали подобно примеру 5a.

Прим.	Структура/химическое название	UPLC MS *масса/заряд* $[M+H]^+$ t_R [мин.] (способ)	^{1}H ЯМР
164	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид; соединение (C-XXXVIII) и арилбромид, 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрил (N-IV), применяли в реакции сочетания Сузуки	501,3 0,80 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) δ 7,67-7,53 (m, 3H), 7,53-7,40 (m, 2H), 7,40-7,19 (m, 5H), 7,08-6,86 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,99-3,69 (m, 4H), 2,80-2,64 (m, 1H), 1,84-1,63 (m, 1H), 1,58-1,30 (m, 2H), 1,22-1,01 (m, 1H).
165	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид; соединение (C-XXXIX) и арилбромид, 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрил (N-IV), применяли в реакции сочетания Сузуки	515,3 0,75 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) δ 7,63-7,56 (m, 3H), 7,37-7,22 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,00-3,88 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,77-2,62 (m, 1H), 2,39-2,21 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,54-1,29 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 1H).

166	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид; соединение (C-XXXIX) и арилбромид, 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрил (N-VI), применяли в реакции сочетания Сузуки.	545,5 0,72 (1)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,63-7,52 (m, 3H), 7,40-7,19 (m, 5H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,92 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,23-4,05 (m, 2H), 4,01-3,85 (m, 1H), 3,85-3,64 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 1H), 1,56-1,29 (m, 2H), 1,19-1,01 (m, 1H).
167	 2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамид; соединение (C-XL) и арил-2-бром-3-фтор-4-((2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропокси)бензонитрила (N-XIII) применяли в реакции сочетания Сузуки.	543,2 0,70 (1)	(600 МГц, DMSO-d6) δ 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,28 (q, J=7,5, 7,1 Гц, 3H), 7,23 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,95 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,91 (dd, J=8,9, 3,5 Гц, 1H), 3,80 (t, J=7,1 Гц, 1H), 3,28 (q, J=7,8 Гц, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,26 (q, J=7,5 Гц, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,43 (dq, J=13,7,

			7,2 Гц, 1H), 1,33 (q, J=7,0 Гц, 1H), 1,13 (d, J=5,7 Гц, 3H), 1,02 (d, J=7,0 Гц, 3H), 0,95 (d, J=9,8 Гц, 1H)

Пример 168. 2-((2S,4S)-2-(1-Аминоэтил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид

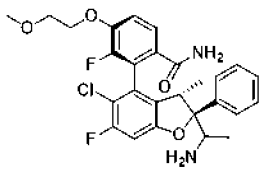


Указанное в заголовке соединение (39 мг) получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений трет-бутил-(1-((S)-5-хлор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамата (C-XLIII) и 2-бром-3-фтор-4-метоксибензонитрила (N-IV).

2-((2S,4S)-2-(1-Аминоэтил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид (пример 168): ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,61 (br s, 1H), 7,49 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,35 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,28 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,52 (d, J=1 6,3 Гц, 1H), 3,16 (q, J=6,2 Гц,1H), 2,93 (d, J=16,5 Гц, 1H), 0,85 (d, J=6,6 Гц, 3 H). UPLC-MS 1: масса/заряд 441,3 $[M+H]^+$, t_R=0,77 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4R)-2-(1-аминоэтил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 441,3 $[M+H]^+$, t_R=0,64 мин.

Пример 169. 2-((2S,3S,4S)-2-(1-Аминоэтил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид

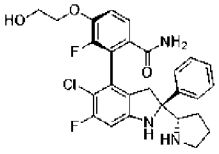


Указанное в заголовке соединение (39 мг) получали аналогично примеру 151 из промежуточных соединений: трет-бутил-(1-((2S,3S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-2-ил)этил)карбамата (C-XLIV) и 2-бром-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензонитрила (N-IX).

2-((2S,3S,4S)-2-(1-Аминоэтил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид (пример 169): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,69 (s br, 1H), 7,56 (dd, J=8,8, 1,4 Гц, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,36-7,19 (m, 4H), 7,07 (s br, 1H), 7,04 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,33-4,18 (m, 2H), 3,70 (t, J=4,5 Гц, 2H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,24 (s br, 2H), 1,03 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,83 (d, J=6,4 Гц, 3H). UPLC-MS 1: масса/заряд 517,3 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,3S,4R)-2-(1-аминоэтил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамид: UPLC-MS 1: масса/заряд 517,3 $[M+H]^+$, t_R=0,73 мин.

Пример 170. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид или (2*P*)-2-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-индол-4-ил}-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид



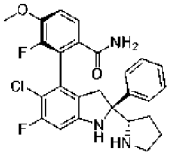
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 5a из промежуточных соединений: трет-бутил-(S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-карбоксилата (C-XLV) и 2-бром-3-фтор-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)бензонитрила (N-VI). После реакции сочетания Сузуки и преобразования нитрила в амид сначала отщепляли группу THP с применением п-толуолсульфоната пиридиния перед тем, как две группы Boc отщепляли с применением 4 M HCl в диоксане. Диастереоизомеры разделяли после удаления защитных групп THP и BOC.

2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид (пример 170): ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,45 (d, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,37 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,34-7,14 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 6,51 (d, *J*=10,4 Гц, 1H), 4,92 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 4,11 (t, *J*=4,9 Гц, 2H), 3,73 (q, *J*=5,1 Гц, 2H), 3,19 (d, *J*=16,4 Гц, 1H), 2,52 (dd, 1H), 2,50-2,44 (m, 3H), 2,07-1,93 (m, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,43 (d, *J*=23,0 Гц, 3H). UPLC-MS 3: масса/заряд 514,2 $[M+H]^+$, t_R=0,71 мин.

Другой диастереоизомер, 2-((2S,4R)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид: UPLC-MS 3: масса/заряд 514,2 $[M+H]^+$, t_R=0,65 мин.

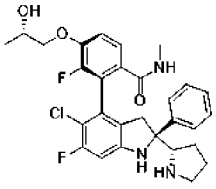
Следующие примеры получали аналогично предыдущим примерам.

Пример 171. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



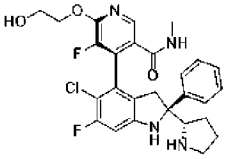
UPLC-MS 3: масса/заряд 484,2 $[M+H]^+$, t_R=0,79 мин.

Пример 172. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамид



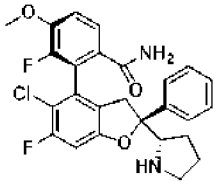
UPLC-MS 4: масса/заряд 542,3 $[M+H]^+$, t_R=0,65 мин.

Пример 173. 4-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамид



UPLC-MS 4: масса/заряд 529,1 $[M+H]^+$, t_R=0,61 мин.

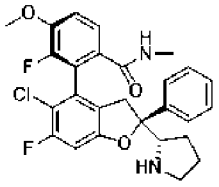
Пример 174. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,59 (s,1H), 7,54 (dd, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 5H), 7,01 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54-3,42 (m, 2H), 2,87 (d, J=15,7 Гц, 1H), 2,70 (dt, J=9,8, 6,5 Гц, 1H), 2,58 (dt, J=9,7, 6,2 Гц, 1H), 2,30 (s br, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,35-1,22 (m,

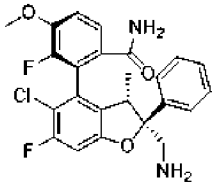
1H). UPLC-MS 4: масса/заряд 485,3 $[M+H]^+$, t_R=0,71 мин.

Пример 175. 2-((2S,4S)-5-Хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамид



^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 8,08 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 4H), 7,00 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,40 (dd, J=15,9, 1,7 Гц, 1H), 2,86 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,62 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,32 (s br, 1H), 1,58-1,42 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H). UPLC-MS 4: масса/заряд 499,3 $[M+H]^+$, t_R=0,70 мин.

Пример 176. 2-((2S,3S,4S)-2-(Аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамид



^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,71 (s, 1H), 7,60 (dd, J=8,7, 1,2 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, J=9,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,16-3-01 (m, 2H), 1,14 (s br, 2H), 0,92 (d, J=7,2 Гц, 3H). UPLC-MS 3: масса/заряд 459,2 $[M+H]^+$, t_R=0,76 мин.

Биохимические анализы in-vitro

Avi-меченный $TEAD4^{217-434}$ человека (1 нМ, полученный, как описано в Hau et al. ChemBioChem 14, 1218, 2013) и стрептавидин LANCE Eu-W1024 (0,5 нМ, PerkinElmer) сначала предварительно инкубировали в течение 1 ч. при комнатной температуре в HEPES (pH 7,4, 50 мМ), KCl (100 мМ), Tween-20 (0,05%), TCEP (0,25 мМ), EDTA (1 мМ) и BSA (0,05%)]. Затем к данному препарату добавляли меченный с помощью Cy5 по N-концу YAP^{60-100} человека (20 нМ). Соединения растворяли при концентрации 10 мМ в 100% DMSO и проводили последовательные разбавления в 100% DMSO. Разбавленные растворы соединений инкубировали в белых 384-луночных планшетах (Greiner

Bio-One) в течение 1 ч. при комнатной температуре с вышеописанной смесью. Конечная концентрация DMSO, присутствующего при анализе, составляла 1%. Флуоресценцию измеряли (задержка 50 мкс между возбуждением и флуоресценцией, время интегрирования 75 мкс) с помощью устройства для считывания Genios Pro (Tecan) с использованием длины волны возбуждения 340 нм и длины волны излучения 620 нм и 665 нм. Данные анализы проводили с применением соотношения излучения TR-FRET 655 нм/620 нм. Значения IC_{50} оценивали посредством аппроксимации данных с помощью нелинейной регрессии для аппроксимации (GraphPad Prism). В "альтернативном" формате анализ проводили в присутствии 5 нМ His-$TEAD4^{217-434}$ человека, 10 нМ N-биотинилированного YAP^{60-100}, 0,2 нМ антитела к антителу, меченному His, меченого европием, и 10 нМ SA-XL665. Результаты, полученные в этом альтернативном формате, отмечены звездочкой *) на таблице ниже.

Пример	**IC_{50} [мкМ]**
1	6,8*)
1a	1,22
1b	>100
2a	0,036*)
2b	247,8*)
2a-1	0,026
2a-2	1,31
3a	0,016
3b	18
4a	0,034
4b	>100
5a	0,005
5b	23,3
4a-1	0,02
6	0,376
7	0,065
8	0,004
9	0,004
10	0,003
11	0,021

12	0,0015
13	0,006
14	0,015
15	0,01
16	0,006
17	0,013
18	0,004
19	0,003
20	0,124
21	0,004
22	0,009
23	0,009
24	0,006
25	0,005
26	0,021
27a	0,001
27b	0,001
28a	0,003
28b	0,003
29	0,01
30	0,143
31	0,003
32a	0,033*)
32b	>100
33	0,003
34	0,009
35	0,009
36	0,01
37	0,002
38	0,002
39	0,102
40	0,042
41	0,089
42	0,006

43	0,005
44	0,006
45	0,01
46	0,003
47	0,004
48	0,002
49	0,005
50	0,03
51	0,003
52	0,011
53	0,006
54a	0,075
54b	0,022
55a	<0,001
55b	0,002
56a	0,002
56b	0,011
57a	0,003
57b	0,006
58a	0,004
58b	0,006
59a	0,006
59b	0,005
60	0,02
61a	0,008
61b	0,01
62a	0,016
62b	0,006
63	0,069
64a	0,002
64b	0,003
65a	0,004
65b	0,455
66a	0,002

66b	0,002
67a	0,002
67b	0,003
68a	0,01
68b	0,012
69a	0,005
69b	0,004
70	0,02
71a	0,002
71b	0,001
72	0,002
73	0,014
74	0,033
75	0,038
76	0,05
77	0,071
78	0,16
79	0,011
80	0,014
81a	0,033
81b	0,032
82	0,119
83	0,024
84	0,041
85a	0,004
85b	0,007
86	0,003
87	0,03
88	0,007
89	0,019
90	0,022
91	0,022
92	0,022
93	0,009

94a	0,002
94b	0,003
95a	0,008
95b	0,007
96	0,005
97	0,004
98	0,005
99	0,002
100a	0,002
100b	0,005
101	0,003
102a	0,003
102b	0,004
103	0,005
104a	0,003
104b	0,002
105	0,002
106	<0,001
107	0,002
108	0,002
109	0,003
110	0,001
111	0,004
112	0,001
113	0,002
114a	0,002
114b	0,002
115a	0,002
115b	0,002
116a	<0,001
116b	0,001
117a	<0,001
117b	0,001
118	0,001

119	0,002
120	0,003
121	0,002
122	0,006
123	0,002
124	0,011
125	0,011
126	0,002
127	0,006
128	0,176
129	0,025
130	0,797
131	1,29
132	2,08
133	0,695
134	0,074
135	0,007
136a	0,007
136b	0,007
137a	0,005
137b	0,006
138a	0,018*)
138b	0,018*)
139a	0,021
139b	0,011
140a	0,004
140b	0,006
141	0,005
142	0,007
143	0,003
144	0,002
145	0,005
146	0,003
147	0,001

148	0,004
149	0,005
150	0,004
151	0,002
152	0,002
153	<0,001
154	0,008
155	0,009
156	0,011
157	0,075
158	0,005
159	0,122
160	4,4
161	0,029
162	1,52
163	0,13
164	0,004
165	0,005
166	0,008
167	0,01
168	0,012
169	0,007
170	0,001
171	0,002
172	0,015
173	0,014
174	0,003
175	0,004

Клеточные анализы in-vitro

Клетки мезотелиомы NCI-H2052 (RRID:CVCL_1518), несущие мутации, активирующие путь выше YAP (гомозиготная делеция LATS2 и мутация NF2), получали из ATCC, тогда как клетки аденокарциномы желудка MKN-45 (RRID:CVCL_0434) с геномной делецией по YAP получали из JCRB.

Чтобы обеспечить контроль активности YAP-зависимого пути,

клетки NCI-H2052 стабильно трансдуцировали лентивирусом, экспрессирующим люциферазу светлячка под контролем промотора, состоящего из 10× последовательности ATTCCTC (на основе (5'-CATTCCT-3')-элемента мышечно-специфического цитидин-аденозин-тимидинового (MCAT) промотора), которую клонировали в вектор pGL4,27 (Promega, Висконсин, США), с последующим субклонированием в pLENTI6TR (Invitrogen, Калифорния, США). Данную клеточную линия также трансдуцировали конструкцией на основе Tet-pLKO-puro, опосредующей индуцируемую тетрациклином экспрессию короткой шпильки, направленной против 3'UTR YAP1 mRNA (5'-CATGAGACAATTTCCATATA-3'). Полученную в результате клеточную линию NCI-H2052 Tet-On shYAP_2371 pLenti6 MCAT_Luc отбирали и поддерживали в среде для роста (RPMI 1640 (Amimed, кат. № 1-41F01-I), 2 мМ L-глутамин (Amimed, кат. № 5-10K50-H), 1% MEM с заменимыми аминокислотами (Amimed, кат. № 5-13K00-H), 10% эмбриональная телячья сыворотка (Gibco, кат № A31608-01, партия № 42F0863K), 1 мМ пируват натрия (Amimed, кат. № 5-60F00-H), 1x пенициллин/стрептомицин (Amimed, кат. № 4-01F00-H)), содержащей 0,5 мкг/мл пуромицина (Gibco, кат. № A11138-03) и 1 мкг/мл бластицидин (Gibco, кат. № A11139-03) при 37°C в увлажненном с помощью 5% CO_2 инкубаторе.

В качестве контроля специфичности клетки MKN-45 стабильно трансдуцировали репортерной конструкцией Ubc-Luc, в которой конститутивная экспрессия люциферазы светлячка управляется промотором гена "домашнего хозяйства" убиквитина C. Полученную в результате клеточную линию MKN-45/Ubc-luc отбирали и поддерживали в среде для роста (RPMI 1640 (Amimed, № 1-41F01-I), 2 мМ L-глутамин (Amimed, кат № 5-10K50-H), 10% эмбриональная телячья сыворотка (Amimed, № 2-01F30-I, партия K08815P), 1% MEM с заменимыми аминокислотами (Amimed, кат. № 5-13K00-H), 1x пенициллин/стрептомицин (Amimed, кат № 4-01F00-H)), содержащей 1 мкг/мл бластицидина (Gibco, кат. № A11139-03) при 37°C в увлажненном с помощью 5% CO_2 инкубаторе.

Растворы соединений

Исходные растворы соединений получали при концентрации 10 мМ в DMSO и хранили при 4°C. Там, где необходимо было получить полную кривую доза-ответ, исходные растворы предварительно разбавляли в DMSO до 1000-кратного необходимого снижения исходной концентрации. На следующий день после посева клеток одиннадцать 2-кратных серийных разбавлений каждого соединения распределяли

непосредственно в планшеты для анализа клеток с применением бесконтактного цифрового диспенсера HP 300D (TECAN, Меннедорф, Швейцария). Конечную концентрацию DMSO нормализовали до 0,1% во всех лунках.

Анализ активности репортерного гена YAP

Способность соединений ингибировать YAP-зависимую транскрипцию оценивали в клетках NCI-H2052 Tet-On shYAP_2371 pLenti6 MCAT_Luc, тогда как специфичность (отсутствие неспецифического ингибирования экспрессии люциферазы для активности) оценивали в клетках MKN-45/Ubc-luc. Отдельные клеточные линии высевали в количестве 2500 клеток/20 мкл/лунка в 384-луночные планшеты с белыми стенками и прозрачным дном (Greiner, кат. № 781098) и инкубировали в течение ночи при 37°C перед добавлением серийных разбавлений соединений, как описано выше. После инкубации в течение 24 часов при 37°C количественно определяли опосредованную соединением модуляцию активности репортерного гена через 5 мин. после добавления 20 мкл BrightGlo (Promega, кат. № E2620) посредством измерения интенсивности люминесценции на многорежимном устройстве для считывания планшета (TECAN, Меннедорф, Швейцария, время интегрирования 100 мс). Для анализа данных фоновое значение для анализа, определенное в лунках, содержащих среду, но без клеток, вычитали из всех точек данных. Дозозависимые эффекты соединения выражали в % контроля, получавшего среду-носитель (сигнал люминесценции, создаваемый клетками, принимающими только DMSO), и значения IC50 рассчитывали с применением четырехпараметрической модели аппроксимации.

Анализ пролиферации

Функциональный эффект соединений на пролиферацию клеток оценивали с применением клеток NCI-H2052 Tet-On shYAP_2371 pLenti6 MCAT_Luc и MKN-45/Ubc-luc посредством количественного определения восстанавливающей способности живых клеток с применением красителя резазурина, представляющего собой окислительно-восстановительный индикатор. Вкратце, отдельные клеточные линии высевали в количестве 750 клеток/20 мкл/лунка (NCI-H2052) или 500 клеток/20 мкл/лунка (MKN-45) в 384-луночные планшеты с черным стенками и прозрачным дном (Corning, кат. № 3712) и инкубировали в течение ночи при 37°C перед добавлением серийных разбавлений соединений, как описано выше. После инкубации в течение 72 часов при 37°C количественно определяли опосредованную соединением модуляцию жизнеспособности клеток через 4 часов после добавления 5 мкл

натриевой соли резазурина (SIGMA, кат. № R7017, 0,85 мкг/мл в забуференном фосфатом солевом растворе) посредством измерения интенсивности флуоресценции резоруфина (восстановленная форма резазурина) на многорежимном устройстве для считывания планшета (TECAN, Меннедорф, Швейцария, Возб./Изл. 544/590 нм). Для анализа данных фоновое значение для анализа, определенное в лунках, содержащих среду, но без клеток, вычитали из всех точек данных. Чтобы обеспечить возможность дифференциации цитотоксических от цитостатических соединений, количество жизнеспособных клеток оценивали относительно количества, наблюдаемого во время добавления соединения с применением отдельного планшета для клеток (день 0). Эффект конкретной концентрации тестируемого соединения на пролиферацию/жизнеспособность клеток выражали в виде процента от показаний флуоресценции с поправкой на 0-й день, полученном для клеток, обрабатываемых только средой-носителем (DMSO, конечная концентрация 0,1%), которая была установлена на уровне 100%, при этом считывания флуоресценции для лунок, содержащих только среду, но не клетки, были установлен на уровне -100%. Концентрации соединения, приводящие к полумаксимальному ингибированию роста (GI50) определяли с применением стандартный четырехпараметрической аппроксимации кривой.

	Reporter gene assay		Proliferation assay	
Example	NCI-H2052 IC_{50} [мкм]	MKN-45 IC_{50} [мкм]	NCI-H2052 GI_{50} [мкм]	MKN-45 GI_{50} [мкм]
5a	0,13	>20	0,28	>10
5b	>10	>10	>10	>10
4a-1	0,6	>10	0,59	>10
10	0,064	>10	0,099	>10
11	0,173	>20	0,284	>10
12	0,037	>20	0,086	>10
13	0,102	>10	0,166	>10
14	0,176	>10	0,19	>10
15	0,27	>10	0,276	>10
18	0,379	19,5	0,553	>12,5
20	2,92	>10	6,88	>10
21	0,154	>10	0,247	>10
22	0,157	>20	0,256	>10

25	0,106	>10	0,145	>10
26	0,144	>20	0,31	>10
27a	0,026	>10	0,081	>10
27b	0,078	>10	0,182	>10
28a	0,086	>10	0,224	>10
28b	0,055	>10	0,148	>10
29	2,005	>10	1,85	>10
30	4,77	>10	6,84	>10
31	0,343	>10	0,346	>10
32a	0,498	>10	0,833	6,12
33	0,161	>10	0,161	>10
35	0,276	>10	0,31	>10
37	0,033	>10	0,052	>10
38	0,024	>10	0,029	>10
39	2,15	>10	2,83	>10
42	0,391	>10	0,493	9,4
43	0,047	>10	0,094	>10
44	0,069	>10	0,109	>10
47	0,05	>10	0,035	>10
51	0,062	>10	0,071	>10
52	0,109	>10	0,174	>10
54a	0,147	>10	0,67	>10
54b	0,118	>10	0,258	>10
56a	0,07	>10	0,195	>10
56b	0,194	7,6	0,372	>10
58a	0,067	>10	0,125	>10
58b	0,104	>10	0,167	>10
62a	0,203	>10	0,24	>10
62b	0,054	>10	0,089	>10
64a	0,015	>10	0,036	>10
64b	0,022	>10	0,041	>10
69a	0,08	>10	0,111	>10
69b	0,114	7,8	0,171	6,7
72	0,039	9,8	0,072	>10

74	0,419	>10	0,674	>10
81a	0,231	>10	0,467	>10
81b	0,316	>10	0,571	>10
83	0,394	>10	0,503	>10
86	0,119	>10	0,129	>10
88	0,091	>10	0,242	>10
89	0,596	>10	1,6	>10
90	1,43	>10	1,7	>10
91	0,96	>10	1,93	>10
94a	0,045	>10	0,068	>10
94b	0,083	>10	0,101	>10
96	0,084	>10	0,188	>10
97	0,065	>10	0,117	>10
99	0,023	>10	0,026	>10
101	0,067	>10	0,106	>10
103	0,108	>10	0,172	>10
104a	0,035	>10	0,144	6,2
104b	0,022	>10	0,055	>10
106	0,014	>10	0,013	>10
109	0,075	>10	0,086	>10
110	0,014	>4	0,027	>4
113	0,021	>10	0,029	>10
114a	0,018	>10	0,023	>10
114b	0,023	>10	0,034	>10
117a	0,015	>10	0,014	>10
117b	0,016	>10	0,03	>10
118	0,01	>5,5	0,015	>5,5
119	0,022	>10	0,028	>10
120	0,02	>10	0,022	>10
121	0,02	>10	0,036	>10
122	0,085	>10	0,059	>10
123	0,025	>10	0,044	>10
124	1,23	>10	1,07	>10
125	0,671	>10	1,18	>7,5

126	0,045	>10	0,076	>10
127	0,065	>10	0,141	>10
128	5,72	>10	7,05	>10
129	0,615	>10	0,892	>10
134	2,31	>10	1,57	>10
135	0,247	>10	0,627	8,64
138a	0,239	>20	0,366	>13,3
138b	0,221	7,63	0,435	>10
140a	0,023	>10	0,028	>10
140b	0,028	>10	0,029	>10
144	0,01	>8	0,01	>8
145	0,046	>20	0,058	>20
146	0,025	>10	0,023	>10
147	0,011	>3,3	0,005	>3,3
148	0,054	>20	0,053	>20
149	0,096	>10	0,1	>10
150	0,074	>10	0,085	>10
151	0,015	>10	0,022	>10
152	0,036	>10	0,025	>10
153	0,024	>10	0,104	>10
154	0,077	>10	0,059	>10
155	0,048	>20	0,041	>20
158	0,093	>10	0,181	>10
159	1,06	>15	0,856	>15
161	0,174	>10	0,167	>10
162	1,00	>10	1,76	>10
164	0,107	>10	0,107	>10
165	0,082	>10	0,131	>10
166	0,136	>10	0,256	>10
167	0,058	>10	0,082	>10
168	0,253	>10	0,267	>10
169	0,153	>10	0,246	7,83
170	0,012	>8	0,023	>8
171	0,116	15,5	0,073	13

172	0,144	>20	0,104	>20
173	0,187	>20	0,158	>20
174	0,037	12	0,021	11
175	0,062	13	0,05	7
176	0,018	11	0,021	16

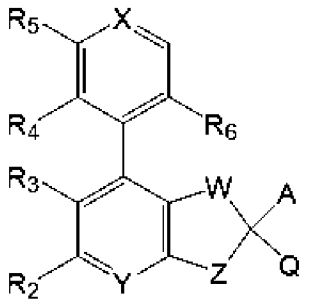
Как показано с помощью данных, представленных выше, соединения по настоящему изобретению представляют собой эффективные ингибиторы YAP/TAZ-TEAD PPI. Результаты показывают, что соединения, следовательно, могут быть применимы в лечении заболеваний или состояний, опосредованных сверхэкспрессией YAP, и/или амплификацией YAP, и/или взаимодействием YAP/TAZ-TEAD, таких как виды рака.

Таким образом, после описания нескольких аспектов нескольких вариантов осуществления специалистам в данной области техники должны быть понятны различные изменения, модификации и улучшения. Подразумевается, что такие изменения, модификации и улучшения являются частью настоящего изобретения и находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, вышеприведенное описание и графические материалы приведены только в качестве примера.

Специалистам в данной области техники будут понятны многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе, или же путем проведения не более чем обычных экспериментов они смогут установить такие эквиваленты. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



(I),

где

W выбран из O и CH-R_w;

X выбран из CH и N;

Y выбран из CH и N;

Z выбран из CH_2, O и NH;

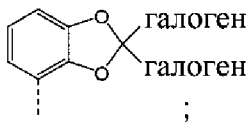
где если Y представляет собой N, W представляет собой CH-R_w, и Z представляет собой O;

A выбран из

(i) фенила, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

(ii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо; и

(iii) галогенбензодиоксольного фрагмента формулы



;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) гидрокси, (iii) C_1-C_3алкокси, (iv) гидрокси-C_1-C_3алкила, (v) C_1-C_3алкила и (vi) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) $-C(R^7)_2-N(R^8)-R_1$, (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, -S(=O) и $-S(=O)_2$, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-

C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

R_1 выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_6алкила, который необязательно является дейтерированным, и (iii) $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$;

R_{1a} выбран из (i) гидроксиС$_1$-C_4алкила, (ii) C_1-C_3алкокси, (iii) 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено однократно или более чем однократно C_1-C_3алкилом, $(CH_2)_{0-1}C(O)$ди(C_1-C_3алкил)амино, SO_2C_1-C_3алкилом, $C(O)C_1$-C_3алкилом или оксо, (iv) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-C_4алкилом, C_1-C_6алкокси, $C(O)OC_1$-C_3алкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-C_3алкилом, NHR^{1b}, $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-C_3алкокси-C_1-C_3алкилом, галогеном, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, или двумя группами R^{1e},

где две R^{1e} присоединены при одном и том же атоме углерода и вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо;

R^{1b} выбран из (i) $C(O)C_1$-C_3алкила и (ii) SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-C_4алкила;

R_2 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

R_3 выбран из (i) галогена, (ii) галогенС$_1$-C_3алкила и (iii) циано;

R_4 выбран из (i) водорода, (ii) галогена и (iii) C_1-C_3алкила;

R_5 выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного C_3-C_6циклоалкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем кольцо необязательно замещено $C(O)C_1$-C_3алкилом;

(iii) галогена, (iv) гидроксиС$_1$-C_6алкокси, где алкокси

необязательно является дейтерированным, (v) галогенC_1-C_6алкокси, необязательно замещенного гидрокси, (vi) S-галогенC_1-C_3алкила, необязательно замещенного гидрокси, (vii) C_1-C_3алкоксиC_1-C_3алкокси, (viii) $NR^{5a}R^{5b}$, (ix) C_1-C_3алкила, (x) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, и (xi) гидрокси;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

или

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно несет гидроксильную группу;

R_6 выбран из (i) водорода, (ii) циано, (iii) $C(O)NHR^{6a}$, (iv) NHR^{6b} и (v) C_1-C_3алкокси, замещенного NH_2 или гидрокси;

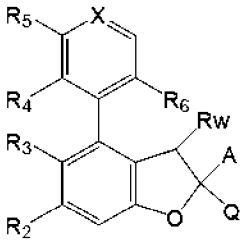
R^{6a} выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила, (iii) C_3-C_6циклоалкила, (iv) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено C_1-C_3алкилом;

R^{6b} представляет собой C_1-C_3алкил, замещенный NH_2 или гидрокси;

каждый R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила; и

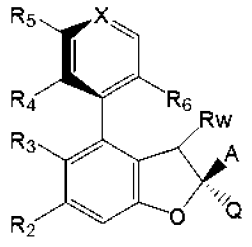
R^8 представляет собой водород или C_1-C_3-алкил.

2. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ia),



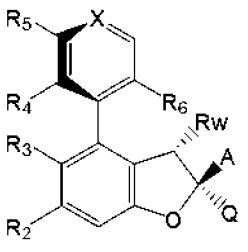
(Ia).

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Ic),



(Ic).

4. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль формулы (Id),



(Id).

5. Соединение формулы (I), (Ia), (Ic) или (Id) по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

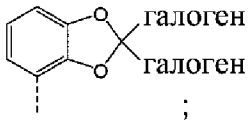
X выбран из CH и N;

A выбран из

(i) фенила, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

(ii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно из N и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо; и

(iii) галогенбензодиоксольного фрагмента формулы



;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) гидрокси, (iii) C_1-C_3алкокси, (iv) гидрокси-C_1-C_3алкила, (v) C_1-C_3алкила и (vi) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) $-C(R^7)_2-N(R^8)-R^1$, (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, и где необязательно N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и метилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

R_1 выбран из водорода, C_1-C_6алкила и $(CH_2)_{0-2}R_{1a}$, где

R_{1a} выбран из (i) C_1-C_3алкокси, (ii) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем

однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом, С$_1$-С$_4$алкокси, С(О)ОС$_1$-С$_3$алкилом, CO_2H, С(О)NR^{1c}R^{1d}, С$_1$-С$_6$алкилом, галогеном, галогенС$_1$-С$_3$алкокси-С$_1$-С$_3$алкилом, SO_2С$_1$-С$_3$алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, NHR^{1b}, С(О)NR^{1c}R^{1d}, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, или двумя группами R^{1e}, где две группы R^{1e} присоединены при одном и том же атоме углерода и образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, или С$_3$-С$_6$циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо, (iii) 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно независимо замещено однократно или более чем однократно С$_1$-С$_3$алкилом, $(CH_2)_{0-1}$С(О)ди(С$_1$-С$_3$алкил)амино, SO_2С$_1$-С$_3$алкилом, С(О)С$_1$-С$_3$алкилом или оксо;

R^{1b} выбран из С(О)С$_1$-С$_3$алкила и SO_2С$_1$-С$_3$алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) С$_1$-С$_3$алкила и (iii) гидроксиС$_1$-С$_4$алкила;

R$_2$ представляет собой водород или галоген;

R$_3$ представляет собой галоген, галогенС$_1$-С$_3$алкил или циано;

R$_4$ выбран из водорода, галогена и С$_1$-С$_3$алкила;

R$_5$ выбран из (i) водорода, (ii) галоген-С$_1$-С$_6$алкокси, необязательно замещенного гидрокси, (iii) S-галогенС$_1$-С$_3$алкила, необязательно замещенного гидрокси, (iv) С$_1$-С$_3$алкоксиС$_1$-С$_3$алкокси, (v) С$_1$-С$_6$алкокси, необязательно замещенного SO_2С$_1$-С$_3$алкилом, С$_3$-С$_6$циклоалкилом, CO_2H или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем кольцо необязательно замещено С(О)С$_1$-С$_3$алкилом, (vi) С$_1$-С$_3$алкила, (vii) гидроксиС$_1$-С$_6$алкокси, (viii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, и (ix) гидрокси;

R$_6$ представляет собой циано, С(О)NHR^{6a}, NHR^{6b} или С$_1$-С$_3$алкокси, замещенный NH_2 или гидрокси;

R^{6a} выбран из (i) водорода, (ii) С$_1$-С$_3$алкила, (iii) С$_3$-С$_6$циклоалкила и (iv) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один

гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно по меньшей мере один гетероатом N, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено C_1-C_3алкилом;

R^{6b} представляет собой C_1-C_3алкил, замещенный NH_2 или гидрокси;

каждый R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила; и

R^8 представляет собой водород или C_1-C_3алкил.

6. Соединение формулы (I), (Ia), (Ic) или (Id) по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X выбран из CH и N;

A представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкокси, (iii) гидрокси-C_1-C_3алкила, (iv) C_1-C_3алкила и (v) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) $-C(R^7)_2-NH-R_1$ и (ii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, где N присутствует в α-положении по отношению к атому, связывающему Q с остальной частью молекулы, и где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила и галогена;

R_1 выбран из (i) C_1-C_6алкила и (ii) R_{1a};, где

R_{1a} выбран из C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, C_1-C_6алкилом или галогеном;

R_2 представляет собой водород или галоген;

R_3 представляет собой галоген;

R_4 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

R_5 выбран из галоген-C_1-C_6алкокси, гидрокси, C_1-C_6алкокси и гидроксиC_1-C_6алкокси;

R_6 представляет собой $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

и

каждый R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила.

7. Соединение формулы (I), (Ia), (Ic) или (Id) по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X выбран из CH и N;

A представляет собой фенил, причем фенил необязательно

замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси, в частности, незамещенный фенил;

R_w выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

Q выбран из (i) -$C(R^7)_2$-NH-R_1 и (ii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N и O, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N и он находится в α-положении по отношению к атому углерода, связывающему Q с остальной частью молекулы, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила и галогена;

R_1 выбран из (i) C_1-C_6алкила и (ii) R_{1a};, где

R_{1a} представляет собой C_3-C_6циклоалкил, необязательно независимо замещенный однократно или более чем однократно гидрокси, C_1-C_6алкилом или галогеном;

R_2 представляет собой галоген, в частности, фтор;

R_3 представляет собой галоген, в частности, хлор;

R_4 представляет собой галоген, в частности, фтор;

R_5 выбран из C_1-C_6алкокси и гидроксиС$_1$-C_6алкокси;

R_6 представляет собой $C(O)NHR^{6a}$;

R^{6a} выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

и

каждый R^7 представляет собой водород.

8. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, состоящей из

(S)-(5-хлор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метанамина;

N1-(2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенил)этан-1,2-диамина;

2-(2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторфенокси)этанамина;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-метилбензамида;

трифторацетатной соли 2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-хлорбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)-4-хлор-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-2-фторпропокси)бензамида;

трифторацетатной соли 2-(3-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-карбамоил-2-фторфенокси)уксусной кислоты;

4-(((R)-4-ацетилморфолин-2-ил)метокси)-2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-6-(дифторметокси)-5-фторникотинамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(метиламино)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-N-циклопропил-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифтор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-(пиридин-3-

ил)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((цис-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

(транс)-4-(((((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты;

(цис)-4-(((((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2-фтор-3-метоксифенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты;

2-((2R,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(тиазол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-(2-фторфенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(циклопропилметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4R)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-((1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)тио)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((метилсульфонил)метокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(3,3-дифторпропокси)-3-фторбензамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

4-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((циклопропилметил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-(метилсульфонил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-(метилсульфонил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(фторметил)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(((4-ацетамидоциклогексил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(метилсульфонамидо)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((4-(диметилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((4-(гидроксиметил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((2R,4r,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((2R,4s,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-этил-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-этил-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(1H-имидазол-1-ил)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(пиримидин-2-илметокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(пиримидин-2-илметокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-((трет-бутиламино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((R)-2-

гидроксипропил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((1-метилциклопропил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(((транс)-4-(1H-тетразол-1-ил)циклогексил)амино)метил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс-3-((дифторметокси)метил)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((1S,3R,4R)-3-фтор-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((1R,3S,4S)-3-фтор-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-3-фторциклобутил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2R,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2R,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(6-метоксипиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-метоксипиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-гидрокси-2-(2-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-((циклобутиламино)метил)-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-((циклобутиламино)метил)-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-

гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метокси-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

4-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-метоксиэтокси)никотинамида;

2-((2R,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((цис-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-2-((циклобутиламино)метил)-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

4-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-

дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)никотинамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензонитрила;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-(2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3,4-дифторфенокси)этан-1-ола;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(6-гидроксипиридин-2-ил)-3-метил-2-((метиламино)метил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2R,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-3-метил-2-(пиридин-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4R)-2-(аминометил)-2-фенил-5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-метоксибензамида;

2-((2S,4R)-5-циано-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамида;

(S)-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)метил)-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-5-карбонитрила;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидрофуро[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-фторбензамида;

2-(2-(аминометил)-6-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-(2-(аминометил)-5-хлор-2-фенилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенилиндолин-4-

ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-((циклогексиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((цис)-4-метоксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-(((транс)-4-метоксициклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

метил-(цис)-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2,3-дифторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата;

метил-(транс)-4-(((2S,4S)-4-(6-карбамоил-2,3-дифторфенил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил)амино)циклогексан-1-карбоксилата;

2-((2S,4S)-2-(((транс)-4-карбамоилциклогексил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-2-(((цис)-4-карбамоилциклогексил)амино)метил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((цис)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((цис)-3-(дифторметил)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-2-(((транс)-3-(дифторметил)циклобутил)амино)метил)-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси-1,1,2,2-d4)-N-метилбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метил-d3)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-((метил-d3)амино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси-

1,1,2,2-d4)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

4-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((2S,3R,4S)-5-хлор-6-фтор-3-(метоксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3R,4S)-5-хлор-6-фтор-3-(гидроксиметил)-2-((метиламино)метил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(((транс)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино) метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(азетидин-2-ил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

(2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-5-(метилкарбамоил)пиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты;

4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-5-фтор-6-гидрокси-N-метилникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(4-гидроксипирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-4-(дифторметокси)-3-фторбензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(4-гидрокси-4-метилпирролидин-2-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

(2S,4R)-2-((S)-5-хлор-6-фтор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)-4-фторпирролидина;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пиперидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамида;

(3-((S)-5-хлор-6-фтор-2,4-дифенил-2,3-дигидробензофуран-2-ил)морфолина;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-(морфолин-3-ил)-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метокси-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,3S,4S)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2-(пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)бензамида;

2-((2S,4S)-2-(1-аминоэтил)-5-хлор-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,3S,4S)-2-(1-аминоэтил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-3-фтор-4-((S)-2-гидроксипропокси)-N-метилбензамида;

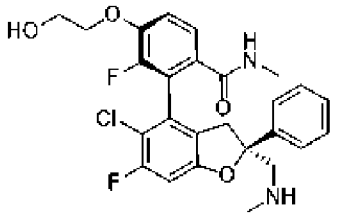
4-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)индолин-4-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-N-метилникотинамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида;

2-((2S,4S)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-((S)-пирролидин-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метокси-N-метилбензамида; и

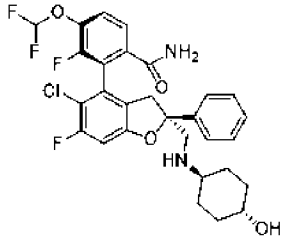
2-((2S,3S,4S)-2-(аминометил)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-фенил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-фтор-4-метоксибензамида.

9. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



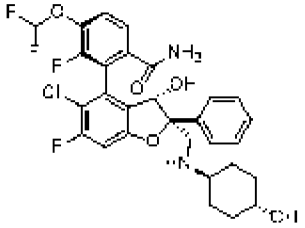
.

10. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой

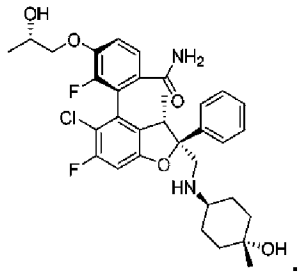


.

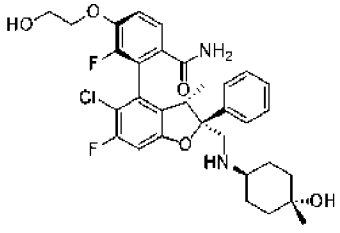
11. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



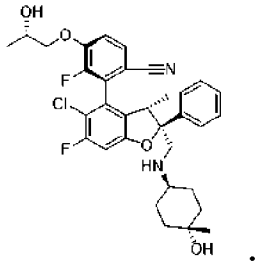
12. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



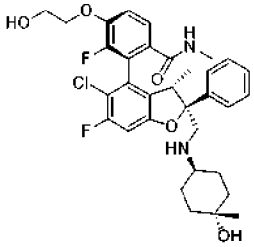
13. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



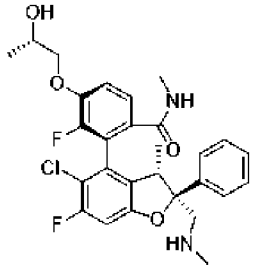
14. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



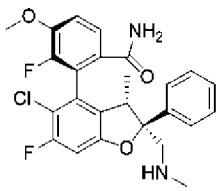
15. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



16. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой

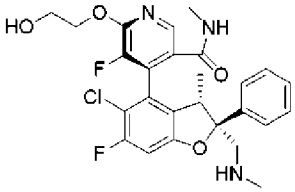


17. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



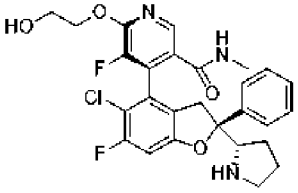
.

18. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



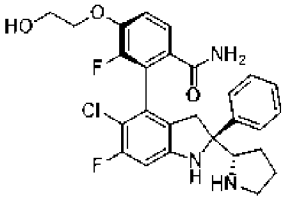
.

19. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



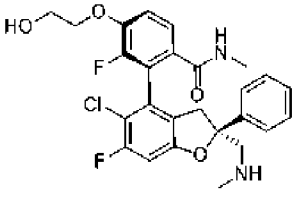
.

20. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



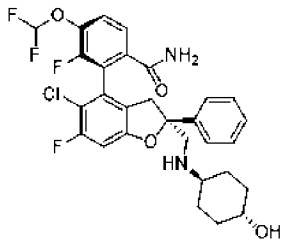
.

21. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-N-метилбензамид и характеризуется следующей структурой:



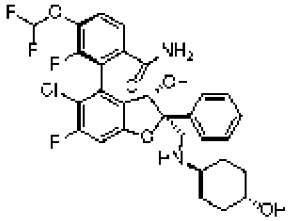
.

22. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-[(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил]амино}метил)-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид и характеризуется следующей структурой:

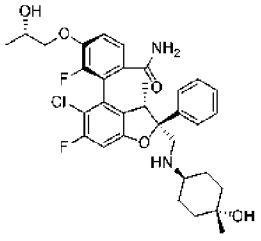


.

23. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-гидрокси-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил]амино}метил)-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-4-(дифторметокси)-3-фторбензамид и характеризуется следующей структурой:



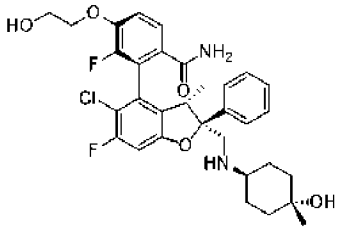
24. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]бензамид и характеризуется следующей структурой:



.

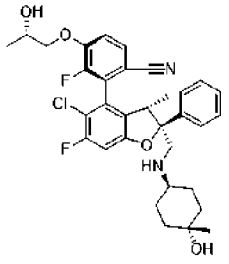
25. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид

и характеризуется следующей структурой:



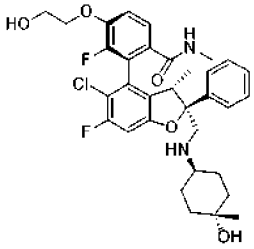
.

26. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-[(2S)-2-гидроксипропокси]бензонитрил и характеризуется следующей структурой:



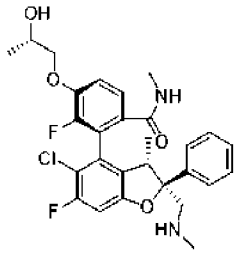
.

27. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-[(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-2-({[(1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил]амино}метил)-3-метил-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилбензамид и характеризуется следующей структурой:



.

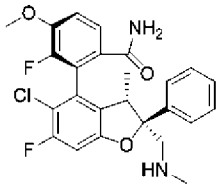
28. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-[(2*S*)-2-гидроксипропокси]-*N*-метилбензамид и характеризуется следующей структурой:



.

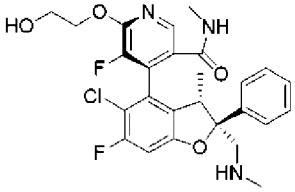
29. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-3-фтор-4-метоксибензамид и

характеризуется следующей структурой:



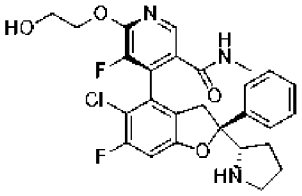
.

30. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (4*P*)-4-{(2*S*,3*S*)-5-хлор-6-фтор-3-метил-2-[(метиламино)метил]-2-фенил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилпиридин-3-карбоксамид и характеризуется следующей структурой:



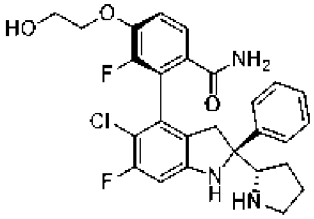
.

31. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (4*P*)-4-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}-5-фтор-6-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилпиридин-3-карбоксамид и характеризуется следующей структурой:



.

32. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой (2*P*)-2-{(2*S*)-5-хлор-6-фтор-2-фенил-2-[(2*S*)-пирролидин-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-индол-4-ил}-3-фтор-4-(2-гидроксиэтокси)бензамид и характеризуется следующей структурой:



.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

34. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически

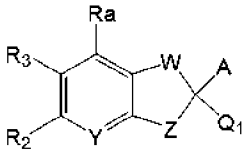
приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

35. Способ лечения рака или опухоли у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ic) или (Id) по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Комбинация, содержащая соединение формулы (I), (Ia), (Ic) или (Id) по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько терапевтически активных средств.

37. Соединение по любому из пп. 1-32 для применения в лечении рака или опухоли или в способе по п. 35, необязательно где рак или опухоль несет (i) одно или несколько слияний YAP/TAZ, (ii) одну или несколько мутаций усечения или делеций NF2/LATS1/LATS2 или (iii) одно или несколько функциональных слияний YAP/TAZ.

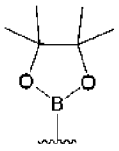
38. Соединение формулы (IV) или его соль,



(IV),

где

R_a выбран из (i) галогенид-иона, такого как бром или йодид (предпочтительно бром), и (ii) $B(R'_a)_2$, где каждая R'_a представляет собой гидрокси, или две группы R'_a вместе с бором, к которому они присоединены, образуют пинаколборонатный фрагмент формулы



;

Q_1 выбран из (i) $-C(R^7)_2-R_b$ и (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, -S(=O) и $-S(=O)_2$, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, причем гетероатом N необязательно замещен защитной группой, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым

мостиковой бициклической структуры;

R_b выбран из (i) гидрокси, (ii) $N(R^8)$-R_b', (iii) азидо;

R_b' выбран из (i) защитной группы для азота, (ii) C_3-C_6циклоалкила, необязательно независимо замещенного однократно или более чем однократно гидрокси, гидроксиС$_1$-С$_4$алкилом; C_1-C_6алкокси (предпочтительно C_1-C_4алкокси), $C(O)OC_1$-C_3алкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкилом, NHR^{1b}, $(CH_2)_{0-1}C(O)NR^{1c}R^{1d}$, C_1-C_6алкилом, галогенС$_1$-С$_3$алкокси-С$_1$-С$_3$алкилом, галогеном, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S; или 2 группами $R1^e$,

где две группы R^{1e} присоединены при одном и том же атоме углерода и вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, или C_3-C_6циклоалкил, причем насыщенное гетероциклическое кольцо или циклоалкил необязательно замещены гидрокси или оксо;

R^{1b} выбран из (i) $C(O)C_1$-C_3алкила и (ii) SO_2C_1-C_3алкила;

каждый из R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила и (iii) гидроксиС$_1$-С$_4$алкила;

R_2 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

R_3 выбран из (i) галогена, (ii) галогенС$_1$-С$_3$алкила и (iii) циано;

каждый R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила;

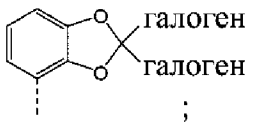
R^8 представляет собой водород или C_1-C_3-алкил;

A выбран из

(i) фенила, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенС$_1$-С$_3$алкокси;

(ii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо; и

(iii) галогенбензодиоксольного фрагмента формулы



;

W выбран из O и CH-R_w;

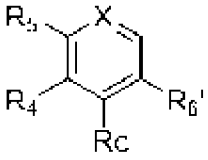
R_w выбран из (i) водорода, (ii) гидрокси, (iii) C_1-C_3алкокси, (iv) гидрокси-C_1-C_3алкила, (v) C_1-C_3алкила и (vi) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Y выбран из CH и N; и

Z выбран из CH_2, O и NH.

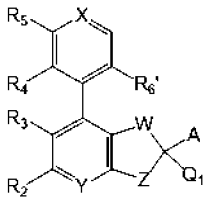
39. Способ получения соединения формулы (I), (Ia), (Ic) или (Id) по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадию:

a) осуществления реакции сочетания соединения формулы (IV) по п. 38 с соединением формулы (V),



(V),

в присутствии подходящего катализатора, такого как катализатор на основе Pd, с получением соединения общей формулы (III),



(III),

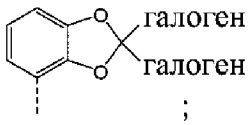
где

A выбран из

(i) фенила, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

(ii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо; и

(iii) галогенбензодиоксольного фрагмента формулы



;

Q_1 выбран из (i) $-C(R^7)_2-$ R_b и (ii) 9- или 10-членного частично насыщенного гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом N, и (iii) 4-, 5- или 6-членного насыщенного гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом или гетероатомную группу, выбранные из N, O, S, -S(=O) и $-S(=O)_2$, при условии, что присутствует по меньшей мере один гетероатом N, причем гетероатом N необязательно замещен защитной группой, где гетероциклическое кольцо является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из гидрокси, C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси, галогена и C_1-C_3алкилена, с образованием мостика между двумя атомами кольца насыщенного гетероциклического кольца, с образованием тем самым мостиковой бициклической структуры;

каждый R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила;

W выбран из O и CH-R_w;

R_w выбран из (i) водорода, (ii) гидрокси, (iii) C_1-C_3алкокси, (iv) гидрокси-C_1-C_3алкила, (v) C_1-C_3алкила и (vi) C_1-C_3алкокси-C_1-C_3алкила;

Y выбран из CH и N;

Z выбран из CH_2, O и NH;

X выбран из CH и N;

R_2 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

R_3 выбран из (i) галогена, (ii) галогенC_1-C_3алкила и (iii) циано;

R_4 выбран из (i) водорода, (ii) галогена и (iii) C_1-C_3алкила;

R_5 выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_6алкокси, необязательно замещенного C_3-C_6циклоалкилом, CO_2H, SO_2C_1-C_3алкилом, 5- или 6-членным ароматическим гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5- или 6-членным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N и O, причем кольцо необязательно замещено C(O)C_1-C_3алкилом;

(iii) галогена, (iv) гидроксиC_1-C_6алкокси, где алкокси необязательно является дейтерированным, (v) галогенC_1-C_6алкокси, необязательно замещенного гидрокси, (vi) S-галогенC_1-C_3алкила, необязательно замещенного гидрокси, (vii) C_1-C_3алкоксиC_1-C_3алкокси, (viii) $NR^{5a}R^{5b}$, (ix) C_1-C_3алкила, (x) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, и (xi) гидрокси;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо выбран из (i) водорода и (ii) C_1-C_3алкила;

или

R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, причем насыщенное гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно несет гидроксильную группу;

R_6 выбран из (i) водорода, (ii) циано, (iii) $C(O)NHR^{6a}$, (iv) NHR^{6b} и (v) C_1-C_3алкокси, замещенного NH_2 или гидрокси;

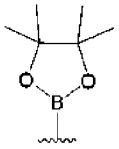
R^{6a} выбран из (i) водорода, (ii) C_1-C_3алкила, (iii) C_3-

C_6циклоалкила, (iv) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено C_1-C_3алкилом;

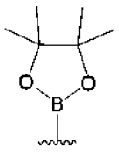
R^{6b} представляет собой C_1-C_3алкил, замещенный NH_2 или гидрокси;

каждый R^7 независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила;

где если R_a представляет собой галогенид-ион, такой как бромид или йодид, R_c представляет собой $B(R'_a)_2$, где каждая R'_a представляет собой гидрокси, или две группы R'_a вместе с бором, к которому они присоединены, образуют пинаколборонатный фрагмент формулы

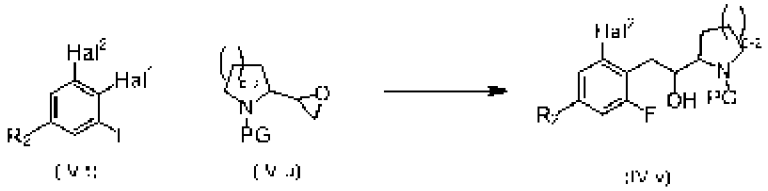

;

где если R_a представляет собой $B(R'_a)_2$, где каждая R'_a представляет собой гидрокси, или две группы R'_a вместе с бором, к которому они присоединены, образуют пинаколборонатный фрагмент формулы


; R_c представляет собой галогенид-ион, такой как бромид или йодид; и

R_6' представляет собой функциональную группу, способную к преобразованию в R_6, такой как -CN или $C(O)OC_1$-C_6алкил.

40. Способ получения соединения формулы (IV-v) или его соли, включающий стадии (i) обработки соединения формулы (IV-t) металлоорганическим реагентом и (ii) осуществления реакции полученной смеси с эпоксидом формулы (IV-u),

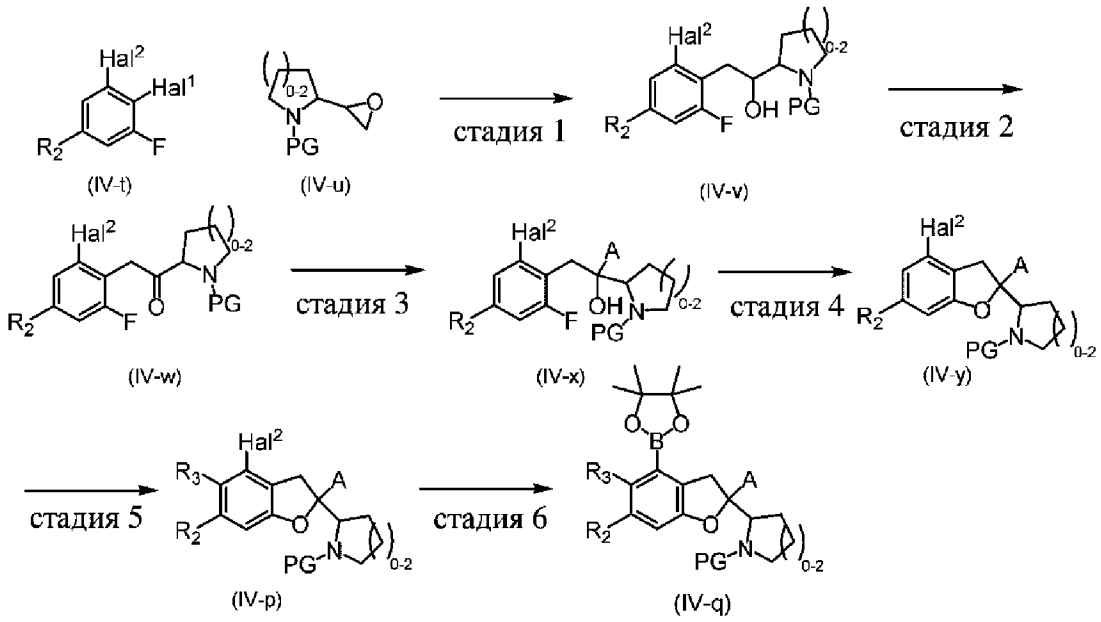


где R_2 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

PG представляет собой защитную группу для азота, Hal^1 представляет собой Br или I, Hal^2 представляет собой Cl или Br;

и если Hal^1 представляет собой I, Hal^2 представляет собой Cl или Br, и если Hal^2 представляет собой Cl, Hal^1 представляет собой Br или I.

41. Способ получения соединения формулы (IV-q) из соединения формулы (IV-v) и соединения формулы (IV-u) в соответствии со схемой синтеза, приведенной ниже:



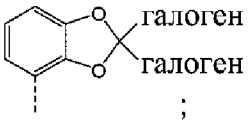
где

A выбран из

(i) фенила, причем фенил необязательно замещен галогеном или галогенC_1-C_3алкокси;

(ii) 5- или 6-членного ароматического гетероциклического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, причем ароматическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено гидрокси, C_1-C_3алкокси или оксо; и

(iii) галогенбензодиоксольного фрагмента формулы



;

R_2 выбран из (i) водорода и (ii) галогена;

R_3 выбран из (i) галогена, (ii) галогенC_1-C_3алкила и (iii) циано;

PG представляет собой защитную группу для азота, Hal^1 представляет собой Br или I, Hal^2 представляет собой Cl или Br;

где если Hal^1 представляет собой I, Hal^2 представляет собой Cl или Br, и если Hal^2 представляет собой Cl, Hal^1 представляет собой Br или I, и R_3 представляет собой хлор.

По доверенности