

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 113854 (13) C2**
(51) МПК**A61K 31/69** (2006.01)**C07D 307/78** (2006.01)**C07D 407/12** (2006.01)**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ****(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2014 00591	(72) Винахідник(и): Пек Йок Чок (US), Шотвелл Джон Бред (US)
(22) Дата подання заявки: 17.08.2012	(73) Власник(и): ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛК, 5 Crescent Drive, Philadelphia, Pennsylvania 19112, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.03.2017	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 61/524,429, 61/526,787	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/137500 A1, 12.11.2009 US 2007/0265226 A1, 15.11.2007 WO 2011/103063 A1, 25.08.2011 US 2009/208449 A1, 20.08.2009 HOWE ET AL.: 'Molecular Mechanism of Hepatitis C Virus Replicon Variants with Reduced Susceptibility to a Benzofuran Inhibitor, HCV-796.' ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY vol. 52, no. 9, 2008, pages 3327-3338
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: 17.08.2011, 24.08.2011	
(33) Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2014, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.03.2017, Бюл.№ 6	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2012/051349, 17.08.2012	

(54) 6-(N-(7-ХЛОРО-1-ГІДРОКСИ-1,3-ДИГІДРОБЕНЗО[с][1,2]ОКСАБОРОЛ-5-ІЛ)МЕТИЛСУЛЬФОНАМІДО)-5-ЦИКЛОПРОПІЛ-2-(4-ФЛУОРОФЕНІЛ)-N-МЕТИЛБЕНЗОФУРАН-3-КАРБОКСАМІД**(57) Реферат:**

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано описаний тут спосіб лікування гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні сполуки формули (II) або (IIB) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більше альтернативними терапевтичними засобами щодо гепатиту С.

UA 113854 C2

Заявлений винахід стосується способів лікування вірусних інфекцій, опосередкованих членом сімейства вірусів *Flaviviridae*, як-то вірус гепатиту С (HCV), та композицій для лікування цього, та конкретніше – способів лікування гепатиту С у суб'єктів, які потребують такого лікування, які полягають у застосуванні інгібітору бензофуран NS5B-полімерази, описаного тут у комбінації з одним або більше альтернативними терапевтичними засобами, та композицій і фармацевтичних композицій, які містять описаний тут інгібітор бензофуран NS5B-полімерази в комбінації з одним або більше альтернативними терапевтичними засобами.

Хронічна інфекція HCV є важливішою проблемою здоров'я, пов'язаною з підвищеним ризиком наступного: хронічна хвороба печінки, цироз, гепатоцелюлярний рак, та печінкова недостатність. HCV є гепацівірусом - членом сімейств *Flaviviridae* вірусів РНК, який вражає тварин та людей. Геном - єдиний ланцюг ~9,6-тисяч гетероциклічних основ РНК, та складається з одної відкритої рамки зчитування, яка кодує для поліпротеїна ~3000 бокових амінокислот нетрансльованими областями при 5' та 3' кінцях (5'- та 3'-UTR). Поліпротеїн є попередником, принаймні, 10 окремих вірусних білків укр. потрібних для реплікації та впорядкування структури вірусних часточок потомства. Організація структурних та неструктурних білків у поліпротеїні HCV є наступною: C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4a-NS4b-NS5a-NS5b. Оскільки реплікаційний цикл HCV не охоплює будь-як проміжну ДНК, та вірус не інтегровано в геном хазяїна, теоретично інфекцію HCV можна виліковувати. Тоді як патологія інфекції HCV вражає здебільшого печінку, вірус знайдено в клітинах інших типів організму, охоплюючи лімфоцити периферичної крові.

HCV є важливішим каузативним засобом для посттрансфузійного та для спорадичного гепатитів. Інфікування HCV є дуже підступним у хронічно інфікованих (та заразних) носіїв, які не відчувають клінічних симптомів протягом багатьох років. Встановлені 170 мільйонів хронічних носіїв у всьому світі є при ризику хвороби печінки. Дивись, наприклад, Szabo, et al., *Pathol.Oncol.Res.* 2003, 9:215-221, та Hoofnagle JH, *Hepatology* 1997, 26:15S-20S. У Сполучених Штатах Америки лише 2,7 мільйони є хронічно інфікованими HCV, та число пов'язаних із HCV смертей у 2000 складало 8,000 - 10,000, та очікують значного зростання цього числа протягом наступних років.

Звичайним лікуванням хронічного HCV історично був інтерферон альфа (IFN-альфа), зокрема, пегілований інтерферон (PEG-IFN) альфа, у комбінації з рибавирином, що потребувало шести - дванадцяти місяців лікування. Цей поєднаний режим охоплював ін'єкції інтерферону протягом 48 тижнів та добові дози перорального рибавіріну для пацієнтів, інфікованих HCV вірусом генотипу 1.

IFN-альфа належить до сімейства природних малих білків із характерними біологічними діями, як-то противірусні, імунорегуляторні та протипухлинні активності. Інтерферони продуковано та секретовано більшістю ядерних клітин у відгук до декількох хвороб, зокрема, вірусних інфекцій. IFN-альфа є важливим регулятором росту та видозміни, які вражають клітинну комунікацію та імунологічний контроль. Лікування HCV інтерфероном часто пов'язано зі шкідливими побічними діями, як-то втома, лихоманка, озноб, головний біль, міальгія, артралгія, м'яка алопеція, психіатричні дії та пов'язані розлади, аутоімунні явища та пов'язані розлади, та дисфункція щитоподібної залози.

Рибавірин, інгібітор інозит-5'-монофосфат-дегідрогенази (IMPDH), підсилює ефективність IFN-альфа в лікуванні HCV. Незважаючи на введення рибавіріну, більше ніж у 50 % пацієнтів не усунуто вірус поточним звичайним лікуванням інтерфероном-альфа (IFN) та рибавирином. Також, ряд пацієнтів ще мають значні побічні дії стосовно рибавіріну. Рибавірин спричиняє значний гемоліз у 10-20 % пацієнтів, яких лікували при нинішніх рекомендованих дозах, та ліки є тератогенними та ембріотоксичними.

Ряд додаткових підходів спрямовано на боротьбу з вірусом. Вони охоплюють, наприклад, застосування антисенсових олігонуклеотидів або рибозимів для інгібування реплікації HCV. Крім того, сполуки низькомолекулярної маси, які безпосередньо інгібують білки HCV та інтерферують із вірусною реплікацією, вважають привабливими як стратегії контролю інфекції HCV. Серед цілей щодо вірусу NS3/4 протеази/гелікази, NS5B РНК-залежної полімерази РНК та неструктурального білку NS5A вважають найбільш перспективними цілями щодо вірусу HCV для нових ліків. Дійсно, сполуки, названі корисними для лікування від інфекцій HCV, розкрито, наприклад, у WO2005/051318 (Chunduru, et al.) та WO2009/023179 (Schmitz, et al.). Ці посилання розкривають способи отримання сполук, композицій, які містять сполуки, композиції, які містять сполуку, та додаткові сполуки, та способи лікування HCV.

Останнім часом двоє терапевтичних ліків HCV, затверджених у США; застосовані як 3-шляхові комбіновані терапії в поєднанні з пегілованим інтерфероном та рибавирином. Це - інгібітор Vertex's та Johnson та Johnson's NS3/4A-протеази, Incivek® (телапревір) та інгібітор

Merck's NS3/4A-протеази, Victrelis® (босепревір). Більш давній 2-шляховий режим лікування HCV – пегілований інтерферон та рибавірин виліковували тільки, приблизно, 40 % пацієнтів, інфікованих генотипом 1. Додавання Victrelis® до цього режиму трохи скорочує тривалість лікування та поліпшує видужання більше ніж на 60 %. Також, додавання Incivek® до цього режиму скорочує лікування та підвищує швидкості одужання більш ніж на 80 %. На жаль, ні Victrelis®, ні Incivek® не можна застосовувати як такі без приєднання до режиму пегілованого інтерферону та рибавірину, які приносять супутні несприятливі обриси побічної дії. Ці інгібітори протеази також зв'язані з додатковими побічними діями, як-то висип та підвищена нейтропенія. Такі ліки єдиного активного фактору також збільшують ризик вибору конкретних мутацій HCV в організмі пацієнта, які є резистентними до цих інгібіторів протеази.

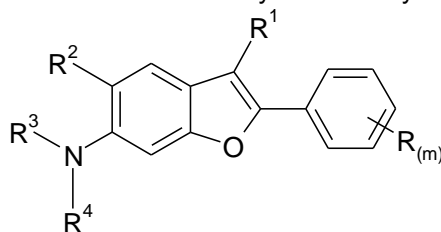
Навіть із цими останніми вдосконаленнями суттєва доля пацієнтів не реагує із тривалим зниженням вірусного навантаження, тому очевидно існує потреба щодо більш ефективного протівірусного лікування інфекції HCV. Отже, існує потреба щодо стратегії комбінованого лікування для боротьби з вірусом HCV без потреби охоплювати проблематичні пегілований інтерферон та рибавірин. Множинні комбіновані лікування, які охоплюють прямі антивірусні дії (DAA), спрямовані на більш одного окремого типу білку HCV, могли б зменшувати інциденти побічних дій. Важливо, що DAAs могли б зменшувати здатність вірусу до мутації в організмі пацієнта, котре може призводити до відродження вірусного титру HCV.

Беручи до уваги світовий рівень HCV, обмежені варіанти доступного лікування та потребу поширювати доступ до всіх режимів перорального DAA, завжди існує потреба, яка зростає, щодо нових ефективних ліків для лікування хронічних інфекцій HCV.

Згідно з одним утіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні сполуки описаної тут формули (II) або (IIB), або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з одним або більше альтернативними терапевтичними засобами щодо гепатиту С.

Сполуки формул (II) та (IIB), у яких кільце, яке містить бор, безпосередньо зв'язане із сульфонамідом, демонструють підвищену метаболічну стабільність у порівнянні зі сполуками в PCT/US2011/024822 (WO2011/103063) та PCT/US2011/024824 (WO2012/067663), у яких кільце, яке містить бор, зв'язане через місток алкілену.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С (HCV) у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні сполуки формули (II):



(II)

де:

R – незалежно вибрано з групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкіл, алкоксил, -CN, -CF₃, -O-C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений галогеном, та -O-гетероарил, необов'язково заміщений галогеном;

R¹ – -C(O)OH, -C(O)NHR⁵ або гетероциклі;

R² – C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, -C(H)F₂, -CF₃, або -OR⁶;

R³ – -S(O)₂R⁷ або -C(O)R⁷;

R⁴ –

(a) гетероарил, заміщений B(R⁸)(R⁹), X B(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B⁻(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²), або Het, необов'язково заміщений гідроксилом або гідроксиалкілом; та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл, та гетероциклі;

(b) C₆₋₁₀арил, заміщений B(R⁸)(R⁹), X B(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B⁻(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²), або Het, необов'язково заміщений гідроксилом або гідроксиалкілом; та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероциклі; або

(с) Het, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C_{1-6} алкоксил, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, C_{1-6} алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2 R^6$, $-S(O)_2 NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, C_{3-6} циклоалкіл та гетероциклі;

5 Het – 5 або 6-членне моноциклічне гетероциклічне кільце або система 8- – 11-членного моноциклічного гетероциклічного кільця, будь-яке кільце якої – насичене, частково насичене або ненасичене, яке необов'язково може бути бензоконденсованим, якщо воно моноциклічне, або яке може бути спіро-конденсованим, та де кожне Het містить один або більше атомів карбону, та один атом бору, та один або більше атомів кисню; один атом бору, один атом

10 кисню та один атом нітрогену; або один атом бору та один або більше атомів нітрогену;

R^5 – гідроген, C_{1-6} алкіл, гідроксил або $-OR^6$;

R^6 – C_{1-6} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл;

R^7 – C_{1-6} алкіл, гідроксиалкіл, або аміноалкіл;

15 R^8 , R^9 та R^{12} – кожний незалежно гідроксил, алкоксил, або аміноалкіл; або R^8 та R^9 , або R^8 , R^9 та R^{12} разом з атомом бору, до якого вони приєднані, створюють 5 – 14-членне кільце, назване кільце, яке містить атоми карбону та необов'язково один або більше гетероатомів, які можуть бути N або O; назване кільце необов'язково може бути заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з наступного: C_{1-6} алкіл, гідроксиалкіл, аміноалкіл, аміно, оксо, $C(O)OH$, $C(O)OXOR^{13}$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $N(R^{10})(R^{11})$ та C_{3-6} циклоалкіл, кожен з яких необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з наступного: гідроксил, аміно, галоген, $C(O)OH$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$ та $N(R^{10})(R^{11})$;

R^{10} та R^{11} – кожний незалежно – гідроген або C_{1-6} алкіл;

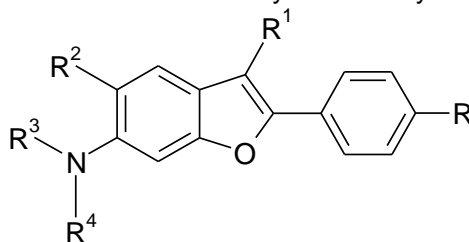
R^{13} – алкоксил;

25 X – алкілен або –O-алкілен, де алкілен необов'язково заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з наступного: галоген, C_{1-6} алкоксил, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, C_{1-6} алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2 R^6$, $-S(O)_2 NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$ та C_{3-6} циклоалкіл;

m – 1, 2, або 3;

30 або її фармацевтично прийнятної солі та другого терапевтичного засобу, вибраного із групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікросомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду.

35 Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту C (HCV) у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні сполуки формули (IIB):



(IIB)

40 де:

R – F або Cl;

R^1 – $-C(O)NHR^5$;

R^2 – C_{3-6} циклоалкіл;

45 R^3 – $-S(O)_2 R^7$;

R^4 –

(a) гетероарил, заміщений $B(R^8)(R^9)$ або $X B(R^8)(R^9)$ та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C_{1-6} алкоксил, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, C_{1-6} алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2 R^6$, $-S(O)_2 NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$, C_{3-6} циклоалкіл та гетероциклі;

(b) C_{6-10} арил, заміщений $B(R^8)(R^9)$, або $XB(R^8)(R^9)$ та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C_{1-6}

алкоксил, $-\text{C}(\text{H})\text{F}_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, C_{3-6} циклоалкіл та гетероцикліл; або

(с) Het, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C_{1-6} алкоксил, $-\text{C}(\text{H})\text{F}_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, C_{3-6} циклоалкіл та гетероцикліл;

Het – 5 або 6-членне моноциклічне гетероциклічне кільце або система 8- – 11-членного моноциклічного гетероциклічного кільця, будь-яке кільце якої – насичене, частково насичене або ненасичене, яке необов'язково може бути бензоконденсованим, якщо воно моноциклічне, або яке може бути спіро-конденсованим, та де кожне Het містить один або більше атомів карбону, та один атом бору, та один або більше атомів кисню; один атом бору, один атом кисню та один атом нітрогену; або один атом бору та один або більше атомів нітрогену;

R^5 – C_{1-6} алкіл;

R^6 – C_{1-6} алкіл або C_{3-6} циклоалкіл;

R^7 – C_{1-6} алкіл, гідроксиалкіл, або аміноалкіл;

R^8 та R^9 – кожний незалежно гідроксил, алкоксил, або аміноалкіл; або R^8 та R^9 разом з

атомом бору, до якого вони приєднані, створюють 5 – 14-членне кільце, назване кільце, яке містить атоми карбону та необов'язково один або більше гетероатомів, які можуть бути N або O;

назване кільце необов'язково може бути заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: C_{1-6} алкіл, гідроксиалкіл, аміноалкіл, аміно, оксо, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{OXOR}^{13}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, $\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ та C_{3-6} циклоалкіл, кожен з яких необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: гідроксил, аміно, галоген, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ та $\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$;

R^{10} та R^{11} – кожний незалежно – гідроген або C_{1-6} алкіл;

R^{13} – алкоксил;

X – алкілен або –O-алкілен, де алкілен необов'язково заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C_{1-6} алкоксил, $-\text{C}(\text{H})\text{F}_2$, $-\text{CF}_3$, C_{1-6} алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^6$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ та C_{3-6} циклоалкіл; або її фармацевтично прийнятної солі та другого терапевтичного засобу, вибраного із групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікосомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду.

Ці описані різні застосування, посилення зроблено для надання різних втілень стосовно сполук, композицій та способів. Описані втілення зроблено для надання різних ілюстративних прикладів, та це не слід тлумачити як описи альтернативних видів. Краще слід позначити, що ці описи різних передбачених тут втілень можуть бути сумісними з межею. Розглянуті тут втілення надано тільки для ілюстрації та вони не обмежують заявлений винахід.

Зрозуміло, що термінологію застосовано тут тільки з метою опису конкретних втілень та не спрямовано на обмеження рамок винаходу. У цьому описі та в подальшій формулі винаходу слід робити посилення на ряд термінів, уміст яких полягає в наступному.

Термін "алкіл" стосується прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюгу, який містить конкретне число атомів карбону. Наприклад, C_{1-6} алкіл означає прямий або розгалужений алкіл, який містить, принаймні, 1 та не більше 6 атомів карбону. Приклади "алкілу", який тут застосовано, охоплюють, але без обмеження, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, с-бутил, т-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропіл, та н-гексил.

Як тут застосовано, термін "алкілен" стосується прямого або розгалуженого ланцюгу двовалентного вуглеводневого радикалу, краще, який має 1-6 атомів карбону, якщо не вказано інакше. Приклади "алкілену", який тут застосовано, охоплюють, але без обмеження, метилен, етилен, н-пропілен, н-бутилен, та подібне.

Термін "алкоксил" стосується радикалу алкілу, який містить конкретне число атомів карбону, приєднаного через зв'язувальний атом кисню. Наприклад, C_{1-6} алкоксил стосується прямого або розгалуженого ланцюгу вуглеводневого радикалу, який має, принаймні, 1-6 атомів карбону, приєднаних через зв'язувальний атом кисню. Приклади "алкоксилу", який тут застосовано,

охоплюють, але без обмеження, метоксил, етоксил, проп-1-оксил, проп-2-оксил, бут-1-оксил, бут-2-оксил, 2-метилпроп-1-оксил, 2-метилпроп-2-оксил, пентоксил та гексилоксил.

Термін "галоген" або "гало" стосується атому флуору (флуоро, F), хлору (хлоро, Cl), бром (бромо, Br) або йоду (іодо, I).

5 Терміни "гідрокси" або "гідроксил" стосуються радикалу або замісню формули OH.

Термін "циклоалкіл" стосується насиченої циклічної групи, яка містить 3-6 кільцевих атомів карбон (якщо не вказано інакше). Приклади охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил, та циклогексил.

10 Термін "арил" стосується карбоциклічної ароматичної часточки (як-то феніл або нафтил), які містять конкретне число атомів карбону, переважно 6-10 атомів карбону. Приклади радикалів арилу охоплюють, але без обмеження, феніл, нафтил, інденіл, азуленіл, флуореніл, антраценіл, фенантреніл, тетрагідронафтил, фенантридиніл та подібне. Якщо не вказано інакше, термін "арил" також означає кожний можливий позиційний ізомер ароматичного вуглеводневого радикалу, як-то в наступному: 1-нафтил, 2-нафтил, 5-тетрагідронафтил, 6-тетрагідронафтил, 1-фенантридиніл, 2-фенантридиніл, 3-фенантридиніл, 4-фенантридиніл, 7-фенантридиніл, 8-фенантридиніл, 9-фенантридиніл та 10-фенантридиніл.

20 Термін "гетероарил" стосується групи або частинки, яка містить ароматичний моновалентний моноциклічний або біциклічний радикал, який містить 5-10 кільцевих атомів, охоплюючи 1-4 гетероатомів, незалежно вибрано з наступного: нітроген, оксиген та сульфур. Цей термін також охоплює біциклічні сполуки гетероциклічного арилу, які містять частку кільця арилу, конденсованого до частки кільця гетероциклоалкілу, що містить 5-10 атомів кільця, охоплюючи 1-4 гетероатоми, незалежно вибрані з наступного: нітроген, оксиген та сульфур. Ілюстративні приклади гетероарилів, придатні у заявленому винаході охоплюють, але без обмеження, наступне: фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл, триазиніл, бензофураніл, ізобензофурил, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксоліл, дигідробензодіоксиніл, бензотієніл, індолізініл, індоліл, ізоіндоліл, дигідроіндоліл, бензімідазоліл, дигідробензімідазоліл, бензоксазоліл, дигідробензоксазоліл, бензтіазоліл, бензоізотіазоліл, дигідробензоізотіазоліл, індазоліл, імідазопіридиніл, 30 піразолопіридиніл, бензотриазоліл, триазолопіридиніл, пуриніл, хінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, хіноксалініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, 1,5-нафтиридиніл, 1,6-нафтиридиніл, 1,7-нафтиридиніл, 1,8-нафтиридиніл та птеридиніл. Усі ізомери вказаних вище груп гетероарилу є в межах винаходу. Кожна група гетероарилу може приєднуватися до будь-якого кільцевого карбону або може бути приєднаною через нітроген, 35 коли нітроген є частиною 5-членного кільця.

Звичайно групи гетероарилу, присутні в сполуках цього винаходу є 5-членими та/або 6-членими моноциклічними групами гетероарилу. Вибрані 5-членні групи гетероарилу містять один кільцевий гетероатом нітрогену, оксигену або сульфур, та необов'язково містять 1, 2, або 3 додаткові кільцеві атоми нітрогену. Вибрані 6-членні групи гетероарилу містять 1, 2, або 3 40 кільцеві гетероатоми нітрогену. Ілюстративні приклади 5- або 6-члених груп гетероарилу, придатних для заявленого винаходу, охоплюють, але без обмеження, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, тiazоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піразиніл, піримідиніл та триазиніл.

Термін "гетероатом" означає нітроген, оксиген, або сульфур та охоплює будь-які окиснені форми нітрогену, як-то N(O) {N⁺-O}, та сульфур, як-то S(O) та S(O)₂, та кватернізовані форми 45 будь-якого основного нітрогену.

Термін "гетероцикліл" стосується 3- – 7-членного моноциклічного гетероциклічного кільця, яке є насиченим, частково насиченим, або ненасиченим. Кожний гетероцикліл складається з одного або більше атомів карбону та один або більше атомів оксигену, нітрогену або сульфур. 50 Гетероцикліл може бути приєднаним до будь-якого атому карбону або нітрогену, що призводить до створення стабільної структури. Зрозуміло, що коли гетероцикліл має замісники, замісники можуть бути приєднаними до будь-якого атому в кільці, що призводить до створення стабільної хімічної структури. Кращий гетероцикліл – імідазоліл.

55 Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С (HCV) у людини, яка цього потребує, як полягає в застосуванні сполуки формули (II) або (IIB), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації з одним або більше наступних терапевтичних засобів: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до 60 внутрішньої рибосоми (IRES), інгібітор переносу мікросомального тригліцериду білку (MTP),

інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду, які застосовано в ефективних кількостях, відомих у рівні техніки.

Приклади придатних інгібіторів HCV NS3/4-протеази охоплюють боцепревір (як-то VictrelisTM), телапревір (як-то IncivekTM), симепревір (також відомий як TMC-435350), данопревір (також відомий як RG7227 або ITMN-191), BI-201335, нарлапревір (також відомий як SCH 900518), ваніпревір (також відомий як MK-7009), асунапревір (також відомий як BMS-650032), GS 9256, GS 9451, ACH-0141625, VX-985, ABT-450, PHX1766, IDX320, MK-5172, GNS-227, AVL-192, ACH-2684, та ACH-1095.

Приклади придатних інгібіторів HCV NS4B-фактору реплікації охоплюють клемізол.

Приклади придатних інгібіторів HCV NS5A-фактору реплікації охоплюють ABT-267, BMS-790052, BMS-824393, BMS-766, AZD7295, CF102, GS 5885, PPI-461, PPI-1301, PPI-437, PPI-668, PPI-833, ACH-2928, EDP-239, IDX380, та IDX719.

Приклади придатних інгібіторів HCV NS5B-полімерази охоплюють силібінін натрій гемісукцинат, тегобувір (також відомий як GS-9190), філібувір (також відомий як PF-00868554), VX-222, VX-759, ANA598, BMS-791325, ABT-333, ABT-072, BI 207127, IDX375, мерицитабін (також відомий як RG7128), RG7348 (також відомий як MB-11362), RG7432, PSI-7977, PSI-7851, PSI-352938, PSI-661, TMC 649128, IDX184, INX-08189, JTK-853, VCH-916, BILB 1941, GS-6620, та GS-9669.

Приклади придатних інгібіторів HCV-проникнення охоплюють PRO-206, ITX-5061, ITX4520, REP 9C, SP-30, та JTK-652.

Приклади придатних інгібіторів переносу мікосомального тригліцериду білку (MTP) охоплюють BMS-201038 та CP-346086.

Приклади придатних інгібіторів α -глюкозидази охоплюють целгосовір (також відомий як MX-3253 або MBI-3253) та кастаноспермін.

Приклади придатних інгібіторів каспази охоплюють IDN-6556.

Приклади придатних інгібіторів циклофіліну охоплюють аліспоривір (також відомий як DEBIO-025), NIM811 (також відомий як N-метил-4-ізолейцин циклосприн), та SCY-635 (також відомий як [(R)-2-(N,N-диметиламіно) етилtio-Sar]³ - [4"-гідроксил-MeLeu]⁴-циклоспорин A).

Приклади придатних імуномодуляторів охоплюють алоферон, IMN-6001, NOV-205, ME-3738, інтерлейкін-7 (як-то CYT 107), ANA-773, IMO-2125, та GS 9620.

Приклади придатних інгібіторів метаболічного шляху охоплюють ритонавір (як-то Norvir®).

Приклади придатних інтерферонів охоплюють інтерферон альфа-2а (як-то Roferon-A®, Veldona®, або LBSI5535), пегінтерферон альфа-2а (як-то Pegasys®), інтерферон альфа-2b (як-то Intron A® або Locteron®), пегінтерферон альфа-2b (як-то PEG Intron® або P1101), аналоги інтерферону альфа-2b (як-то HanferonTM), інтерферон альфа-2b XL, інтерферон альфакон-1 (як-то Infergen®), інтерферон альфа-n1 (як-то Wellferon®), інтерферон омега (як-то Biomed 510), HDV-інтерферон, пегінтерферон бета (як-то TRK-560), пегінтерферон лямбда (як-то BMS-914143) та інтерферон-альфа-5.

Приклади придатних нуклеозидів охоплюють рибавірин (як-то Copegus®, Ravanex®, Rebetol®, RibaPakTM, Ribasphere®, Vilona®, та Virazole®), тарибавірин (також відомий як вірамідин) та ізаторибін (також відомий як ANA245) та їх проліки ANA971 та ANA975.

Додаткові приклади охоплюють, але без обмеження, ALS-2200, ALS-2158, PPI-383, PPI-393, PPI-461, PPI-668, та антисенс оліго, названий mir-122.

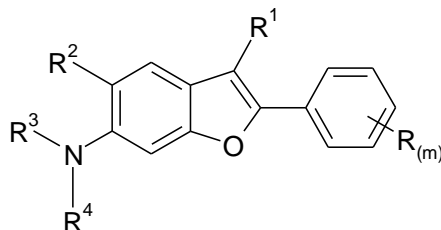
Коли сполуку формули (II) або (IIB) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовано в комбінації із другим терапевтичним засобом проти гепатитів, доза кожної сполуки може відрізнятися від того, коли сполуку застосовано як таку. Дозам слід бути легко придатними при застосуванні в рівні техніки. Слід бути придатними, коли кількість сполуки винаходу, потрібної для застосування в лікування, змінюють залежно від характеру умови лікування, віку та стану пацієнту, та, зрештою, від розсуду лікаря.

Окремі складові комбінацій можна застосовувати послідовно або одночасно в окремих або комбінованих фармацевтичних композиціях будь-яким придатним способом. При послідовному застосуванні сполука формули (II) або (IIB) або другий терапевтичний засіб можна застосовувати першим. При одночасному застосуванні комбінацію можна застосовувати в тій же або відмінній фармацевтичній композиції.

Згідно із заявленим винаходом далі запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (II) або (IIB), або її фармацевтично прийнятні солі, та другий терапевтичний засіб, який описано вище. Слід розуміти, що при комбінації в тій же самій композиції двом сполукам слід бути стабільними та сумісними між собою та з іншими компонентами композиції.

Коли рецептовано роздільно їх можна передбачати в будь-якій придатній композиції, зручно – у такий спосіб, який відомий для таких сполук у рівні техніки.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано композицію, яка охоплює застосування сполуки формули (II):



(II)

де:

R – незалежно вибрано із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкіл, алкоксил, -CN, -CF₃, -O-C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений галогеном, та -O-гетероарил, необов'язково заміщений галогеном;

R¹ – -C(O)OH, -C(O)NHR⁵ або гетероциклі;

R² – C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, -C(H)F₂, -CF₃, або -OR⁶;

R³ – -S(O)₂R⁷ або -C(O)R⁷;

R⁴ є

(a) гетероарил, заміщений B(R⁸)(R⁹), X B(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸(R⁹), B⁻(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²), або Het, необов'язково заміщений гідроксилом або гідроксиалкілом; та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероциклі;

(b) C₆₋₁₀арил, заміщений B(R⁸)(R⁹), X B(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸(R⁹), B⁻(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²), або Het, необов'язково заміщений гідроксилом або гідроксиалкілом; та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероциклі; або

(c) Het, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероциклі;

Het – 5 або 6-членне моноциклічне гетероциклічне кільце або система 8- – 11-членного моноциклічного гетероциклічного кільця, будь-яке кільце якої – насичене, частково насичене або ненасичене, яке необов'язково може бути бензоконденсованим, якщо воно моноциклічне, або яке може бути спіро-конденсованим, та де кожне Het містить один або більше атомів карбону, та один атом бору, та один або більше атомів оксигену; один атом бору, один атом оксигену та один атом нітрогену; або один атом бору та один або більше атомів нітрогену;

R⁵ – гідроген, C₁₋₆алкіл, гідроксил або -OR⁶;

R⁶ – C₁₋₆алкіл або C₃₋₆циклоалкіл;

R⁷ – C₁₋₆алкіл, гідроксиалкіл, або аміноалкіл;

R⁸, R⁹ та R¹² – кожний незалежно гідроксил, алкоксил, або аміноалкіл; або R⁸ та R⁹, або R⁸, R⁹ та R¹² разом з атомом бору, до якого вони приєднані, створюють 5 – 14-членне кільце, назване кільце, яке містить атоми карбону та необов'язково один або більше гетероатомів, які можуть бути N або O; назване кільце необов'язково може бути заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: C₁₋₆алкіл, гідроксиалкіл, аміноалкіл, аміно, оксо, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹) та C₃₋₆циклоалкіл, кожен з яких необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: гідроксил, аміно, галоген, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹) та N(R¹⁰)(R¹¹);

R¹⁰ та R¹¹ – кожний незалежно – гідроген або C₁₋₆алкіл;

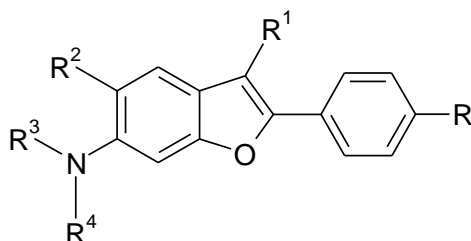
R¹³ – алкоксил;

X – алкілен або -O-алкілен, де алкілен необов'язково заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ та C₃₋₆циклоалкіл;

m – 1, 2, або 3;

або її фармацевтично прийнятної солі та другого терапевтичного засобу, вибраного з групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікросомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду.

Згідно із заявленим винаходом далі запропоновано композицію, яка містить сполуку формули (IIB):



(IIB)

де:

R – F або Cl;

R¹ – -C(O)NHR⁵;

R² – C₃₋₆циклоалкіл;

R³ – S(O)₂R⁷;

R⁴ –

(a) гетероарил, заміщений B(R⁸)(R⁹) або X B(R⁸)(R⁹) та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероцикліл;

(b) C₆₋₁₀арил, заміщений B(R⁸)(R⁹) або XB(R⁸)(R⁹) та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероцикліл; або

(c) Het, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероцикліл;

Het – 5 або 6-членне моноциклічне гетероциклічне кільце або система 8- – 11-членного моноциклічного гетероциклічного кільця, будь-яке кільце якої - насичене, частково насичене або ненасичене, яке необов'язково може бути бензоконденсованим, якщо воно моноциклічне, або яке може бути спіро-конденсованим, та де кожне Het містить один або більше атомів карбону, та один атом бору, та один або більше атомів кисню; один атом бору, один атом кисню та один атом нітрогену; або один атом бору та один або більше атомів нітрогену;

R⁵ – C₁₋₆алкіл;

R⁶ – C₁₋₆алкіл або C₃₋₆циклоалкіл;

R⁷ – C₁₋₆алкіл, гідроксиалкіл, або аміноалкіл;

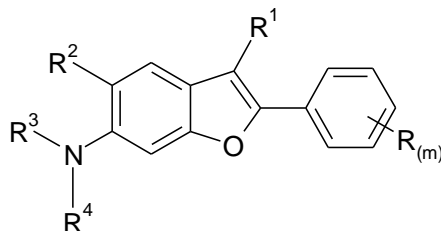
R⁸ та R⁹ – кожний незалежно гідроксил, алкоксил, або аміноалкіл; або R⁸ та R⁹ разом з атомом бору, до якого вони приєднані, створюють 5 – 14-членне кільце, назване кільце, яке містить атоми карбону та необов'язково один або більше гетероатомів, які можуть бути N або O; назване кільце необов'язково може бути заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: C₁₋₆алкіл, гідроксиалкіл, аміноалкіл, аміно, оксо, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹) та C₃₋₆циклоалкіл, кожен з яких необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: гідроксил, аміно, галоген, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹) та N(R¹⁰)(R¹¹);

R¹⁰ та R¹¹ – кожний незалежно – гідроген або C₁₋₆алкіл;

R¹³ – алкоксил;

X – алкілен або –O-алкілен, де алкілен необов'язково заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, –C(H)F₂, –CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, –C(O)NH₂, –C(O)OH, –C(O)NHR⁵, –S(O)₂ R⁶, –S(O)₂NH₂, –CN, –OCF₃, –OR⁶, –NR¹⁰R¹¹, –NHC(O)R¹⁰ та C₃₋₆циклоалкіл; або її фармацевтично прийнятну сіль та другий терапевтичний засіб, вибраний з групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікосомального тригліцериду білку, інгібітор α-глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду.

Згідно із заявленим винаходом далі запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (II):



(II)

де:

R – незалежно вибрано із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкіл, алкоксил, –CN, –CF₃, –O-C₆₋₁₀арил, необов'язково заміщений галогеном, та –O-гетероарил, необов'язково заміщений галогеном;

R¹ – –C(O)OH, –C(O)NHR⁵ або гетероциклі;

R² – C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, –C(H)F₂, –CF₃, або –OR⁶;

R³ – –S(O)₂R⁷ або –C(O)R⁷;

R⁴ –

(a) гетероарил, заміщений B(R⁸)(R⁹), X B(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B⁺(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²), або Het, необов'язково заміщений гідроксилом або гідроксиалкілом; та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, –C(H)F₂, –CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, –C(O)NH₂, –C(O)OH, –C(O)NHR⁵, –S(O)₂ R⁶, –S(O)₂NH₂, –CN, –OCF₃, –OR⁶, –NR¹⁰R¹¹, –NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероциклі;

(b) C₆₋₁₀арил, заміщений B(R⁸)(R⁹), X B(R⁸)(R⁹), OXB(R⁸)(R⁹), B⁺(R⁸)(R⁹)(R¹²), XB(R⁸)(R⁹)(R¹²), або Het, необов'язково заміщений гідроксилом або гідроксиалкілом; та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, –C(H)F₂, –CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, –C(O)NH₂, –C(O)OH, –C(O)NHR⁵, –S(O)₂ R⁶, –S(O)₂NH₂, –CN, –OCF₃, –OR⁶, –NR¹⁰R¹¹, –NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероциклі; або

(c) Het, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, –C(H)F₂, –CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, –C(O)NH₂, –C(O)OH, –C(O)NHR⁵, –S(O)₂ R⁶, –S(O)₂NH₂, –CN, –OCF₃, –OR⁶, –NR¹⁰R¹¹, –NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероциклі;

Het – 5 або 6-членне моноциклічне гетероциклічне кільце або система 8- – 11-членного моноциклічного гетероциклічного кільця, будь-яке кільце якої – насичене, частково насичене або ненасичене, яке необов'язково може бути бензоконденсованим, якщо воно моноциклічне, або яке може бути спіро-конденсованим, та де кожне Het містить один або більше атомів карбону, та один атом бору, та один або більше атомів оксигену; один атом бору, один атом оксигену та один атом нітрогену; або один атом бору та один або більше атомів нітрогену;

R⁵ – гідроген, C₁₋₆алкіл, гідроксил або –OR⁶;

R⁶ – C₁₋₆алкіл або C₃₋₆циклоалкіл;

R⁷ – C₁₋₆алкіл, гідроксиалкіл, або аміноалкіл;

R⁸, R⁹ та R¹² – кожний незалежно гідроксил, алкоксил, або аміноалкіл; або R⁸ та R⁹, або R⁸,

R⁹ та R¹² разом з атомом бору, до якого вони приєднані, створюють 5 – 14-членне кільце, назване кільце, яке містить атоми карбону та необов'язково один або більше гетероатомів, які можуть бути N або O; назване кільце необов'язково може бути заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: C₁₋₆алкіл, гідроксиалкіл, аміноалкіл, аміно, оксо, C(O)OH, C(O)OXOR¹³, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), N(R¹⁰)(R¹¹) та C₃₋

6циклоалкіл, кожен з яких необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: гідроксил, аміно, галоген, C(O)OH, C(O)N(R¹⁰)(R¹¹) та N(R¹⁰)(R¹¹);

R¹⁰ та R¹¹ – кожен незалежно – гідроген або C₁₋₆алкіл;

5 R¹³ – алкоксил;

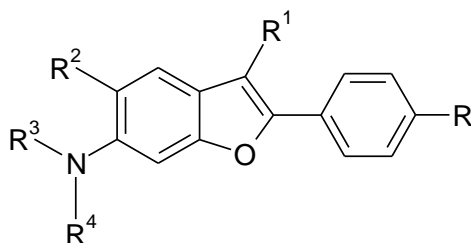
X – алкілен або –O-алкілен, де алкілен необов'язково заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰ та C₃₋₆циклоалкіл;

10 m – 1, 2, або 3;

або її фармацевтично прийнятну сіль та другий терапевтичний засіб, вибраний з групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікросомального тригліцериду білку, інгібітор α-глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду, або її фармацевтично прийнятної солі;

та фармацевтично прийнятний носій.

20 Згідно із заявленим винаходом далі запропоновано фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (IIB):



(IIB)

де:

R – F або Cl;

25 R¹ – -C(O)NHR⁵;

R² – C₃₋₆циклоалкіл;

R³ – S(O)₂R⁷;

R⁴ –

30 (а) гетероарил, заміщений B(R⁸) (R⁹) або X B(R⁸) (R⁹) та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероцикліл;

35 (b) C₆₋₁₀арил, заміщений B(R⁸) (R⁹), або XB(R⁸)(R⁹) та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероцикліл; або

40 (c) Het, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C₁₋₆алкоксил, -C(H)F₂, -CF₃, C₁₋₆алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)NHR⁵, -S(O)₂R⁶, -S(O)₂NH₂, -CN, -OCF₃, -OR⁶, -NR¹⁰R¹¹, -NHC(O)R¹⁰, C₃₋₆циклоалкіл та гетероцикліл;

45 Het – 5- або 6-членне моноциклічне гетероциклічне кільце або система 8- – 11-членного моноциклічного гетероциклічного кільця, будь-яке кільце якої – насичене, частково насичене або ненасичене, яке необов'язково може бути бензоконденсованим, якщо воно моноциклічне, або яке може бути спіро-конденсованим, та де кожне Het містить один або більше атомів карбону, та один атом бору, та один або більше атомів оксигену; один атом бору, один атом оксигену та один атом нітрогену; або один атом бору та один або більше атомів нітрогену;

R⁵ – C₁₋₆алкіл;

50 R⁶ – C₁₋₆алкіл або C₃₋₆циклоалкіл;

R⁷ – C₁₋₆алкіл, гідроксиалкіл, або аміноалкіл;

R⁸ та R⁹ – кожен незалежно гідроксил, алкоксил, або аміноалкіл; або R⁸ та R⁹ разом з атомом бору, до якого вони приєднані, створюють 5 – 14-членне кільце, назване кільце, яке

містить атоми карбону та необов'язково один або більше гетероатомів, які можуть бути N або O; назване кільце необов'язково може бути заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: C_{1-6} алкіл, гідроксиалкіл, аміноалкіл, аміно, оксо, $C(O)OH$, $C(O)OXOR^{13}$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$, $N(R^{10})(R^{11})$ та C_{3-6} циклоалкіл, кожен з яких

5 необов'язково може бути заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: гідроксил, аміно, галоген, $C(O)OH$, $C(O)N(R^{10})(R^{11})$ та $N(R^{10})(R^{11})$;

R^{10} та R^{11} – кожний незалежно – гідроген або C_{1-6} алкіл;

R^{13} – алкоксил;

10 X – алкілен або $-O$ -алкілен, де алкілен необов'язково заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C_{1-6} алкоксил, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, C_{1-6} алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл, аміноалкіл, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^5$, $-S(O)_2R^6$, $-S(O)_2NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-OR^6$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHC(O)R^{10}$ та C_{3-6} циклоалкіл; або її фармацевтично прийнятну сіль та другий терапевтичний засіб, вибраний з групи, яка

15 складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікосомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор

20 метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду, або її фармацевтично прийнятна сіль; та фармацевтично прийнятний носій.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де R – один або два галогени.

25 Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де R^1 – $-C(O)NHR^5$.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де R^2 – C_{3-6} циклоалкіл.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де R^3 – $-S(O)_2R^7$, де R^7 – C_{1-6} алкіл.

30 Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де R^4 – C_{6-10} арил, заміщений $B(R^8)(R^9)$, де R^8 та R^9 – гідроксил, та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, $-CN$, $-C(H)F_2$ та $-CF_3$.

35 Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де R^4 – гетероарил, заміщений $B(R^8)(R^9)$, де R^8 та R^9 – гідроксил, та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, $-CN$, $-C(H)F_2$ та $-CF_3$.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де R^5 – C_{1-6} алкіл.

40 Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де R^6 – C_{1-6} алкіл.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де R^7 – C_{1-6} алкіл.

45 Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де m дорівнює 1.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), яку описано вище, де X – алкілен.

50 Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), де R – галоген; m дорівнює 1; R^1 – $-C(O)NHR^5$, де R^5 – C_{1-6} алкіл; R^2 – C_{3-6} циклоалкіл; R^3 – $-S(O)_2R^7$, де R^7 – C_{1-6} алкіл та R^4 – C_{6-10} арил, заміщений $B(R^8)(R^9)$ або $X(R^8)(R^9)$, де R^8 та R^9 – гідроксил; та де C_{6-10} арил необов'язково заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, $-CN$, $-C(H)F_2$ та $-CF_3$.

55 Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), де R – галоген; m дорівнює 1; R^1 – $-C(O)NHR^5$, де R^5 – C_{1-6} алкіл; R^2 – C_{3-6} циклоалкіл; R^3 – $-S(O)_2R^7$, де R^7 – C_{1-6} алкіл та R^4 – гетероарил, заміщений $B(R^8)(R^9)$ або $X(R^8)(R^9)$, де R^8 та R^9 – гідроксил, та де гетероарил необов'язково заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, $-CN$, $-C(H)F_2$ та $-CF_3$.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), де R – галоген; m дорівнює 1; R^1 – $-C(O)NHR^5$, де R^5 – C_{1-6} алкіл; R^2 – C_{3-6} циклоалкіл; R^3 – $-S(O)_2R^7$, де R^7 – C_{1-6} алкіл,

та R^4 – Het, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, гідроксил -CN, та оксо.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II), де R – галоген; m дорівнює 1; R^1 – $-C(O)NHR^5$, де R^5 – C_{1-6} алкіл; R^2 – C_{3-6} циклоалкіл; $R^3-S(O)_2R^7$, де R^7 – C_{1-6} алкіл, та R^4 – Het, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, гідроксил, та -CN.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (IIB), яку описано вище, де R^4 – Het, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними із групи, яка складається з наступного: галоген, C_{1-6} алкоксил, $-C(H)F_2$, $-CF_3$, C_{1-6} алкіл, гідроксил, гідроксиалкіл та аміноалкіл.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (IIB), яку описано вище, де R^6 – C_{1-6} алкіл.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (IIB), яку описано вище, де R^7 – C_{1-6} алкіл.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (IIB), яку описано вище, де кожний R^8 та R^9 незалежно – гідроксил.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (IIB), яку описано вище, де X – алкілен.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано сполуку формули (II) або (IIB), де R^8 та R^9 разом з атомом бору, до якого вони приєднані, формують 5 – 8-членне кільце; назване кільце містить атоми карбону, та один або більше атомів кисню. Такі 5 – 8-членні кільця охоплюють ті, які сформовано з наступного: пінандіол, пінакол, перфлуоропінакол, етиленгліколь, діетиленгліколь, катехол, 1,2-циклогександіол, 1,3-пропандіол, 2,3-бутандіол, 1,2-бутандіол, 1,4-бутандіол, гліцерин та діетаноламін.

Згідно із заявленим винаходом також охарактеризовано сполуку формули (II), вибрану з наступної групи:

(2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)борна кислота;

(2-Хлоро-4-(N-(2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)борна кислота;

4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенілборна кислота;

3-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенілборна кислота;

4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-флуорофенілборна кислота;

4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуорофенілборна кислота;

4-(N-(2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-флуорофенілборна кислота;

6-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)піридин-3-ілборна кислота;

4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-(дифлуорометил)фенілборна кислота;

4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-(флуорометил)фенілборна кислота;

4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2,6-дифлуорофенілборна кислота;

(2-Ціано-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенілборна кислота

6-(N-(4-Боро-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонова кислота;

4-(N-(3-Карбомоіл-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-хлорофенілборна кислота;

6-(N-(7-Хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід;

4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-(метилсульфоніл)фенілборна кислота;

1-(2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)-4-метил-2,6,7-триокса-1-борабіцикло[2,2,2]октан-1-ід;

((4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенокси)метил)борна кислота;

((2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенокси)метил)борна кислота;

5 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід;

(4-(N-(2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-ціанофеніл)борна кислота;

10 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід;

(2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенетил)борна кислота;

5-Циклопропіл-6-(N-(7-флуоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід;

15 6-(N-(3-хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-4-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід;

(3-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенетил)борна кислота;

20 6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-5-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід;

6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-5-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід, енантіомер 1;

6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-5-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід, енантіомер 2;

25 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(1-гідрокси-3,4-дигідро-1Н-бензо[с][1,2]оксаборинін-6-іл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід;

та її фармацевтично прийнятні солі.

Деякі сполуки формул (II) або (IIB) також можуть існувати в стереоізомерних формах (наприклад, вони можуть містити один або більше асиметричних атомів карбону). Індивідуальні стереоізомери (енантіомери та діастереоізомери) та суміші цього охоплено в межах заявленого винаходу. Згідно з винаходом також охоплено конформаційні ізомери сполук формул (II) або (IIB) та будь-які геометричні (цис та/або транс) ізомери названих сполук.

Зрозуміло, що сполуки формул (II) або (IIB) можуть існувати в таутомерних формах інших ніж показані у формулі, та їх також охоплено в межах заявленого винаходу.

35 Також зрозуміло, що сполуки винаходу, які існують як поліморфи, та їх суміші є в межах заявленого винаходу.

Згідно із заявленим винаходом також охарактеризовано сполуку формул (II) або (IIB) або її фармацевтично прийнятної солі. Як тут застосовано, термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується солей, які мають бажані біологічні активності сполуки та виявлені мінімальні небажані токсикологічні дії. Для огляду придатних солей дивись Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Термін "фармацевтично прийнятні солі" охоплює фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі та фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі.

У деяких утіленнях сполуки формул (II) або (IIB) можуть містити кислотну функціональну групу, та, отже, можуть бути здатними до формування фармацевтично прийнятних основно-адитивних солей обробкою придатною основою. Фармацевтично прийнятні основні солі охоплюють амонійні солі (наприклад, амонійні або тетраалкіламонійні), солі металу, наприклад, солі лужного металу або лужноземельного металу (як-то гідроксиди, натрій, калій, кальцій або магній), органічні аміни (як-то [також відомі як трометамін або трис(гідроксиметил)амінометан], етаноламін, діетиламін, триетаноламін, холін, ізопропіламін, діциклогексиламін або N-метил-D-глюкамін), катіонні амінокислоти (як-то аргінін, лізин або гістидин) або основи для нерозчинних солей (як-то прокаїн або бензатин).

У деяких утіленнях сполука згідно із формулами (II) або (IIB) може містити лужну функціональну групу, та, отже, може бути здатною до формування фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей обробкою придатною кислотою. Фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль можна формувати реакцією сполуки формули (II) або (IIB) із придатною сильною неорганічною кислотою (як-то бромідна, хлоридна, сульфатна, нітратна, фосфатна або перхлоратна) або придатною сильною органічною кислотою, наприклад, сульфоновими кислотами [як-то п-толуолсульфонова, бензолсульфонова, метансульфонова, етансульфонов, 2-гідроксиетансульфонова, нафталінсульфонов (наприклад, 2-нафталінсульфонова)], карбоновими кислотами (як-то оцтова, пропіонова, фумарова, малеїнова, бензойна, саліцилова

або бурштинова), аніонними амінокислотами (як-то глутамінова або аспарагінова), гідроксикислотами (як-то лимонна, молочна, виннокам'яна або гліколева), жирними кислотами (як-то капронова, каприлова, деканова, олеїнова або стеаринова), або кислотами для нерозчинних солей (як-то памоева або смоляна [наприклад, полістиролсульфонат]), необов'язково у

5 придатному розчиннику, як-то органічний розчинник, що дало солі, які звичайно виділено, наприклад, кристалізацією та фільтруванням. В одному утіленні фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна сіль сполуки формул (II) або (IIB) - сіль сильної кислоти, наприклад, гідрогенбромідна, гідрогенхлоридна, гідрогенйодидна, сульфатна, нітратна, перхлоратна, фосфат п-толуолсульфонова, бензолсульфонова або метансульфонова сіль.

10 У рівні техніки зрозуміло, що борорганічні кислоти та/або їх органоборонат-естери можуть формувати "ат"-комплекс-адитивні солі, як-то комплекс органоборонат-адитивні солі, у присутності придатних нуклеофільних реагентів комплексоутворення. Придатні нуклеофільні реагенти комплексоутворення охоплюють, але без обмеження щодо гідроксидів лужного металу, наприклад, щодо наступного: літій гідроксид, натрій гідроксид або калій гідроксид, або

15 флуорид. Приклади комплексу органоборонат-адитивних солей та способи їх отримання є очевидними. Наприклад, один такий придатний комплекс органоборонат-адитивної солі – тригідроксиорганоборонатна сіль лужного металу, як-то натрій тригідроксиорганоборонатна сіль. Для ілюстрації, натрій тригідроксиорганоборонатна та комплекс натрій тригідроксиалкілборонат-адитивні солі та способи їх отримання описано в Cammidge, A.N. et al.,

20 Org. Lett., 2006, 8, 4071-4074. Фармацевтично прийнятні "ат"-комплекс-адитивні солі, як описано тут, також розглянуто в межах цього винаходу.

Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано придатні фармацевтично прийнятні солі сполук формули (II) або (IIB), охоплюючи кислотні солі, наприклад, натрій, калій, кальцій, магній, амоній, тетраалкіламоній та трис(триметамін - трис(гідроксиметил)амінометан) солі та подібне,

25 або моно- або диосновні солі із придатною кислотою, наприклад, органічними карбоновими кислотами, як-то оцтова, молочна, виннокам'яна, яблучна, ізетіонова, лактобіонова та бурштинова кислоти; органічними сульфоновими кислотами, як-то метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова та п-толуолсульфонова кислоти, та неорганічними кислотами, як-то хлоридна, сульфатна, фосфатна та сульфамінова кислоти та подібне.

30 Згідно із заявленим винаходом охарактеризовано фармацевтично прийнятні основно-адитивні солі сполуки формули (II) або (IIB), які є солями сильної основи, наприклад, наступного: натрій, лізин, амоній, N-метил-D-глюкамін, калій, холін, аргінін (наприклад, L-аргінін) або магній. У подальшому аспекті це – сіль наступного: натрій, лізин, амоній, N-метил-D-глюкамін, калій, холін або аргінін (наприклад, L-аргінін).

35 У межах винаходу охоплено всі можливі стехіометричні та нестехіометричні форми солей сполук формули (II) або (IIB).

Спеціалісту з органічної хімії слід розуміти в рівні техніки, що багато органічних сполук можуть формувати комплекси з розчинниками, у яких вони реагують, або з яких їх осаджено або кристалізовано. Ці комплекси відомі як "сольвати". Наприклад, комплекс із водою відомий як

40 "гідрат". Сольвати сполук формули (II) або (IIB) та сольвати солей сполук формули (II) або (IIB) охоплено в межах заявленого винаходу.

У рівні техніки зрозуміло, що певні захищені похідні сполук формули (II) або (IIB), які можна зробити до кінцевої стадії зняття захисту, не можуть володіти фармакологічною активністю як такі, але їх можна, у певних обставинах, застосовувати перорально або парентерально, а потім

45 їх засвоєно в організмі з утворенням сполук, визначених у першому аспекті, які є фармакологічно активними. Отже, такі похідні можна описати як "проліки". Усі захищені похідні та проліки сполук, визначені в першому аспекті, охоплено в межах винаходу. Приклади придатних проліків для сполук заявленого винаходу описано в Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499-538 та в Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306-316, та в "Design of

50 Prodrugs" by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (розкриття в цих документах охоплено тут посиланням). Спеціалісту в рівні техніки слід розуміти, що певні частини, відомі спеціалісту в рівні техніки як "про-частини", наприклад, які описано в H. Bundgaard in "Design of Prodrugs" (розкриття в цих документах охоплено тут посиланням) можна розмішувати на придатні функціональності, коли такі функціональності присутні в сполуках формул (II) або (IIB). Придатні

55 проліки для сполук винаходу охоплюють наступне: естери, карбонат-естери, гемі-естери, фосфат-естери, нітро-естери, сульфат-естери, сульфоксиди, аміді, карбамати, азосполуки, фосфаміді, глікозиди, етери, ацеталі-кеталі, боронові естери та ангідриди борної кислоти.

Знайдено, що сполуки формул (II) або (IIB) виявляють противірусну активність, конкретно інгібіторну активність щодо HCV, та, отже, можуть бути корисними в лікуванні або попередженні

60 вірусних інфекцій, як-то інфекції HCV, або хвороб, пов'язаних із такими інфекціями, конкретно

при застосуванні в комбінації з одним або більше альтернативними терапевтичними засобами. Дослідження *in vitro* здійснювали для демонстрації придатності описаних тут сполук як протівірусних засобів при застосуванні в комбінації із другим терапевтичним засобом.

Згідно із заявленим винаходом запропоновано спосіб лікування та/або попередження вірусних інфекцій, як-то інфекція HCV, або хвороб, пов'язаних із такими інфекціями, при яких спосіб полягає в застосуванні до суб'єкта, наприклад, людини, яка цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB) або її фармацевтично прийнятної солі, та другого терапевтичного засобу, вибраного із групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікосомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу запропоновано, крім того, указаний вище спосіб, як полягає в застосуванні третього терапевтичного засобу, незалежно вибраного із групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікосомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу, крім того, запропоновано спосіб, який полягає в застосуванні четвертого терапевтичного засобу, незалежно вибраного із групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікосомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу далі запропоновано вказаний вище спосіб, який полягає в застосуванні п'ятого терапевтичного засобу, незалежно вибраного із групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікосомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду.

Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB) та інтерферону. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, як полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB), інтерферону та аналогу нуклеозиду. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB) та інгібітору метаболічного шляху. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB), інгібітору метаболічного шляху, інтерферону та аналогу нуклеозиду. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB) та Інгібітору HCV NS3/4A-протеази. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB) та Інгібітору HCV NS5A-фактору реплікації. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB), інгібітору HCV NS3/4A-протеази та інгібітору HCV NS5A-фактору реплікації. Згідно із ще одним втіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки

формули (II) або (IIB), інгібітору HCV NS3/4A-протеази, інтерферону та аналогу нуклеозиду. Згідно із ще одним утіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB), інгібітору метаболічного шляху, інгібітору HCV NS3/4A-протеази, інтерферону та аналогу нуклеозиду. Згідно із ще одним утіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), інгібітору HCV NS5A-фактору реплікації, інтерферону та аналогу нуклеозиду. Згідно із ще одним утіленням заявленого винаходу запропоновано спосіб лікування вірусного гепатиту С у людини, яка цього потребує, який полягає в застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) або (IIB), інгібітору HCV NS3/4A-протеази, інгібітору HCV NS5A-фактору реплікації, інтерферону та аналогу нуклеозиду.

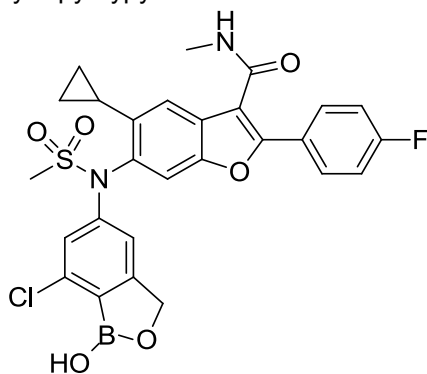
У конкретному утіленні заявленого винаходу, інтерферон вибрано із групи, яка складається з наступного: інтерферон альфа-2а, пегінтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, пегінтерферон альфа-2b, аналог інтерферону альфа-2b, інтерферон альфа-2b XL, інтерферон альфакон-1, інтерферон альфа-n1, омега інтерферон, HDV-інтерферон, бета пегінтерферон, лямбда пегінтерферон, та інтерферон-альфа 5. У ще одному конкретному утіленні заявленого винаходу інтерферон вибрано із групи, яка складається з наступного: інтерферон альфа-2а, пегінтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, пегінтерферон альфа-2b, аналог інтерферону альфа-2b, інтерферон альфакон-1, та інтерферон альфа n1.

В одному конкретному утіленні заявленого винаходу інгібітор метаболічного шляху – нітонавір. У ще одному конкретному утіленні заявленого винаходу інгібітор метаболічного шляху – нітонавір, який застосовано при добовій дозі 100 мг. У ще одному конкретному утіленні заявленого винаходу інгібітор метаболічного шляху – нітонавір, який застосовано при добовій дозі 200 мг.

В одному конкретному утіленні заявленого винаходу аналог нуклеозиду – рибавірин. У ще одному конкретному утіленні заявленого винаходу аналог нуклеозиду – рибавірин, який застосовано при добовій дозі 800 мг. У ще одному конкретному утіленні заявленого винаходу аналог нуклеозиду – рибавірин, який застосовано при добовій дозі 1000 мг. У ще одному конкретному утіленні заявленого винаходу аналог нуклеозиду – рибавірин, який застосовано при добовій дозі 1200 мг.

В одному конкретному утіленні заявленого винаходу інгібітор HCV NS3/4A-протеази вибрано із групи, яка складається з наступного: бокепревір, талапревір, симепревір, данопревір, нарлапревір, ваніпревір, та асунапревір. У ще одному конкретному утіленні заявленого винаходу інгібітор HCV NS3/4A-протеази вибрано із групи, яка складається з наступного: бокепревір та талапревір.

В одному конкретному утіленні заявленого винаходу сполука формули (I) є сполукою, яка має наступну структуру:



, або її фармацевтично прийнятна сіль.

Слід розуміти, що посилання тут щодо терапії або лікування можуть охоплювати, але без обмеження щодо запобігання, затримки, профілактики, та одужання від хвороби. Згідно із заявленим винаходом запропоновано сполуки та фармацевтичні композиції для лікування та запобігання щодо вірусних інфекцій, як-то інфекції HCV, а також хвороб, пов'язаних із вірусними інфекціями в живих організмах. Крім того, слід розуміти, що посилання тут щодо лікування або профілактики інфекції HCV охоплюють лікування або профілактику пов'язаної з HCV хвороби, як-то фіброз печінки, цироз та гепатоцелюлярний рак.

У контексті заявленого винаходу застосовані тут терміни, які описують симптоми, класифіковані в Merck Manual of Diagnosis та Therapy, 17th Edition та/або International

Classification of Diseases 10th Edition (ICD-10). Пізні вказані тут підтипи розладів розглянуто як частину заявленого винаходу.

Сполуки формул (II) або (IIB) можна отримувати описаними тут способами або будь-яким способом, який відомий спеціалісту в рівні техніки.

5 Крім того, згідно із винаходом запропоновано фармацевтичні композиції, які містять сполуку формул (II) або (IIB) (нижче – сполука А), та другий терапевтичний засіб, вибраний із групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця
10 проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікосомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази, інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду (нижче – сполука В), та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів, або наповнювачів. Необов'язково, такі фармацевтичні композиції, крім того, можуть містити один або більше додаткових
15 терапевтичних засобів, незалежно вибраних із групи, яка складається з наступного: інгібітор HCV NS2-протеази, інгібітор HCV NS3/4A-протеази, інгібітор HCV NS3-протеази, інгібітор HCV NS4B-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5A-фактору реплікації, інгібітор HCV NS5B-полімерази, інгібітор проникнення HCV, інгібітор місця проникнення HCV до внутрішньої рибосоми, інгібітор переносу мікосомального тригліцериду білку, інгібітор α -глюкозидази,
20 інгібітор каспази, інгібітор циклофіліну, імуномодулятор, інгібітор метаболічного шляху, інтерферон та аналог нуклеозиду (нижче – сполука С, сполука D, т.д.). Носії, розріджувачі або наповнювачі повинні бути прийнятними, тобто сумісними з іншими інгредієнтами композиції, здатної фармацевтичної композиції, та не шкідливими для одержувача. Згідно із ще одним аспектом винаходу також запропоновано спосіб отримання фармацевтичної композиції, яка містить домішану сполуку А та сполуку В, з одним або більше фармацевтично прийнятними
25 носіями, розріджувачами, або наповнювачами. Такі застосовані складові фармацевтичних композицій можна надавати в окремих фармацевтичних комбінаціях або в сформованих разом в одну фармацевтичну композицію. Отже, крім того, згідно із винаходом запропоновано комбінацію фармацевтичних композицій, одна з яких охоплює сполуку А та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів, або наповнювачів, та фармацевтична композиція, яка містить сполуку В та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів, або наповнювачів. Необов'язково комбінація фармацевтичних композицій може, крім того, містити один або більше додаткових фармацевтичних композицій, одна з яких охоплює сполуку С та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів або наповнювачів, та необов'язково ще одну, яка охоплює сполуку D та один або більше фармацевтично прийнятних носіїв, розріджувачів, або наповнювачів.

Фармацевтичні композиції можна надавати в одиничних формах дози, які містять заздалегідь визначену кількість активного інгредієнту на одиничну дозу. Як відомо спеціалісту в
40 рівні техніки, кількості активного інгредієнту на дозу слід залежати від умови лікування, шляху застосування та віку, маси та стану пацієнта. Кращими композиціями одиничного дозування є ті, які містять добову дозу або під-дозу, або придатну долю цього активного інгредієнту. Крім того, такі фармацевтичні композиції можна отримувати будь-якими способами, які добре відомі в рівні фармацевтичної техніки.

Сполуки А, В, С, D, т.д. можна застосовувати будь-яким придатним шляхом. Придатні шляхи охоплюють наступне: пероральний, ректальний, назальний, місцевий (охоплюючи букальний та сублінгвальний), вагінальний, та парентеральний (охоплюючи підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, інтрадермальний, інтратектальний, та епідуральний). Слід розуміти, що кращий шлях може змінюватися, наприклад, залежно від стану одержувача комбінації. Також слід розуміти, що кожний із застосованих засобів можна застосовувати однаковими або
50 відмінними шляхами, та що будь-яку комбінацію сполук (наприклад, сполук А та В; сполук А та С; сполук А, В, та С) можна компаундувати разом у фармацевтичній композиції.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для перорального застосування можна надавати як дискретні одиниці, як-то капсули або таблетки; порошки або гранули; розчини або суспензії у водних або неводних рідинах; їстівні піни або збиті маси; або емульсії олія-у-воді або емульсії вода-в-олії.
55

Наприклад, для перорального застосування у формі таблетки або капсули, активний компонент ліків можна комбінувати з пероральним, нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, як-то етанол, гліцерин, вода та подібне. Порошки отримано подрібненням сполук до придатного тонкого розміру та змішуванням із так само подрібненим

фармацевтичним носієм, як-то їстівний карбогідрат, наприклад, з таким, як крохмаль або манітол. Ароматизатор, консервант, диспергатор та фарбник також можна застосовувати.

Капсули робили отриманням порошкової суміші, як описано вище, та наповнювали желатинові оболонки. Ковзні засоби та змащувачі, як-то колоїдний діоксид силіцію, тальк, магній стеарат, кальцій стеарат або твердий поліетиленгліколь, можна додавати до порошкової суміші для операції заповнення. Дезінтегратор або солюбілізатор, як-то агар-агар, кальцій карбонат або натрій карбонат, також можна додавати для покращення придатності медикаменту, коли капсулу ковтають.

Таблетки розроблено, наприклад, отриманням порошкової суміші, гранулюванням або подрібненням, додаванням змащувачу та дезінтегранту, та пресуванням таблетки. Змащувачі, застосовані в цих формах дозування, охоплюють натрій олеат, натрій стеарат, магній стеарат, натрій бензоат, натрій ацетат, натрій хлорид та подібне. Дезінтегратори охоплюють, без обмеження, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантан-смола та подібне. Порошкову суміш отримано змішуванням відповідно подрібненої сполуки з розріджувачем або основою, як описано вище, та необов'язково, зі зв'язувачем, як-то кабоксиметилцелюлоза, альгінат, желатина, або полівінілпіролідон, з розчином сповільнювачу, як-то парафін, із прискорювачем ресорбції, як-то четвертинна сіль, та/або засобом абсорбції, як-то бентоніт, каолін або дикальцій фосфат. Необов'язкові інгредієнти охоплюють інші зв'язувачі, як-то крохмаль, натуральні цукри, як-то глюкоза або бета-лактоза, зернові підсолоджувачі, природні та синтетичні смоли, як-то акація, трагакант або натрій альгінат, поліетиленгліколь, воски та подібне. Порошкову суміш можна піддавати вологому гранулюванню зі зв'язувачем, як-то сироп, паста крохмалю, акацієвий слиз або розчини целюлозних або полімерних матеріалів, та форсування через сито. Як альтернативу щодо гранулювання, порошкову суміш можна пропускати через пристрій для таблетки, та отриманий дефектний слаг подрібнювати в гранули. Гранули можна змащувати для попередження налипання до прес-форми для формування таблетки способами додавання наступного: стеаринова кислота, стеаратна сіль, тальк або мінеральне масло. Змащену суміш потім запресовують у таблетки. Сполуки заявленого винаходу також можна комбінувати з вільним потоком інертного носія та пресувати в таблетки безпосередньо без етапів гранулювання або подрібнення. Можна забезпечувати чисте або непрозоре захисне покриття, яке для ізоляції від води складається із прошарку із шелаку, покриття із цукру або полімерного матеріалу, та поліроване покриття з воску. До цих покриттів можна додавати барвники, щоб розрізняти різні одиниці дозувань.

Пероральні рідини, як-то розчин, сиропи, та еліксири можна отримувати у формі одиничного дозування, внаслідок чого надано заздалегідь визначену кількість сполуки. Сиропи можна отримувати розчиненням сполуки в приданому ароматизованому водному розчині, тоді як еліксири отримано через застосування нетоксичного алкогольного наповнювачу. Суспензії можна створювати диспергуванням сполуки в нетоксичному наповнювачі. Також можна додавати солюбілізатори та емульгатори, як-то етоксировані ізостеарилові спирти та поліоксиетиленсорбіт-етери, консерванти, смакову добавку, як-то масло перцевої м'яти, або природні підсолоджувачі, або сахарин, або інші штучні підсолоджувачі, та подібне.

Якщо це є придатним, композиції для перорального застосування можуть бути мікроінкапсульованими. Композицію також можна отримувати для пролонгованого або уповільненого вивільнення, наприклад, покриттям або введенням часточкового матеріалу в полімери, віск або подібне.

Засоби для застосування згідно із заявленим винаходом також можна застосовувати у формі систем постачання ліпосоми, як-то малі одношарові везикули, великі одношарові везикули та багатошарові везикули. Ліпосоми можна формувати з різноманітних фосфоліпідів, як-то холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для трансдермального застосування, можна надавати як дискретні пластри, призначені залишатися в тісному контакті з епідермою реципієнта протягом пролонгованого періоду часу. Наприклад, активний інгредієнт можна постачати із пластиру іонтофорезом, як звичайно описано в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтичні композиції, пристосовані для місцевого застосування можна розробити як мазі, креми, суспензії, лосьйони, порошки, розчини, пасту, гелі, спреї, аерозолі або олії.

Фармацевтичні композиції, пристосовані для парентерального застосування, охоплюють водні та неводні розчини для стерильної ін'єкції, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати та розчинені речовини, які роблять композицію ізотонічною із кров'ю реципієнта; та водні та неводні стерильні суспензії, які можуть охоплювати суспендувальні засоби та загушувальні засоби. Композицію можна надавати в однодозових або багатовдозових ємностях,

наприклад, у герметизованих ампулах та флаконах, та можна зберігати в умовах висушування виморожуванням (ліофілізації), потребуючи тільки додавання стерильного рідинного носія, наприклад, води для ін'єкцій, безпосередньо до застосування. Імпровізовані розчини для ін'єкції та суспензії можна отримувати зі стерильних порошків, гранул та таблеток.

5 Слід розуміти, що при додаванні до інгредієнтів конкретно вказаного вище композиції можуть охоплювати інші засоби, загальноприйняті в рівні техніки, які стосуються розглянутих композицій, які, наприклад, є придатними для перорального застосування та можуть охоплювати ароматизатори.

10 Сполуки А та В можна застосовувати в комбінації згідно із винаходом застосуванням одночасно в одиничній фармацевтичній композиції, яка охоплює обидві сполуки. Альтернативно, комбінацію можна застосовувати роздільно в окремих фармацевтичних композиціях, кожна з яких охоплює одну сполуку А та В, у послідовний спосіб де, наприклад, сполуку А або сполуку В застосовано першою, та іншу – другою. Таке послідовне застосування можна замикає в часі (наприклад, одночасно) або віддаляти в часі. Крім того, не є питанням, якщо сполуки застосовано в одній і тій же формі дозування, наприклад, одну сполуку можна застосовувати парентерально та іншу сполуку можна застосовувати перорально. Прийнятним є, якщо обидві сполуки застосовано перорально. Необов'язково сполуку С можна застосовувати в комбінації з кожною або обома сполуками А та В, або можна застосовувати роздільно в окремій фармацевтичній композиції. Сполуку С можна застосовувати одночасно з кожною або обома сполуками А та В, або можна застосовувати в послідовний спосіб стосовно кожної або обох сполук А та В. Необов'язково сполуку D можна застосовувати в комбінації з будь-якою або усіма сполуками А, В, та С, або можна застосовувати роздільно в окремій фармацевтичній композиції. Сполуку D можна застосовувати одночасно з будь-якою або усіма сполуками А, В, та С, або можна застосовувати в послідовний спосіб стосовно будь-якої або всіх сполук А, В, та С.

25 Отже, в одному втіленні, одну або більше доз сполуки А застосовано одночасно або роздільно з одною або більше дозами сполуки В. Якщо не визначено інакше, в усіх описаних тут протоколах дозування сполук режим застосування сполук не починають із початку лікування та кінчають при завершенні лікування, тільки потрібно, щоб було застосовано число послідовних діб при застосуванні обох сполук, та необов'язково, щоб було застосовано число послідовних діб при застосуванні тільки одного компонента сполук, або вказаний протокол дозування, який охоплює кількість застосованої сполуки, відповідав будь-якому моменту протягом курсу лікування.

В одному втіленні множинні дози сполуки А застосовано одночасно або роздільно із множинними дозами сполуки В.

35 У ще одному втіленні, множинні дози сполуки А застосовано одночасно або роздільно з одною дозою сполуки В.

У ще одному втіленні, одну дозу сполуки А застосовано одночасно або роздільно із множинними дозами сполуки В.

40 У ще одному втіленні одну дозу сполуки А застосовано одночасно або роздільно з одною дозою сполуки В.

В усіх указаних вище втіленнях сполуку А можна застосовувати першою або сполуку В можна застосовувати першою.

Комбінації можна надавати як комбінаційний комплект. Терміном "комбінаційний комплект" або "комплект складових", який тут застосовано, позначено фармацевтичну композицію або композиції, які застосовано до призначеної сполуки А та сполуки В згідно із винаходом. Комплект, крім того, необов'язково може містити фармацевтичну композицію або композиції, які застосовано, щоб надавати сполуку С та необов'язково сполуку D. Коли сполуку А та сполуку В застосовано одночасно, комбінований комплект може містити сполуку А та сполуку В в єдиній фармацевтичній композиції, як-то таблетка, або в окремих фармацевтичних композиціях. 50 Необов'язково, комплект може містити сполуки А, В, та С в єдиній фармацевтичній композиції, як-то таблетка, або будь-які дві сполуки А, В, та С в єдиній фармацевтичній композиції, або кожна сполука А, В, та С в окремій фармацевтичній композиції. Необов'язково, комплект може містити сполуки А, В, С, та D в єдиній фармацевтичній композиції, як-то таблетка, або будь-які три сполуки А, В, С та D в єдиній фармацевтичній композиції, або будь-які дві сполуки А, В, С, та D в окремій фармацевтичній композиції. Коли сполуки А та В не застосовано одночасно, комбінаційному комплекту слід містити сполуку А та сполуку В в окремих фармацевтичних композиціях у єдиному впакуванні, або сполуку А та сполуку В в окремих фармацевтичних композиціях в окремих упакуваннях. Необов'язково комплект може містити сполуки А, В, та С в окремих фармацевтичних композиціях у єдиному впакуванні або в окремих упакуваннях. Необов'язково 60

комплект може містити сполуки А, В, С, та D в окремих фармацевтичних композиціях у єдиному упакуванні або в окремих упаковках.

В одному втіленні винаходу запропоновано комплект складових, який містить наступні компоненти:

5 сполука А в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм; та

сполука В у поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм.

10 У ще одному втіленні винаходу запропоновано комплект складових, який містить наступні компоненти:

сполука А в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм; та

15 сполука В в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм, де компоненти запропоновано у формі, яка є придатною для послідовного, окремого та/або сумісного застосування.

У ще одному втіленні винаходу запропоновано комплект складових, який містить наступні компоненти:

20 перша ємність, яка містить сполуку А в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм; та

друга ємність, яка містить сполуку В у поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм, та ємність, призначена для вмісту названих першої та другої ємностей.

У ще одному втіленні винаходу запропоновано комплект складових, який містить наступні компоненти:

25 сполука А в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм;

сполука В в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм; та

30 сполука С в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм.

У ще одному втіленні винаходу запропоновано комплект складових, який містить наступні компоненти:

сполука А в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм;

35 сполука В у поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм; та

сполука С в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм, де компоненти запропоновано у формі, яка є придатною для послідовного, окремого та/або сумісного застосування.

40 У ще одному втіленні винаходу запропоновано комплект складових, який містить наступні компоненти:

перш ємність, яка містить сполуку А в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм;

45 друг ємність, яка містить сполуку В в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм; та

третя ємність, яка містить сполуку С в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм, та ємність, призначена для вмісту названих першої, другої та третьої ємностей.

У ще одному втіленні винаходу запропоновано комплект складових, який містить наступні компоненти:

50 сполука А в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм;

сполука В у поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм;

55 сполука С у поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм; та

сполука D в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм.

60 У ще одному втіленні винаходу запропоновано комплект складових, який містить наступні компоненти:

сполука А в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм;

сполука В в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм;

5 сполука С у поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм; та

сполука D у поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм, де компоненти запропоновано у формі, яка є придатною для послідовного, окремого та/або сумісного застосування.

10 У ще одному втіленні винаходу запропоновано комплект складових, який містить наступні компоненти:

перш ємність, яка містить сполуку А в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм;

15 друга ємність, яка містить сполуку В у поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм;

третя ємність, яка містить сполуку С в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм; та

20 четверта ємність, яка містить сполуку D в поєднанні з фармацевтично прийнятними наповнювачем розріджувачами або носієм, та ємність, призначена для вмісту названих першої, другої, третьої та четвертої ємностей.

25 Придатні комбінації цього винаходу застосовано в межах "конкретного періоду". Термін "конкретний період", який тут застосовано, означає інтервал часу між застосуванням, наприклад, одної сполуки А та сполуки В та іншої сполуки А та сполуки В. Якщо не визначено інакше, конкретний період може охоплювати сумісне застосування. Коли сполуку А та сполуку В застосовано один раз за добу, конкретний період стосується застосування сполуки А та сполуки В протягом одної доби. Коли одну або обидві сполуки застосовано більше одного разу за добу, конкретний період розраховано на базі першого застосування кожної сполуки на конкретну добу. Усі застосування сполуки винаходу, які є подальшими щодо першої протягом конкретної доби, не беруть до уваги, коли розраховують конкретний період.

30 Придатним є, якщо сполуки застосовано в межах "конкретного періоду" та не застосовано одночасно, їх застосовано в межах, приблизно, 24 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 24 годинам; придатно їх можна застосовувати в межах, приблизно, 12 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 12 годинам; придатно їх можна застосовувати в межах, приблизно, 11 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 11 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 10 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 10 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 9 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 9 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 8 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 8 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 7 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 7 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 6 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 6 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 5 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 5 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 4 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 4 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 3 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 3 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 2 годин кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 2 годинам; придатно їх можна застосовувати у межах, приблизно, 1 години кожної іншої - у цьому випадку, конкретному періоду слід дорівнювати, приблизно, 1 годині. Як тут застосовано, застосування сполуки А та сполуки В за період, приблизно, менший 45 хвилин вважається сумісним застосуванням.

55 Придатним є, коли комбінацію винаходу застосовано для "конкретного періоду", сполуки слід співзастосовувати протягом "тривалості часу". Термін "тривалість часу", який тут застосовано, означає, що кожну сполуку винаходу застосовано протягом указанної кількості послідовних діб.

60 Стосовно "конкретного періоду" застосування: придатно, кожну сполуку слід застосовувати в межах конкретного періоду протягом, принаймні, одної доби - у цьому випадку, тривалості часу

слід дорівнювати, принаймні, одній добі; придатно, протягом курсу лікування, кожен сполуку слід застосовувати в межах конкретного періоду протягом, принаймні, 3 послідовних діб - у цьому випадку, тривалості часу слід дорівнювати, принаймні, 3 добам; придатно, протягом курсу лікування, кожен сполуку слід застосовувати у межах конкретного періоду протягом, принаймні, 5 послідовних діб - у цьому випадку, тривалості часу слід дорівнювати, принаймні, 5 добам; придатно, протягом курсу лікування, кожен сполуку слід застосовувати у межах конкретного періоду протягом, принаймні, 7 послідовних діб - у цьому випадку, тривалості часу слід дорівнювати, принаймні, 7 добам; придатно, протягом курсу лікування, кожен сполуку слід застосовувати у межах конкретного періоду протягом, принаймні, 14 послідовних діб - у цьому випадку, тривалості часу слід дорівнювати, принаймні, 14 добам; придатно, протягом курсу лікування, кожен сполуку слід застосовувати у межах конкретного періоду протягом, принаймні, 30 послідовних діб - у цьому випадку, тривалості часу слід дорівнювати, принаймні, 30 добам; придатно, протягом курсу лікування, кожен сполуку слід застосовувати у межах конкретного періоду протягом, принаймні, 60 послідовних діб - у цьому випадку, тривалості часу слід дорівнювати, принаймні, 60 добам; придатно, протягом курсу лікування, кожен сполуку слід застосовувати у межах конкретного періоду протягом, принаймні, 90 послідовних діб - у цьому випадку, тривалості часу слід дорівнювати, принаймні, 90 добам; придатно, протягом курсу лікування, кожен сполуку слід застосовувати у межах конкретного періоду протягом, принаймні, 180 послідовних діб - у цьому випадку, тривалості часу слід дорівнювати, принаймні, 180 добам; придатно, протягом курсу лікування, кожен сполуку слід застосовувати у межах конкретного періоду протягом, принаймні, 365 послідовних діб - у цьому випадку, тривалості часу слід дорівнювати, принаймні, 365 добам.

Крім того, стосовно застосування терміну "конкретний період": придатно, протягом курсу лікування, сполуку А та сполуку В слід застосовувати в межах конкретного періоду протягом 1-4 діб за період 7 діб, та протягом інших діб 7-добового періоду сполуку А слід застосовувати як таку або необов'язково зі сполукою С та необов'язково зі сполукою D. Придатно, цей 7-добовий протокол повторювали протягом 2 циклів або протягом 14 діб; придатно – протягом 4 циклів або 28 діб; придатно – протягом 12 циклів або 84 діб; придатно – протягом безперервного застосування.

Придатно, протягом курсу лікування, сполуку А та сполуку В слід застосовувати в межах конкретного періоду протягом 1 доби протягом періоду 7 діб, та протягом іншого періоду діб 7-добового періоду сполуку А слід застосовувати як таку або необов'язково зі сполукою С, та необов'язково – сполукою D. Придатно, цей 7-добовий протокол повторювали протягом 2 циклів або протягом 14 діб; придатно – протягом 4 циклів або 28 діб; придатно – протягом 12 циклів або 84 діб; придатно – протягом безперервного застосування.

Придатно, якщо сполуки не застосовано протягом "конкретного періоду", їх застосовано послідовно. Термін "послідовне застосування", та його похідні, які тут застосовано, означає, що одну сполуку А та сполуку В застосовано протягом двох або більше послідовних діб, та іншу сполуку А та сполуку В потім застосовано протягом двох або більше послідовних діб. Також, запропоноване тут – відпочинок від ліків застосовували між послідовним застосуванням одної сполуки А та сполуки В та іншої сполуки А та сполуки В. Як тут застосовано, відпочинок від ліків – період діб після послідовного застосування одної сполуки А та сполуки В, та до застосування іншої сполуки А та сполуки В, де не застосовано ні сполуки А ні сполуки В. Придатним відпочинком від ліків слід бути періоду діб, вибраного з наступного: 1 доба, 2 доби, 3 доби, 4 доби, 5 діб, 6 діб, 7 діб, 8 діб, 9 діб, 10 діб, 11 діб, 12 діб, 13 діб, та 14 діб.

Стосовно послідовного застосування: придатно, коли одну сполуку А та сполуку В застосовано протягом 2-30 послідовних діб, а потім – необов'язковий відпочинок від ліків, а потім – застосуванням іншої сполуки А та сполуки В протягом 2-30 послідовних діб. Придатно, коли одну сполуку А та сполуку В застосовано протягом 2-21 послідовних діб, а потім – необов'язковий відпочинок від ліків, а потім – застосування іншої сполуки А та сполуки В протягом 2-21 послідовних діб. Придатно, коли одну сполуку А та сполуку В застосовано протягом 2-14 послідовних діб, а потім – відпочинок від ліків 1-14 діб, а потім – застосування іншої сполуки А та сполуки В протягом 2-14 послідовних діб. Придатно, коли одну сполуку А та сполуку В застосовано протягом 3-7 послідовних діб, а потім – відпочинок від ліків 3-10 діб, а потім – застосування іншої сполуки А та сполуки В протягом 3-7 послідовних діб.

Придатно, коли сполуку В слід застосовувати спочатку послідовно, а потім – необов'язковий відпочинок від ліків, а потім – застосування сполуки А. Придатно, коли сполуку В застосовано протягом 2-21 послідовних діб, а потім – необов'язковий відпочинок від ліків, а потім – застосування сполуки А протягом 2-21 послідовних діб. Придатно, коли сполуку В застосовано протягом 3-21 послідовних діб, а потім – відпочинок від ліків 1-14 діб, а потім – застосування

сполуки протягом 3-21 послідовних діб. Придатно, коли сполуку В застосовано протягом 3-21 послідовних діб, а потім – відпочинок від ліків 3-14 діб, а потім – застосування сполуки протягом 3 – 21 послідовних діб.

Придатно, коли сполуку А слід застосовувати спочатку послідовно, а потім – необов'язковий відпочинок від ліків, а потім – застосування сполуки В. Придатно, коли сполуку А застосовано протягом 2-21 послідовних діб, а потім – необов'язковий відпочинок від ліків, а потім – застосування сполуки В протягом 2-21 послідовних діб. Придатно, коли сполуку А застосовано протягом 3-21 послідовних діб, а потім – відпочинок від ліків 1-14 діб, а потім – застосування сполуки В протягом 3-21 послідовних діб. Придатно, коли сполуку А застосовано протягом 3-21 послідовних діб, а потім – відпочинок від ліків 3-14 діб, а потім – застосування сполуки В протягом 3-21 послідовних діб.

Зрозуміло, що може бути "конкретний період" застосування та "послідовне" застосування, а потім – повторення дозування або потім може бути альтернативний протокол дозування, та відпочинок від ліків може передувати повторному дозуванню або альтернативному протоколу дозування.

Придатно, коли кількості сполуки А (базованої на масі нефіксованої/нерегульованої кількості), застосованої як частина комбінації згідно із заявленим винаходом, слід бути в діапазоні 0,01-100 мг на кілограм маси тіла реципієнта (наприклад, людини) на добу; придатно, коли кількість слід вибирати з діапазону 0,1-30 мг на кілограм маси тіла на добу; придатно, коли кількість слід вибирати з діапазону 0,1-10 мг на кілограм маси тіла на добу; придатно, коли кількість слід вибирати з діапазону 0,5-10 мг на кілограм маси тіла на добу. Бажану дозу можна надавати як одну, дві, три, чотири, п'ять, шість або більше піддоз, застосованих при придатних інтервалах протягом доби. У деяких випадках бажану дозу можна надавати альтернативно на доби, або згідно із іншим придатним режимом, наприклад, тижнево, або щомісячно. Ці підدوزи можна застосовувати у формах одиничного дозування, наприклад, яке містить 0,5-100 мг, 5-1000 мг або 50-500 мг, або 20-500 мг, активного інгредієнту на одиничну форму дозування.

Наступні приклади, але без обмеження, ілюструють заявлений винахід.

ПРИКЛАДИ

У рівні техніки зрозуміло, що коли розчинники застосовано в реакціях, бажано застосовувати безводні розчинники. Крім того, бажано проводити реакції під інертною атмосферою, наприклад, під азотом або аргоном, де це є придатним.

Скорочення

мкл	мікролітри
мкМ	мікромольний
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
br	широкий
d	дублет
δ	хімічний зсув
°C	градуси Цельсія
dd	дублет дублетів
DMEM	середовище Eagle, модифіковане Дульбеко
ДМФ	N,N-диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
г	грам
год.	години
HCV	вірус гепатиту С
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
Гц	герц
J	константа взаємодії (надана в Гц, якщо не вказано інакше)
m	мультиплет
M	молярний
M+H ⁺	пік вихідного мас-спектра полюс H ⁺
мг	міліграм
мл	мілілітр
мМ	мілімолярний
ммол	мілімоль
MS	мас-спектр
нМ	наномольний

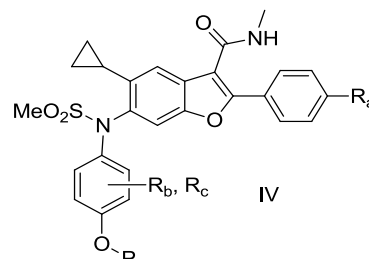
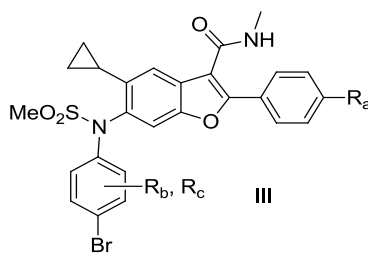
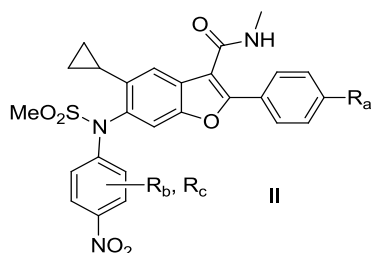
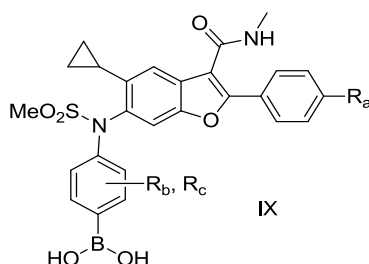
млн⁻¹
s
t

частки на мільйон
синглет
триплет

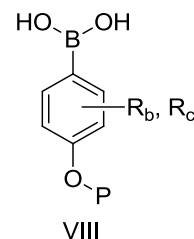
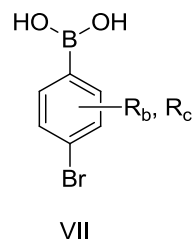
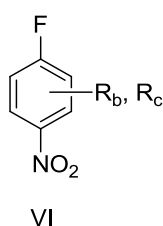
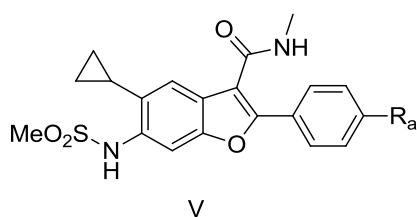
Сполуки заявленого винаходу може отримувати один зі спеціалістів у рівні техніки згідно із прикладами синтезу та описів, знайдених у межах PCT Patent Application No. PCT/US2012/050268, який тут повністю охоплено. Сполуки заявленого винаходу також може отримувати один зі спеціалістів у рівні техніки згідно із наступними вказаними нижче прикладами синтезу.

У рівні техніки зрозуміло, що коли розчинники застосовано в реакції, бажано застосовувати безводні розчинники. Крім того, бажано проводити реакції під інертною атмосферою, наприклад, під азотом або аргоном, де це є придатним.

Сполуки формули (II) та (IIB) можна отримувати наступними способами або будь-яким способом, який відомий спеціалісту в рівні техніки.



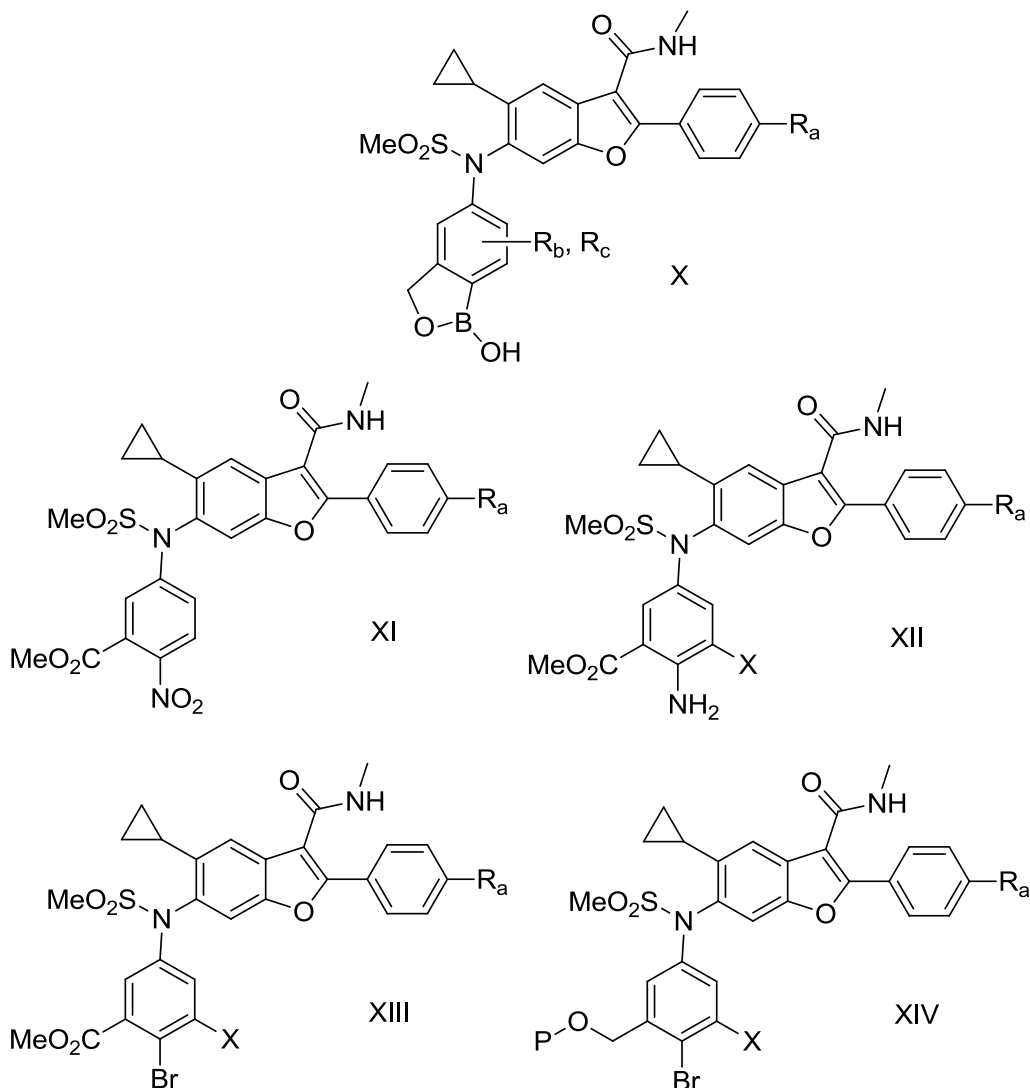
Сполуки формули (II) типу IX (R_a = галоген, R_b & R_c = галоген, алкіл, алкоксил, або кільце) легко отримувати з відповідних сполук броміду (III) або відповідних сполук трифлату (IV, де $P=OTf$), застосовуючи умови, відомі спеціалісту в рівні техніки. Наприклад, перетворення III до відповідного боронату пінаколу можна завершувати обробкою наступним: каталізатор (наприклад, $PdCl_2(dppf)$), основа (наприклад, KOAc), джерело бору (наприклад, біс-пінакол дибор) у розчиннику (наприклад, 1,4-діоксані) з нагріванням (наприклад, 80 °C). Наступна обробка кислотою (наприклад, HCl) у суміші розчинників (наприклад, ТГФ/води) поглиначем пінаколу (наприклад, бензолборною кислотою, закріпленою на полімері) або натрій періодатом, що надає IX. Далі, спеціалісту в рівні техніки слід розуміти, що нітро II можна перетворити до відповідного аніліну, застосовуючи умови відновлення, охоплюючи каталізатор (наприклад, 10 % паладій на вугіллі) у розчиннику (наприклад, ТГФ) під атмосферою водню. Наступне застосування реакції Sandmeyer, охоплюючи окисник (наприклад, натрій нітрит), кислоту (наприклад, HBr) та Cu(I) бромід у розчиннику (наприклад, MeCN), надає III. Сполуки трифлату (IV, де $P=OTf$) можна генерувати обробкою відповідного фенол-інтермедіату IV (де $P=H$) трифлатувальним реагентом (наприклад, трифлік-ангідридом).



Сполуки II, III та IV є легко доступними із взаємодії відповідного сульфонаміду V (де R_a = галоген) з нітро-флуороарену (VI) або бромоборної кислоти (VII) або фенол-захищеної борної

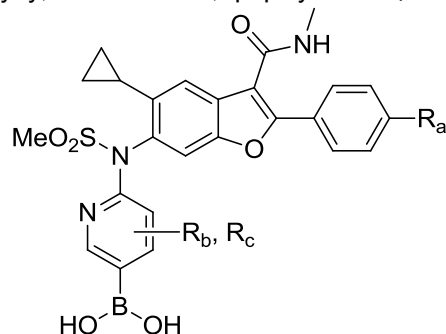
кислоти (VIII, де Р = бензил)). У випадку згаданого вище безпосередня обробка V основою (наприклад, LiHMDS або калій карбонатом) у розчиннику (наприклад, ДМФ), а потім – піддавання до VI, дає відповідні продукти заміщення S_NAR II. Додатково, обробка сульфонаміду V арил-борною кислотою, як-то VII або VIII (де Р = бензил), застосовуючи умови сполучення

Chan-Lam, охоплюючи джерело купруму (наприклад, купрум (II) ацетат), основу (наприклад, триетиламін), та десикант (наприклад, 3 або 4Å молекулярні сита) у розчиннику (наприклад, ДХМ) надає відповідний бромід III або фенол-захищений інтермедіат IV (де Р = бензил), який після зняття захисту (наприклад, через гідрогенізацію групи бензилу) дають феноловий інтермедіат IV (де Р=H).

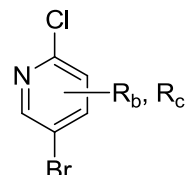


Аналоги біциклічного оксаборилу, як-то X, можуть діяти аналогічним способом. Наприклад, сполучення відповідного сульфонаміду V (де R_a = галоген) із нітро-флуороареном VI у присутності основи (наприклад, LiHMDS або калій карбонату) у розчиннику (наприклад, ДМФ) надає сполуки, як-то XI. Нітро XI можна перетворити до відповідного аніліну XII (де X=H), застосовуючи умови відновлення, охоплюючи каталізатор (наприклад, 10 % паладій на вугіллі) у розчиннику (наприклад, ТГФ) під атмосферою водню. Спеціалісту в рівні техніки відомо, що відповідний анілін XII можна перетворити до броміду XIII (X=H) через реакцію Sandmeyer, де анілін XII оброблено окисником (наприклад, натрій нітритом), кислотою (наприклад, HBr) та Cu(I) бромідом у розчиннику (наприклад, MeCN). Альтернативно, анілін XII (де X=H) можна обробляти джерелом електрофільного галогену (наприклад, N-хлоросукцинімідом) у розчиннику (наприклад, MeCN), що дало відповідний галогенований анілін XII (де X=Cl). Анілін далі можна перетворювати до відповідного броміду XIII (де X=Cl) через реакцію Sandmeyer, описану раніше. Дієвість естеру інтермедіату XIII (де X=H або Cl) можна відновлювати до відповідного бензилового спирту XIV (де Р=H) рядом різних відновлювальних засобів (наприклад, LiBH₄) у

розчиннику (наприклад, ТГФ). Захист спирту будь-якими захисними групами (наприклад, -MOM) може зробити спеціаліст у рівні техніки обробкою бензильового спирту XIV (де P=H) основою (наприклад, DIPEA) та захисною групою (наприклад, MOM-Cl) у розчиннику (наприклад, ТГФ), що дало MOM-захиснений бензильовий спирт XIV (де P=MOM). Спеціаліст у рівні техніки потім може перетворити бромід до відповідного бористого естеру. Наприклад, перетворення XIV (де P=MOM) до відповідного пінакол боронату можна завершувати обробкою з каталізатором (наприклад, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), основою (наприклад, KOAc), джерелом бору (наприклад, біс-пінакол дибором) у розчиннику (наприклад, 1,4-діоксані) з нагріванням (наприклад, 80 °C). Наступна обробка кислотою (наприклад, HCl) у розчиннику (наприклад, ТГФ) видаляє пінакол-естер та MOM-захисну групу, таким чином, формуючи біциклічний аналог оксаборилу X.

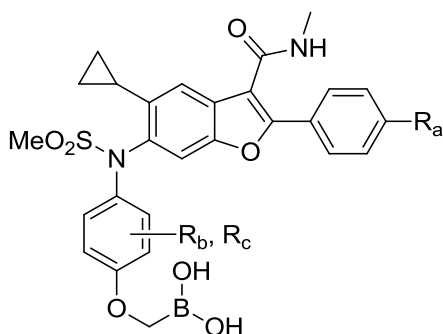


XV

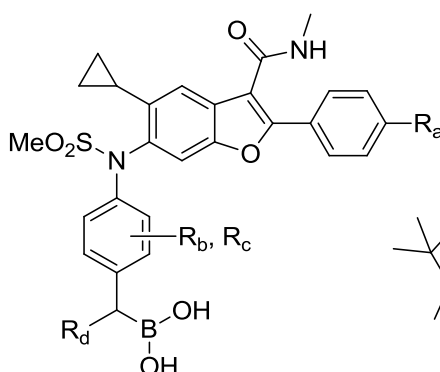


XVI

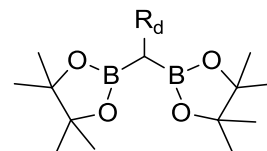
Способом, подібним описаному вище, сполуки типу XV можна отримувати безпосередньо обробкою сполуки формули V сполукою XVI у присутності основи (наприклад, натрій гідриду або LHMDs) у розчиннику (наприклад, ТГФ). Конверсії отриманого броміду до сполуки формули XVI можна досягати способом, аналогічним конверсії сполуки III до сполуки IX.



XVII

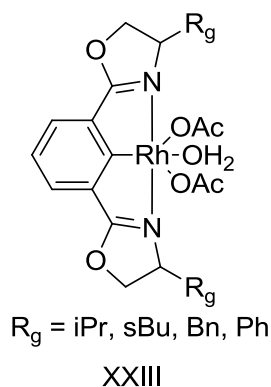
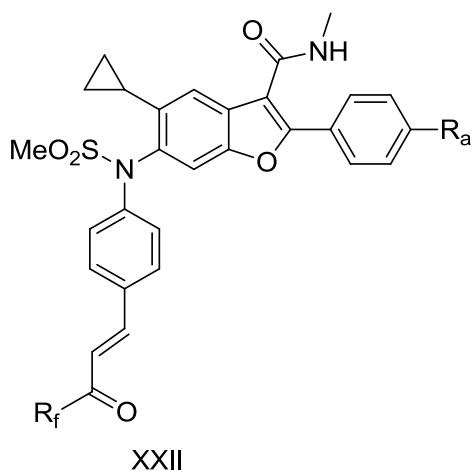
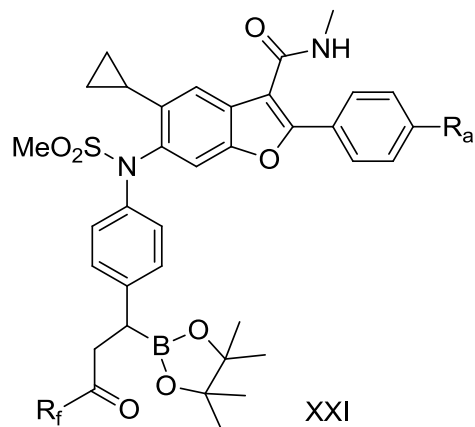
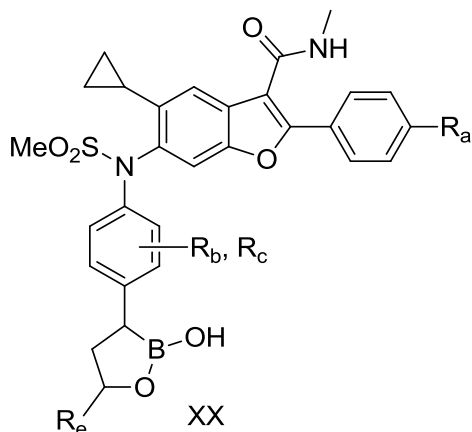


XVIII

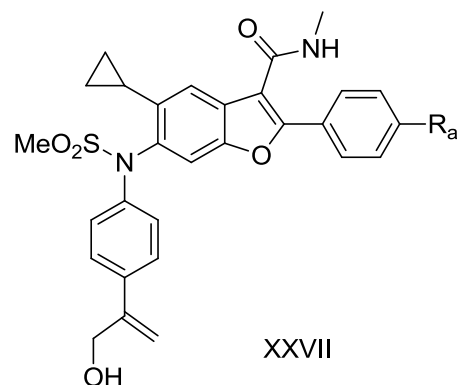
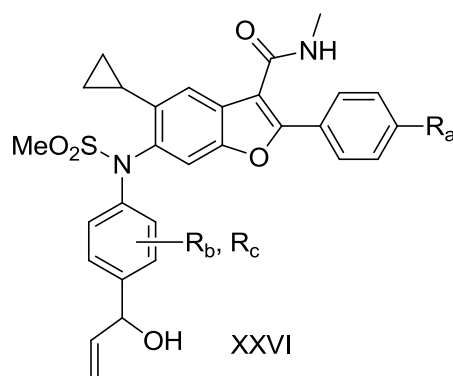
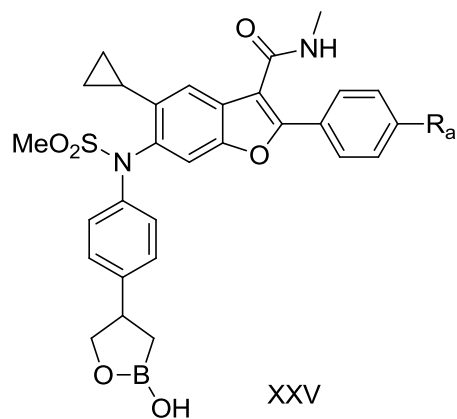
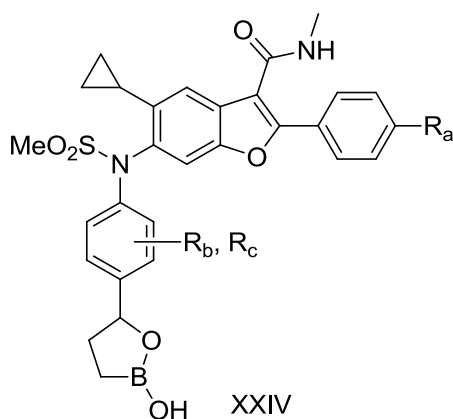


XIX

Борні кислоти типу XVII є доступними через алкілування відповідного фенолового інтермедіату IV (де P=H) за допомогою 2-(хлорометил)-4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолану) у присутності основи (наприклад, K_2CO_3) та в придатному розчиннику (наприклад, ДМФ). Видалення групи пінаколу за описаних тут умов надає відповідні борні кислоти XVII. Спеціалісту в рівні техніки слід розуміти, що бензильові борні кислоти типу XVIII є доступними з відповідних боронових естерів типу IX або з відповідних бромідів типу III. Наприклад, обробка відповідно захищеного пінакол-боронового естеру IX за допомогою LiCH_2Cl у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ) при низькій температурі (наприклад, -78 °C), як описано в літературі, (наприклад, J. Med. Chem. 2010, 53, 7852) надає відповідний бензильовий бороновий естер XVIII (де $\text{R}_d=\text{H}$). Альтернативно, відповідні бензильові боронові естери типу XVIII (де $\text{R}_d=\text{H}$) можна отримувати з відповідно заміщених арил-бромідів типу III через обмін галоген-метал, застосовуючи придатний алкіллітій (наприклад, tBuLi) у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ) при низькій температурі (наприклад, -78 °C), а потім – додавання 2-(хлорометил)-4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолану). Альтернативно, відповідні бензильові боронові естери типу XVIII можна отримувати з відповідно заміщених арил-бромідів типу III через Pd-каталізоване перехресне сполучення арил-броміду з відповідно заміщеним біс-бороновим естером, таким як XIX (де R_d = алкіл, бензил), який описано в літературі (наприклад, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11033).



- Циклічні оксидобори типу XX (де $R_e = H$, алкіл) можна отримувати через множинні шляхи, які описано в літературі. Наприклад, реакція біс-пінакол боран (B_2pin_2) з α, β -ненасиченими естерами (наприклад, де $R_f = OMe$), амідами (наприклад, де $R_f = NMe_2$), та кетонами (наприклад, де $R_f =$ алкіл) типу XXII у присутності метал-каталізатору (наприклад, $CuCl$ або $Rh(Phebox)$ XXIII), який описано в літературі (J. Org. Chem. 2011, 76, 3997 або Chem. Commun. 2009, 5987) надає інтермедіати типу XXI, які після відновлення естеру, амідів або кетону та видалення пінаколу продукують відповідні циклічні оксидобори XX (де $R_e = H$, алкіл).

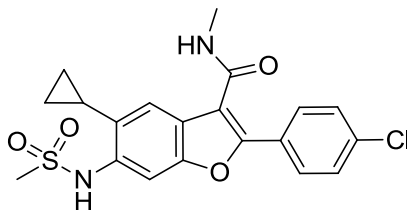


Періодичні циклічні оксиди XXIV та XXV легко отримувати через гідроборилування відповідних алкенів (XXVI та XXVII, відповідно) звичайними способами,

5

Синтези інтермедіату

Інтермедіат 1: 2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід



10 Етап 1: Етил 3-(4-хлорофеніл)-3-оксипропаноат

До розчину 4-хлоробензойної кислоти (30,0 г, 0,192 мол) у ДХМ (250 мл) додавали оксаліл-хлорид (25 мл, 0,288 мол), а потім додавали краплями ДМФ (0,5 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Отриманий чистий жовтий розчин концентрували у вакуумі, що дало хлорид кислоти як жовту рідину. TEA (67 мл) додавали до розчину етил калій малонату (41 г, 0,241 мол) в ацетонітрилі (537 мл). Після охолодження в льодосолній бані додавали $MgCl_2$ (27,4 г, 0,288 мол), та отриману суміш перемішували при цій температурі протягом 3 год. Додавали кислотний хлорид (отриманий як описано вище), та реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища й перемішували протягом ночі. Суміш охолоджували в льодяній бані та обережно додавали 2N HCl (600 мл). Суміш перемішували у льодяній бані протягом 1,5 год., потім переносили до ділильної лійки та екстрагували етилацетатом (3 × 200 мл). Комбіновані органічні шари промивали насиченим натрій гідрогенкарбонатом (450 мл), розсолем (250 мл), сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували, та концентрували у вакуумі, що дало сирий продукт етил 3-(4-хлорофеніл)-3-оксипропаноат (48,6 г), який застосовували без очищення.

25 Етап 2: Етил 2-(4-хлорофеніл)-5-гідроксибензофуран-3-карбоксилат

Цинк хлорид (28,3 г, 0,207 мол) перемішували в безводному етанолі (45 мл) потім нагрівали до 95 °C (дефлегмація) під атмосферою азоту, застосовуючи сушильну шафу. Етил 4-хлоробензоїлацетат (44 г, 0,194 мол) додавали в одній порції, а потім – додавання краплями

розчину бензохінону (22,6 г, 0,21 мол) у безводн. МТБЕ (500 мл) протягом 2 годин. Це робили з одночасною дистиляцією МТБЕ з реакційної суміші таким чином, що об'єм реакції залишали приблизно постійним. Протягом більшості додавання підтримували температуру бані 145-155 °С та внутрішню температуру 75-95 °С. На півдорозі додавання додавали більше безводного етанолу (45 мл), оскільки реакційна суміш ставала густою, та підозрювали, що втрачалась деяка кількість вихідного об'єму етанолу протягом дистиляції. Після завершення додавання нагрівання продовжували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між водою (100 мл) та EtOAc (250 мл). Нерозчинні тверді видаляли фільтруванням двофазового розчину, та потім органічний шар відокремлювали, промивали більше водою, сушили та випаровували під вакуумом. Залишкове коричневе тверде суспендували в теплому дихлорметані, та суміш охолоджували до кімнатної температури, та охолоджували далі рефрижерацією протягом ночі. Жовто-коричнєве тверде фільтрували з темного коричневого розчину та промивали малим об'ємом ДХМ, і сушили під вакуумом, що дало етил 2-(4-хлорофеніл)-5-гідроксибензофуран-3-карбоксилат (27 г, 44 %).

Етап 3: Етил 2-(4-хлорофеніл)-5-гідроксибензофуран-3-карбоксилат

До етил 2-(4-хлорофеніл)-5-гідроксибензофуран-3-карбоксилату (26 г, 0,051 мол) у NMP (1-метил-2-піролідиноні) (160 мл) додавали ізопропілбромід (15 мл), потім додавали цезій карбонат (33 г, 0,101 мол). Реакційну суміш перемішували в олійній бані при 60 °С протягом 20 год., потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш обробляли 5 % розчином амонію та перемішували протягом 15 хвил. Цю суміш потім розбавляли водою та екстрагували гексаном. Органічний шар промивали водою, сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували, та концентрували під зниженим тиском, що дало етил 2-(4-хлорофеніл)-5-ізопропоксибензофуран-3-карбоксилат (15 г, 82 %).

Етап 4: Етил 2-(4-хлорофеніл)-5-ізопропокси-6-нітробензофуран-3-карбоксилат

Етил 2-(4-хлорофеніл)-5-ізопропоксибензофуран-3-карбоксилат 4 (30 г, 0,084 мол) розчиняли в хлороформі (75 мл), та отриманий розчин охолоджували в льодяній бані. Нітратну кислоту (55 мл) також розчиняли в хлороформі (75 мл) та охолоджували в льодяній бані. Кислотний розчин додавали краплями до розчину етил 2-(4-хлорофеніл)-5-ізопропоксибензофуран-3-карбоксилату протягом 1 години, та реакційну суміш потім перемішували при 0 °С протягом 1,5 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою (60 мл) та шари відокремлювали. Органічний шар сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дало коричневу олію, яку очищували хроматографією на колонці (5/1 PE/EA), що дало етил 2-(4-хлорофеніл)-5-ізопропокси-6-нітробензофуран-3-карбоксилат як коричневу тверду речовину (11 г, 32 %).

Етап 5: Етил 2-(4-хлорофеніл)-5-гідрокси-6-нітробензофуран-3-карбоксилат

Етил 2-(4-хлорофеніл)-5-ізопропокси-6-нітробензофуран-3-карбоксилат (11 г, 27,2 ммол) розчиняли в безводному ДХМ (150 мл) та охолоджували в льодяній бані під атмосферою азоту. Бор трихлорид (41 мл, 41,0 ммол) додавали протягом, приблизно, 20 хвилин. Після завершення реакції реакційну суміш гасили заливанням у суміш льоду/води. Суміш екстрагували ДХМ, та комбіновані органічні шари сушили над безводним натрій сульфатом, фільтрували, та концентрували під вакуумом, що дало етил 2-(4-хлорофеніл)-5-гідрокси-6-нітробензофуран-3-карбоксилат (10,2 г, 84 %).

Етап 6: Етил-2-(4-хлорофеніл)-6-нітро-5-(флуорометилсульфонілокси)бензофуран-3-карбоксилат

До розчину етил 2-(4-хлорофеніл)-5-гідрокси-6-нітробензофуран-3-карбоксилату (10,2 г, 22,9 ммол) та ДМАП (0,289 г, 2,3 ммол) у безводному ДХМ (300 мл) та безводному ТЕА (4,8 мл) у льодяній бані під азотом додавали трифлуорометан-сульфоновий ангідрид (5,62 мл, 34 ммол). Реакційну суміш перемішували під азотом при 0 °С протягом 30 хвил., потім гасили при 0 °С водою (200 мл) та екстрагували ДХМ (3×200 мл). Комбіновані органічні шари промивали водою (3 × 600 мл), 2N HCl (2×300 мл), водою (300 мл), сушили безводним натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дало етил 2-(4-хлорофеніл)-6-нітро-5-(флуорометилсульфонілокси)бензофуран-3-карбоксилат (10 г, 80 %) як жовту тверду речовину, яку застосовували без подальшого очищення.

Етап 7: Етил 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-нітробензофуран-3-карбоксилат

Суміш 2-(4-хлорофеніл)-6-нітро-5-(флуорометилсульфонілокси)бензофуран-3-карбоксилату (10 г, 18 ммол), KF (4,64 г, 79,9 ммол), NaBr (2,48 г, 24 ммол), циклопропілборної кислоти (3,2 г, 37 ммол), та Pd(Ph₃P)₄ (1,33 г, 1,15 ммол) додавали до толуолу (130 мл) та води (2,8 мл). Реакційну колбу вакуумували протягом, приблизно 3 хвилин, потім наповнювали азотом. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником під азотом протягом 20 год., потім охолоджували до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш розбавляли EtOAc

(150 мл), промивали водою (3×200 мл), розсолем (200 мл), сушили безводним натрій сульфатом, декантували, та концентрували під зниженим тиском. Залишок очищували хроматографією на колонці (петролейний етер/етилацетат = 30/1~10/1), що дало етил 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-нітробензофуран-3-карбоксилат як жовту тверду речовину (7,9 г, 99 %).

Етап 8: Етил 6-аміно-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилат

До розчину етил 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-нітробензофуран-3-карбоксилату (8 г, 18,2 ммол) у етилацетаті (450 мл) додавали 10 % паладій на вугіллі (1,83 г), 1N розчин HCl (2,5 мл), та перемішували під воднем при 0,4 мПа при кімнатній температурі протягом 8 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та фільтрат випаровували під вакуумом, що дало етил 6-аміно-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилат як коричневу тверду речовину (7,4 г, 99 %).

Етап 9: Етил 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-(N-(метилсульфонілметил)метилсульфонамід)бензофуран-3-карбоксилат

До розчину етил 6-аміно-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилату (7,4 г, 18,06 ммол) у сухому дихлорметані (170 мл) при -15 °C під атмосферою N₂ додавали сухий TEA (6,73 мл, 45,15 ммол) та потім додавали метансульфоніл хлорид (4,91 мл, 63,2 ммол). Перемішуваний розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл) та екстрагували ДХМ (3×150 мл). Органічні шари комбінували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували під вакуумом, що дало етил 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-(N-(метилсульфонілметил)метилсульфонамід)бензофуран-3-карбоксилат (9,2 г, 99 %).

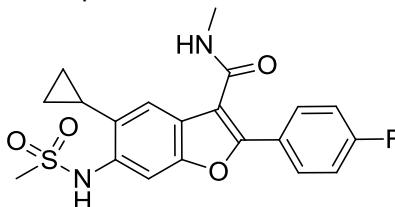
Етап 10: 5-Циклопропіл-2-(4-хлорофеніл)-6-(метилсульфонамід)бензофуран-3-карбонова кислота

Калій гідроксид (15,1 г, 270 ммол) додавали до розчину етил 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-(N-(метилсульфонілметил)метилсульфонамід)бензофуран-3-карбоксилату в етанолі (64 мл) та воді (32 мл) під атмосферою азоту. Реакцію нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години та потім концентрували у вакуумі. Отриману тверду речовину розчиняли у воді, та розчин підкислювали 1N HCl (250 мл) до створення осаду. Тверду речовину фільтрували та потім сушили, що дало 5-циклопропіл-2-(4-хлорофеніл)-6-(метилсульфонамід)бензофуран-3-карбонову кислоту (8,7 г, кількісний вихід).

Етап 11: 2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метил-6-(метилсульфонамід)бензофуран-3-карбоксамід

До розчину 5-циклопропіл-2-(4-хлорофеніл)-6-(метилсульфонамід)бензофуран-3-карбонової кислоти (5 г, 11,52 ммол) у сухому ДМФ (30 мл) додавали DIPEA (діізопропілетиламін) (3,3 г, 25,34 ммол) та HATU (O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорфосфат) (5,15 г, 13,5 ммол) при 20 °C. Через 15 хвилин краплями додавали 2M метиламін у ТГФ (23,04 мл, 46,08 ммол), та суміш ще перемішували протягом 2 годин до додавання води (60 мл). Суміш екстрагували ЕА (3×200 мл), промивали водою (2×200 мл), сушили та концентрували, що дало 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метил-6-(метилсульфонамід)бензофуран-3-карбоксамід як коричневу тверду речовину (4,7 г, 97 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 9,32 (br. s., 1 H) 8,45 (q, 1 H) 7,90 (d, 2 H) 7,53-7,64 (m, 3 H) 7,16 (s, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 2,83 (d, 3 H) 2,21-2,37 (m, 1 H) 0,94-1,05 (m, 2 H) 0,64-0,73 (m, 2 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 419 (M+H⁺).

Інтермедіат 2: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамід)бензофуран-3-карбоксамід



Етап 1: Метил 2-(4-флуорофеніл)-5-гідрокси-1-бензофуран-3-карбоксилат

Застосовуючи висушену в печі скляну посудину та під атмосферою азоту, безводний цинк хлорид (25 г, 183 ммол) перемішували в безводному метанолі (60 мл), потім нагрівали до 75 °C внутрішньої температури. Додавали в одній порції метил 4-флуоробензоїлацетат (39,6 г, 202 ммол), а потім – додавання краплями розчину п-бензохінону (19,83 г, 183 ммол) у безводному діетилетері (500 мл) протягом 4 годин. Це робили з одночасною перегонкою етеру з реакційної суміші таким чином, щоб об'єм реакції був, приблизно, постійним (температура бані 140 °C,

початково підтримувала внутрішню температуру при 75 °C, потім поступово підвищуючи до максимальної температури 115 °C). Через 2,5 години після початку додавання бензохінону додавали більше метанолу (20 мл), щоб сприяти перемішуванню. Після завершення додавання бензохінону нагрівання реакційної суміші при 100 °C (внутрішня) продовжували протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між водою (500 мл) та етилацетатом (800 мл). Нерозчинні тверді видаляли із двофазового розчину фільтруванням, та органічний шар потім відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували та випаровували під вакуумом. Коричневий залишок суспендували в теплому дихлорметані (~225 мл), та суміш залишали стояти в рефрижераторі протягом 18 годин. Отримані тверді фільтрували з темного коричневого розчину, промивали малим об'ємом дихлорметану, потім сушили під вакуумом, що дало метил 2-(4-флуорофеніл)-5-гідрокси-1-бензофуран-3-карбоксилат. РХМС (m/z , ES^+) = 285 (M-1).

Етап 2: Метил 2-(4-флуорофеніл)-5-[(1-метилетил)окси]-1-бензофуран-3-карбоксилат

Суміш метил 2-(4-флуорофеніл)-5-гідрокси-1-бензофуран-3-карбоксилату (18,86 г, 65,9 ммол), ізопропілброміду (24,74 мл, 264 ммол) та цезій карбонату (42,9 г, 132 ммол) у сухому N-метил-2-піролідоні (191 мл) перемішували при 60 °C під азотом протягом 20 годин. Отриманий густій суспензії дозволяли охолоджуватися до кімнатної температури та потім додавали 7 % водний розчин аміаку (200 мл) зі швидким перемішуванням. Цю суміш екстрагували гептаном (700 мл), та потім водн. фазу відокремлювали. Етилацетат (~100 мл) додавали до органічної фази, отриману суміш струшували й потім сушили над Na_2SO_4 та випаровували, що дало коричневу олію, яку кристалізували при стоянні протягом ночі. Цей матеріал перекристалізовували з гарячого метанолу, та тверду речовину збирали фільтруванням, промивали метанолом та остаточно сушили під вакуумом, що дало метил 2-(4-флуорофеніл)-5-[(1-метилетил)окси]-1-бензофуран-3-карбоксилат. РХМС (m/z , ES^+) = 329 (M+1). Маточні розчини від першої перекристалізації кристалізували вдруге, що дало додаткову кількість метил 2-(4-флуорофеніл)-5-[(1-метилетил)окси]-1-бензофуран-3-карбоксилату.

Етап 3: Метил 2-(4-флуорофеніл)-5-[(1-метилетил)окси]-6-нітро-1-бензофуран-3-карбоксилат

До розчину метил 2-(4-флуорофеніл)-5-[(1-метилетил)окси]-1-бензофуран-3-карбоксилату (6,16 г, 18,76 ммол) у хлороформі (22 мл) при -15 °C додавали краплями холодний розчин 70 % нітратної кислоти (11 мл, 172 ммол) у хлороформі (22 мл). Після перемішування при 0 °C протягом 1 години реакційну суміш промивали водою (50 мл), та органічну фазу відокремлювали гідрофобним фільтрувальним патрубком, потім випаровували під вакуумом, що дало коричневу тверду речовину. Тверду речовину обробляли в метил-трет-бутилєтері (25 мл), та отриманий блідий жовтий порошок відфільтровували, промивали гептаном та сушили під вакуумом, що дало метил 2-(4-флуорофеніл)-5-[(1-метилетил)окси]-6-нітро-1-бензофуран-3-карбоксилат. РХМС (m/z , ES^+) = 764 (2M+ NH_4)⁺.

Етап 4: Метил 2-(4-флуорофеніл)-5-гідрокси-6-нітро-1-бензофуран-3-карбоксилат

До перемішаного розчину метил 2-(4-флуорофеніл)-5-[(1-метилетил)окси]-6-нітро-1-бензофуран-3-карбоксилату (5,237 г, 14,03 ммол) у сухому дихлорметані (70 мл) при -15 °C під атмосферою азоту додавали 1M розчин бор трихлориду в дихлорметані (23,85 мл, 23,85 ммол) протягом 30 хвилин, застосовуючи шприц. Темну коричнево-червону реакційну суміш заливали на лід (~250 мл). Льоду дозволяли розтанути, та суміш екстрагували дихлорметаном (~450 мл). Органічну фазу відокремлювали гідрофобним фільтром та випаровували під вакуумом, що дало метил 2-(4-флуорофеніл)-5-гідрокси-6-нітро-1-бензофуран-3-карбоксилат. ¹H ЯМР (d_6 -DMCO): δ 10,97 (1H, br. s), 8,34 (1H, s), 8,07 (2H, dd), 7,67 (1H, s), 7,43 (2H, t), 3,86 (3H, s).

Етап 5: Метил 2-(4-флуорофеніл)-6-нітро-5-[(флуорометил)сульфоніл]окси]-1-бензофуран-3-карбоксилат

До охолодженої льодом перемішаної суміші метил 2-(4-флуорофеніл)-5-гідрокси-6-нітро-1-бензофуран-3-карбоксилату (4,915 г, 14,84 ммол) та 4-(диметиламіно)піридину (0,181 г, 1,484 ммол) у безводному дихлорметані (130 мл) під азотом додавали триетиламін (3,10 мл, 22,26 ммол), а потім – трифлуорометансульфоновий ангідрид (3,76 мл, 22,26 ммол). Після 50 хвилин при 0 °C додавали воду, та органічний шар відокремлювали. Водну фазу екстрагували дихлорметаном, та комбіноване органічне промивали 2M HCl та водою. Органічне сушили гідрофобним фільтром та випаровували, що дало метил 2-(4-флуорофеніл)-6-нітро-5-[(флуорометил)сульфоніл]окси]-1-бензофуран-3-карбоксилат. РХМС (m/z , ES^+) = 481 (M+ NH_4)⁺.

Етап 6: Метил 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-нітро-1-бензофуран-3-карбоксилат

Метил 2-(4-флуорофеніл)-6-нітро-5-[(флуорометил)сульфоніл]окси]-1-бензофуран-3-карбоксилат (7,12 г, 15,37 ммол), циклопропілборну кислоту (2,19 г, 25,5 ммол), калій флуорид (3,26 г, 56,1 ммол), натрій бромід (1,75 г, 17,01 ммол) та тетракіс (трифенілфосфін)паладій(0) (0,85 г, 0,736 ммол) перемішували разом під азотом у суміші толуолу (90 мл) та води (2,25 мл)

та нагрівали при 100 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом та промивали водою. Органічну фаз відокремлювали, сушили гідрофобним фільтром та випаровували під вакуумом. Залишок очищували флеш-хроматографією, елюючи через гель діоксиду силіцію із градієнтом 0-5 % етилацетату в циклогексані. Продукт, який

містить фракції, випаровували під вакуумом, що дало метил 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-нітро-1-бензофуран-3-карбоксилат. РХМС (m/z , ES^+) = 728 ($2M+NH_4$)⁺.

Етап 7: Метил 6-аміно-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-1-бензофуран-3-карбоксилат

Розчин метил 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-нітро-1-бензофуран-3-карбоксилату (3,175 г, 8,94 ммол) в етилацетаті (250 мл), який містить 2М НСІ (17 крапель) перемішували з 10 % паладієм на вугіллі (0,951 г, 0,894 ммол) під атмосферою водню при 21 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт, та фільтрат випаровували під вакуумом, що дало темну зелену тверду речовину. Це розчиняли в дихлорметані, промивали розчином натрій гідрогенкарбонату, відокремлювали гідрофобною фритою, потім випаровували до сухого стану та очищували флеш-хроматографією, елюючи через гель діоксиду силіцію із градієнтом 0-30 % етилацетату в циклогексані. Придатні фракції комбінували та випаровували під вакуумом, що дало метил 6-аміно-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-1-бензофуран-3-карбоксилат. РХМС (m/z , ES^+) = 326 ($M+H$)⁺.

Етап 8: Метил 6-[біс(метилсульфоніл)аміно]-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-1-бензофуран-3-карбоксилат

Розчин метил 6-аміно-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-1-бензофуран-3-карбоксилату (1,96 г, 6,02 ммол) та триетиламіну (2,52 мл, 18,07 ммол) у сухому дихлорметані (40 мл) охолоджували (льодяна баня) до 0 °C, потім обробляли метансульфонілхлоридом (1,174 мл, 15,06 ммол). Реакцію перемішували при 0 °C (льодяна баня) протягом 2 годин. Додавали воду (100 мл) та органічні екстрагували 3 рази дихлорметаном, сушили, застосовуючи гідрофобну фриту, та випаровували до сухого стану, що дало метил 6-[біс(метилсульфоніл)аміно]-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-1-бензофуран-3-карбоксилат. РХМС (m/z , ES^+) = 482 ($M+H$)⁺.

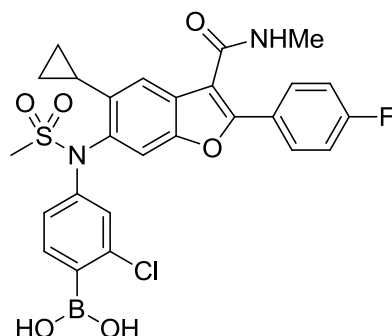
Етап 9: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-3-карбонова кислота

Суспензію метил 6-[біс(метилсульфоніл)аміно]-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-1-бензофуран-3-карбоксилату (2,88 г, 5,98 ммол) в етанолі (50 мл) та воді (25 мл) обробляли калій гідроксидом (6,71 г, 120 ммол) та нагрівали з дефлегматором протягом 1 години (суспензію вводили до розчину при нагріванні). Реакцію концентрували під вакуумом, додавали воду (100 мл) та розчин підкислювали 2М НСІ (50 мл). Отриманий осад відфільтровували, промивали 0,5 М НСІ, потім розчиняли в метанолі. Цей розчин випаровували до сухого стану та азеотропували двічі толуолом, що дало 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-3-карбонову кислоту. РХМС (m/z , ES^+) = 390 ($M+H$)⁺.

Етап 10: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо) бензофуран-3-карбоксамід

Розчин 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-3-карбонової кислоти (2,52 г, 6,47 ммол), НАТУ (2,95 г, 7,77 ммол) та триетиламіну (1,984 мл, 14,24 ммол) у сухому дихлорметані (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім обробляли метиламіном (16,18 мл, 32,4 ммол). Розчин перемішували при кімнатній температурі під азотом протягом 4 годин, протягом цього часу створено осад. Реакцію розбавляли дихлорметаном (300 мл) та розчином натрій гідрогенкарбонату (200 мл) та перемішували протягом 10 хвилин. Шари відокремлювали, та водний шар екстрагували дихлорметаном (150 мл). Комбіновані органічні промивали розсолем (200 мл), сушили, застосовуючи гідрофобну фриту, та випаровували до сухого стану, що дало не зовсім білу тверду речовину. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією (елюючи 0-100 % етилацетатом/циклогексаном, а потім – 10 % метанолом/дихлорметаном), що дало білу тверду речовину. Тверду речовину розчиняли у гарячих метанолі-хлороформі (10 % об. %), попередньо абсорбували на гелі діоксиду силіцію та очищували флеш-хроматографією (0-10 % метанол/дихлорметан), що дало 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-3-карбоксамід. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 9,30 (br s, 1 H) 8,42 (q, 1 H) 7,88-7,98 (m, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,37 (t, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 2,83 (d, 3 H) 2,23-2,36 (m, 1 H) 0,93-1,05 (m, 2 H) 0,65-0,74 (m, 2 H). РХМС (m/z , ES^+) = 403 ($M+H$)⁺.

Приклад 1: (2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)борна кислота



Етап 1: 6-(N-(3-хлоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 5- циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-
 5 карбоксаміду (12,5 г, 31,1 ммол), 2-хлоро-4-флуоронітробензолу (10,9 г, 62,1 ммол) та калій карбонату (12,9 г, 93,0 ммол) у 130 мл 4:1 ДМЕ/води в герметизованій колбі нагрівали до 100 °С із перемішуванням. Ідентичну реакцію 12,5 г створювали в другій герметизованій посудині. Реакційні посудини втримували при 100 °С протягом 70 годин, охолоджували до к.т., та перемішували протягом додаткових 18 годин. Комбіновану суміш реакцій розподіляли між
 10 EtOAc (300 мл) та водою (600 мл), та фази відокремлювали. Водний розчин екстрагували додатково два рази 150 мл порціями EtOAc. Комбіновані розчини EtOAc промивали напівнасиченим розсолом (1х), насиченим розсолом (1х), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Отриману жовто-коричневу тверду речовину перекристалізовували зі EtOAc/етеру, що дало заголовну сполуку (22,3 г, 64 %) як не
 15 зовсім білу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 558 ($M+H^+$).

Етап 2: 6-(N-(4-Аміно-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 6-(N-(3-хлоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (11,0 г, 19,7 ммол) у 1:1 ТГФ/MeOH (75 мл) піддавали
 20 гідрогенізації при 40 фунтів/кв.дюйм у присутності 5 % сульфидованої платини на вугіллі (0,560 г). Після 4 годин додавали додаткову порцію каталізатору (0,250 г). Після додаткових 16 годин реакційну посудину очищали азотом, каталізатор видаляли фільтруванням через целіт, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з гексану/EtOAc, що дало заголовну сполуку (10,3 г, 99 %) як білу тверду речовину. РХМС (m/z ,
 25 ES^+) = 528 ($M+H^+$).

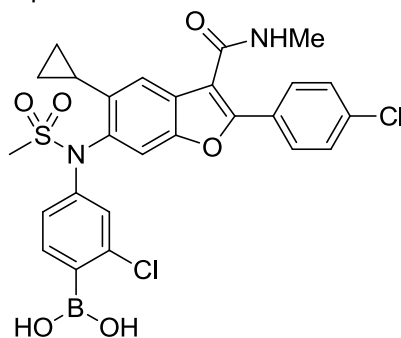
Етап 3: 6-(N-(4-Бromo-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

До 1 л 3-горлової колби, оснащеної механічною мішалкою, додавали 6-(N-(4-аміно-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-
 30 карбоксамід (10,0 г, 18,9 ммол), а потім – ацетонітрil (200 мл) та потім – 48 % водн. HBr (200 мл). Отримували густу, грудкувату суспензію, яку перемішували енергійно протягом 30 хвилин, що дало більш однорідну суспензію. Реакційну посудину охолоджували в бані з льодом та водою протягом 30 хвилин та суміш обробляли через додавання в лійку розчином натрій нітриту (1,96 г, 28,4 ммол) у воді (20 мл) протягом 5 хвилин. Отриману жовту суспензію перемішували в
 35 льодяній бані протягом 1,5 години та потім обробляли малими порціям CuBr (4,1 г, 28,4 ммол) протягом 5 хвилин. Цей оброблений темний коричневий розчин нагрівали до 60 °С (внутрішня температура) та продовжували перемішування. Через 40 хвилин суміш, яка мала підвищену температуру, охолоджували до к.т. та заливали у швидко перемішувану суміш 5 % водн. натрій гідрогенсульфіту (600 мл) та EtOAc (800 мл). Фази відокремлювали, та водний розчин
 40 екстрагували двома додатковими 150 мл порціями EtOAc. Комбіновані EtOAc-розчини промивали 5 % водн. натрій гідрогенсульфітом (2×150 мл), насиченим водним натрій гідрогенкарбонатом (2×300 мл), насиченим розсолом (1×200 мл), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало жовту піну. Цей матеріал піддавали флеш-хроматографії (гель діоксиду силіцію, градієнт від 9:1 гексану/EtOAc до EtOAc).
 45 Протягом концентрування чистих фракцій викристалізовано білу тверду речовину. Після концентрування до густої суспензії суміш розбавляли 150 мл гексану, та суміш перемішували при к.т. протягом ночі. Тверду речовину збирали фільтруванням через лійку із фритованим середовищем та сушили у вакуумі, що дало заголовну сполуку (8,55 г, 76 %) як білу кристалічну тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 591,593 ($M+H^+$).

Етап 4: (2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)борна кислота

До колби 350 мл із кришкою з різьбленням, оснащеної магнітною мішалкою, додавали 6-(N-(4-бromo-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (8,54 г, 14,4 ммол), біс(пінаcolato)дйбор (18,3 г, 72,1 ммол), калій ацетат (7,08 г, 72,1 ммол), комплекс Pd(II)(dppf)Cl₂ та дихлорметану (0,589 г, 0,721 ммол) та безводний 1,4-діоксан (150 мл). Через суміш барботували азот протягом 10 хвилин. Посудину герметизували та нагрівали при 80 °C в олійній бані з перемішуванням. Після 4 годин суміш охолоджували до к.т. та розбавляли EtOAc (400 мл). Отриманий темний розчин промивали водою (2х), насиченим розсолем (1х) та сушили над натрій сульфатом. При перемішуванні з натрій сульфатом додавали целіт для прискорення видалення нерозчинного темного матеріалу, який залишався суспендованим у розчині. Суміш фільтрували через середовище фрити, що дало золотисто-коричневий фільтрат, який концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 300 мл ТГФ, та отриманий розчин охолоджували в бані лід/вода. Розчин обробляли 1N водн. HCl (120 мл), а потім – натрій періодатом (46,3 г, 216 ммол). Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин та потім дозволяли нагріватися до к.т. Після 18 годин суміш розподіляли між водою та EtOAc, та фази відокремлювали. Водний розчин екстрагували EtOAc (2х). Комбіновані розчини EtOAc промивали 5 % водн. натрій гідрогенсульфітом (4х), насиченим розсолем (2х), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (гель діоксиду силіцію, 2-частковий градієнт: ДХМ – EtOAc протягом 15 хвилин, потім – зміна розчинників до A=9:1 ДХМ/MeOH, B=ДХМ; градієнт від 100 % B до 65 % протягом 4 хвилин, потім – ізократичний 65 % протягом 15 хвилин), що дало світлу рудувато-коричневу піну (7,28 г). Цей матеріал розчиняли в ацетонітрилі (75 мл), та розчин перемішували при швидкому додаванні краплями 0,25 N водн. HCl (175 мл) протягом періоду 20 хвилин. Отримували білу суспензію, яку перемішували при к.т. Після 2 годин тверду речовину збирали фільтруванням у лійці фритованого середовища. Фільтрувальний корж промивали водою (2х), сушили присмоктуванням повітря протягом 30 хвилин, та потім сушили у вакуумі протягом ночі, що дало заголовну сполуку (5,90 г, 74 %) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ мн⁻¹ 7,90-7,97 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,29-7,41 (m, 4 H) 7,26 (t, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 2,07-2,17 (m, 1 H) 0,69-1,08 (m, 3 H) 0,49 (br s, 1 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 557 (M+H⁺).

Приклад 2: (2-Хлоро-4-(N-(2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)борна кислота



Етап 1: 6-(N-(3-Хлоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метил-6-(метилсульфонамідо)

бензофуран-3-карбоксаміду (2,00 г, 4,77 ммол), 2-хлоро-4-флуоронітробензолу (1,68 г, 9,55 ммол) та калій карбонату (1,98 г, 14,3 ммол) у 4:1 ДМЕ/воді (20 мл) у герметизованій посудині нагрівали до 100 °C із перемішуванням. Після 18 годин суміш обробляли додатковою порцією 2,00 г калій карбонату, нагрівали при 100 °C ще протягом 15 годин, та потім перемішували при к.т. протягом 3 діб. Суміш розподіляли між EtOAc та водою. Водну порцію екстрагували двома додатковими порціями EtOAc. Комбіновані розчини EtOAc промивали водою (2х), розсолем (1х), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Сирий матеріал піддавали флеш-хроматографії (гель діоксиду силіцію, градієнт від ДХМ до 7:3 ДХМ/EtOAc), що дало липку жовту піну. Цей матеріал кристалізували з гексану/EtOAc, що дало заголовну сполуку (1,78 г, 65 %) як світлу жовту тверду речовину. РХМС (m/z, ES⁺) = 574 (M+H⁺).

Етап 2: 6-(N-(4-Аміно-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 6-(N-(3-хлоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,500 г, 0,870 ммол) у 3:1 MeOH/ТГФ (30 мл) піддавали гідрогенізації при 45 фунтах/кв.дюйм у присутності 5 % сульфидованої платини на вугіллі (50 мг). Після 18 годин реакційну посудину очищали азотом, каталізатор видаляли фільтруванням через

целіт, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з гексану/EtOAc, що дало заголовну сполуку (0,45 г, 95 %) як не зовсім білу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 544 (M+H+).

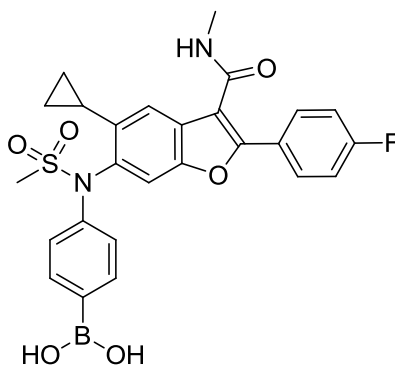
Етап 3: 6-(N-(4-Бромо-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Перемішувану суспензію 6-(N-(4-аміно-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,421 г, 0,773 ммол) у 25 мл ацетонітрилу обробляли 25 мл 48 % водн. HBr, та отриману суспензію охолоджували в бані лід/вода. До суміш додавали розчин натрій нітриту (0,056 г, 0,812 ммол) у 2 мл води. Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали додаткову порцію 14 мг натрій нітриту в 1 мл води. Після перемішування при 0 °C ще протягом 30 хвилин суміш обробляли CuBr (0,130 г, 0,906 ммол) у чотирьох порціях протягом 5 хвилин. Суміш нагрівали до 60 °C протягом 30 хвилин і потім охолоджували до к.т. Суміш розподіляли між EtOAc та 5 % водн. натрій гідрогенсульфітом. Розчин EtOAc промивали 5 % водн. натрій гідрогенсульфітом (2х), насиченим водн. натрій гідрогенкарбонатом (2х), розсоллом (1х), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт із гексаном до 3:7 гексану/EtOAc), а потім – перекристалізація з гексану/EtOAc, що дало заголовну сполуку (0,212 г, 45 %) як білу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 609 (M+H+).

Етап 4: (2-Хлоро-4-(N-(2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл) бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)борна кислота

Суміш 6-(N-(4-бромо-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,205 г, 0,337 ммол), біс(пінаколато)дибору (0,428 г, 1,69 ммол), калій ацетату (0,165 г, 1,69 ммол) та комплексу Pd(II)(dppf)Cl₂ – дихлорметан (0,0138 г, 0,017 ммол) у безводному 1,4-діоксані (4 мл) у герметизованій трубці барботували азотом протягом 10 хвилин. Посудину герметизували та нагрівали в 80 °C олійній бані з перемішуванням. Після 4 годин суміш охолоджували до к.т. та розбавляли EtOAc. Отриманий розчин промивали водою (2х), насиченим розсоллом (1х), та сушили над натрій сульфатом. Поки перемішували з натрій сульфатом додавали целіт для прискорення видалення нерозчинного темного матеріалу, суспендованого в розчині. Суміш фільтрували через середовище фрити, що дало золото-коричневий фільтрат, який концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 10 мл ТГФ, та отриманий розчин охолоджували в бані лід/вода. Розчин обробляли 1N водн. HCl (4 мл), а потім – натрій періодатом (1,08 г, 5,05 ммол). Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин та потім дозволяли нагріватися до к.т. Після 18 годин суміш розподіляли між водою та EtOAc і фази відокремлювали. Водний розчин екстрагували EtOAc (2х). Комбіновані розчини EtOAc промивали 5 % водн. натрій гідрогенсульфітом (4х), насиченим розсоллом (2х), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (гель діоксиду силіцію, 2-частковий градієнт: ДХМ – EtOAc протягом 15 хвилин, потім перемикали розчинники до A=9:1 ДХМ/MeOH, B=ДХМ; градієнт – 100 % B – 65 % протягом 4 хвилин, потім – ізократичне 65 % протягом 15 хвилин), що дало світлу рудувато-коричневу піну (0,142 г). Цей матеріал розчиняли в ацетонітрилі (3 мл), та розчин перемішували при додаванні краплями 0,25 N водн. HCl (10 мл) протягом періоду 20 хвилин. Отримували білу суспензію, яку перемішували при к.т. Після 2 годин тверду речовину збирали фільтруванням у лійці фритованого середовища. Фільтрувальний корж промивали водою (2х), сушили присмоктуванням повітря протягом 30 хвилин, та потім сушили у вакуумі протягом ночі, що дало заголовну сполуку (0,119 г, 62 %) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,50 (q, 1 H) 8,32 (s, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 7,92 (d, 2 H) 7,62 (d, 2 H) 7,30-7,45 (m, 3 H) 7,19 (s, 1 H) 3,40 (s, 3 H) 2,83 (d, 3 H) 2,06-2,16 (m, 1 H) 0,72-1,07 (m, 3 H) 0,52 (br s, 1 H). РХМС (m/z , ES^+) = 573 (M+H+).

Приклад 3: 4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенілборна кислота



Етап 1: 6-(N-(4-Бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-3-карбоксаміду (500 мг, 1,244 ммол), 4-бромовенілборної кислоти (1,5 г, 7,464 ммол), купрум(II) ацетату моногідрату (372 мг, 1,866 ммол), триетиламіну (252 мг, 2,488 ммол), та 4 Å молекулярних сит (1 г) у дихлорметані (160 мл) перемішували протягом 2 діб. Розчин фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували хроматографією на колонці, що дало 6-(N-(4-бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (180 мг, 0,323 ммол, 26 % вихід) як коричневу тверду речовину. PXMC (m/z , ES^+) = 557, 559 ($M+H^+$).

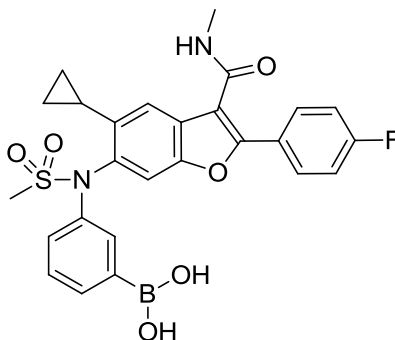
Етап 2: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

Суспензію 6-(N-(4-бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (150 мг, 0,269 ммол), калій ацетату (80 мг, 0,807 ммол), біс(пінаколато)дибору (205 мг, 0,807 ммол), та комплексу $Pd(dppf)Cl_2$ – дихлорметан (22 мг, 0,027 ммол) у 1,4-діоксані (20 мл) тримали при 95 °C з перемішуванням протягом ночі. Розчин охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували хроматографією на колонці, що дало 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід (152 мг, 0,251 ммол, 94 % вихід) як коричневу тверду речовину. PXMC (m/z , ES^+) = 605 ($M+H^+$)

Етап 3: 4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенілборна кислота

Суспензію 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (152 мг, 0,251 ммол), закріпленої на полімері бензолборної кислоти (480 мг, 1,255 ммол), та водн. 5N HCl (0,35 мл, 1,757 ммол) у тетрагідрофурані (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчин фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували реверсно-фазовою ВЕРХ, що дало 4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенілборну кислоту (45 мг, 0,086 ммол, 34 % вихід) як білу тверду речовину. 1H ЯМР (МЕТАНОЛ- d_4) δ : 7,98 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,32-7,26 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,10-0,37 (m, 4H). PXMC (m/z , ES^+) = 523 ($M+H^+$)

Приклад 4: 3-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенілборна кислота



Етап 1: 6-(N-(3-Бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-3-карбоксаміду (500 мг, 1,24 ммол), 3-бромфенілборної кислоти (1,5 г, 7,46 ммол), купрум(II) ацетату моногідрату (372 мг, 1,87 ммол), триетиламіну (252 мг, 2,49 ммол), 4 Å молекулярних сит (1 г) у дихлорметані (160 мл) перемішували протягом 2 діб. Тверду речовину відфільтровували, фільтрат концентрували до сухого стану та очищували хроматографією на колонці, що дало 6-(N-(3-бромфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (270 мг, 0,48 ммол, 39 % вихід) як коричневу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 557, 559 ($M+H^+$).

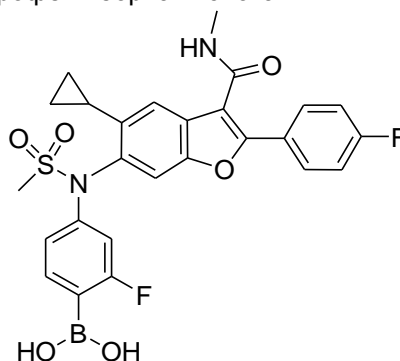
Етап 2: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

Суспензію 6-(N-(3-бромфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (240 мг, 0,43 ммол), калій ацетату (128 мг, 1,29 ммол), біс(пінаcolato)дибору (328 мг, 1,29 ммол) та комплексу $Pd(dppf)Cl_2$ – дихлорметан (35 мг, 0,043 ммол) у 1,4-діоксані (20 мл) утримували при 95 °C з перемішуванням протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували до сухого стану та очищували хроматографією на колонці, що дало 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід (269 мг, 0,45 ммол, 92 % вихід) як коричневу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 605 ($M+H^+$)

Етап 3: 3-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенілборна кислота

Суспензію 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (269 мг, 0,45 ммол), закріпленої на полімері бензолборної кислоти (770 мг, 2,23 ммол), водн. 5N HCl (0,62 мл, 3,12 ммол) у тетрагідрофурані (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Суміш фільтрували, фільтрат концентрували до сухого стану та очищували реверсно-фазовою ВЕРХ, що дало 3-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенілборну кислоту (41 мг, 0,078 ммол, 17 % вихід) як білу тверду речовину. 1H ЯМР (МЕТАНОЛ- d_4) δ 7,99-7,95 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,77-7,38 (m, 4H), 7,32-7,25 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,10-0,37 (m, 4H). РХМС (m/z , ES^+) = 523 ($M+H^+$).

Приклад 5: 4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-флуорофенілборна кислота



Етап 1: 5-Циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суспензію 2,4-дифлуоро-1-нітробензолу (261 мг, 1,64 ммол) та 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-3-карбоксаміду (600 мг, 1,49 ммол) у диметоксигетані (0,8 мл) та воді (0,2 мл) обробляли калій карбонатом (616,86 мг, 4,47 ммол) та нагрівали до 100 °C протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували та очищували хроматографією на колонці, що дало 5-циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (230 мг, 0,43 ммол, 29 % вихід) як жовтий порошок. РХМС (m/z , ES^+) = 542 ($M+H^+$).

Етап 2: 6-(N-(4-Аміно-3-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 5-циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (230 мг, 0,43 ммол) та станум хлориду (291 мг, 1,29 ммол) в етилацетаті (5 мл) та етанолі (5 мл) тримали при дефлегмації протягом 3 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар сушили над натрій сульфатом, фільтрували, концентрували до сухого стану, та

очищували хроматографією на колонці, що дало 6-(N-(4-аміно-3-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (200 мг, 0,39 ммол, 90 % вихід) як жовтий порошок. РХМС (m/z , ES^+) = 512 ($M+H^+$).

Етап 3: 6-(N-(4-Бromo-3-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суспензію 6-(N-(4-аміно-3-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (200 мг, 0,39 ммол) в ацетонітрилі (5 мл) та водному розчині гідроген броміду (5 мл) обробляли водним розчином натрій нітриту (29,6 мг, 0,43 ммол) при 0 °C з перемішуванням протягом 0,5 години. Потім до розчину при 0 °C додавали порціями $Cu(I)$ (64,3 мг, 0,45 ммол), та нагрівали при дефлегмації протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над натрій сульфатом, фільтрували, концентрували до сухого стану та очищували хроматографією на колонці, що дало 6-(N-(4-бromo-3-флуорофеніл) метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (140 мг, 0,24 ммол, 61 % вихід) як білу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 575, 577 ($M+H^+$).

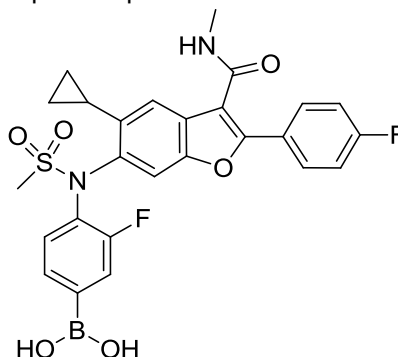
Етап 4: 5-Циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суспензію 6-(N-(4-бromo-3-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (140 мг, 0,24 ммол) та біс(пінаколато)дибору (914 мг, 3,60 ммол) у безводному діоксані (5 мл) обробляли $PdCl_2(dppf)$ (19,6 мг, 0,024 ммол), калій ацетатом (47,04 мг, 0,48 ммол) та тримали під N_2 при перемішуванні при 90 °C протягом 4 годин. Суспензію охолоджували до кімнатної температури та розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над натрій сульфатом, фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували хроматографією на колонці, що дало 5-циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (140 мг, 0,22 ммол, 56 % вихід) як білу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 623($M+H^+$).

Етап 5: 4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-флуорофенілборна кислота

Розчин 5-циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (140 мг, 0,22 ммол) та 1N водн. HCl (2 мл) у безводному ТГФ (10 мл) обробляли закріпленою на полімері бензолборною кислотою (5000 мг) та перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над натрій сульфатом, фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували реверсно-фазовою ВЕРХ, що дало 4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-флуорофенілборну кислоту (50 мг, 0,092 ммол, 42 % вихід) як білу тверду речовину. 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,96 (dd, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,45-7,15 (m, 6H), 3,43 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,01-0,52 (m, 4H). РХМС (m/z , ES^+) = 541 ($M+H^+$).

Приклад 6: 4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуорофенілборна кислота



Етап 1: 5-Циклопропіл-6-(N-(2-флуоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-3-карбоксаміду (402 мг, 1 ммол), 1,2-дифлуоро-4-нітробензолу (318 мг, 2 ммол) та калій карбонату (414 мг, 3 ммол) у 1,2-диметоксиетані (20 мл) та воді (5 мл) нагрівали при 100 °C протягом 48 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та концентрували,

розбавляли етилацетатом (50 мл) та промивали водою. Органічний шар сушили над натрій сульфатом, фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували хроматографією на колонці, що дало 5-циклопропіл-6-(N-(2-флуоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (420 мг, 0,77 ммол, 77 % вихід) як жовту

5 тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 542 ($M+H^+$)

Етап 2: 6-(N-(4-Аміно-2-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суспензію 5-циклопропіл-6-(N-(2-флуоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (420 мг, 0,77 ммол) та станум(II) хлориду дигідрату (519 мг, 2,31 ммол) в етилацетаті (15 мл) та етанолі (15 мл) нагрівали при 80 °C протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та концентрували, розбавляли етилацетатом (50 мл) та промивали розчином натрій карбонату. Органічний шар сушили над натрій сульфатом, фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували хроматографією на колонці, що дало 6-(N-(4-аміно-2-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (360 мг, 0,7 ммол, 91 % вихід) як жовту тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 512 ($M+H^+$).

Етап 3: 6-(N-(4-Бromo-2-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

До розчину 6-(N-(4-аміно-2-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (360 мг, 0,7 ммол) в ацетонітрилі (20 мл) додавали бромідну кислоту (5 мл, 40 % у воді), а потім – натрій нітрит (49 мг, 0,77 ммол у 2 мл води) при 0 °C. Після перемішування протягом 10 хвилин при 0 °C додавали Cu(I) бромід (115 мг, 0,8 ммол). Суміш нагрівали до 80 °C та перемішували протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли водою (20 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (3×20 мл), сушили над натрій сульфатом, фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували хроматографією на колонці, що дало 6-(N-(4-бromo-2-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (240 мг, 0,42 ммол, 60 % вихід) як не зовсім білу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 575, 577 ($M+H^+$).

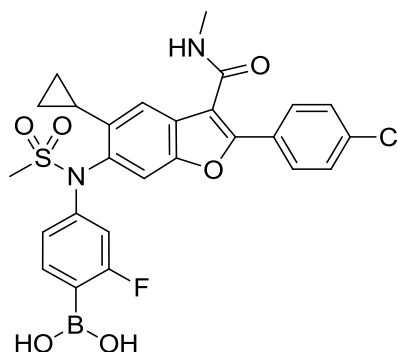
Етап 4: 5-Циклопропіл-6-(N-(2-флуоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суспензію 6-(N-(4-бromo-2-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (240 мг, 0,42 ммол), калій ацетату (123 мг, 1,26 ммол), біс(пінаcolato)дибору (533 мг, 2,1 ммол) та PdCl₂(dppf) (68,5 мг, 0,084 ммол) у 1,4-діоксані (30 мл) нагрівали при 100 °C під азотом з перемішуванням протягом 16 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, концентрували та очищували хроматографією на колонці, що дало 5-циклопропіл-6-(N-(2-флуоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (200 мг, 0,32 ммол, 76 % вихід) як світлу жовту тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 623 ($M+H^+$).

Етап 5: 4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуорофенілборна кислота

Суспензію 5-циклопропіл-6-(N-(2-флуоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (200 мг, 0,32 ммол), закріпленої на полімері бензолборної кислоти (600 мг, 1,60 ммол) та водн. 5N HCl (0,45 мл, 2,24 ммол) у тетрагідрофурані (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Розчин фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували реверсно-фазовою ВЕРХ, що дало 4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуорофенілборну кислоту (61 мг, 0,11 ммол, 35 % вихід) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (МЕТАНОЛ-d₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,97 – 7,79 (m, 2H), 7,57 (dd, 3H), 7,24 (dd, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 1,00 (d, 2H), 0,69 (s, 2H). РХМС (m/z , ES^+) = 541 ($M+H^+$).

Приклад 7: 4-(N-(2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-флуорофенілборна кислота



Етап 1: 6-(N-(4-(Бензилокси)-3-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (2,0 г, 4,77 ммол), (4-(бензилокси)-3-флуорофеніл)борної кислоти (1,762 г, 7,16 ммол), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,301 г, 7,16 ммол), триетиламіну (3,33 мл, 23,87 ммол) та порошоків 3 Å молекулярних сит (2 г) у CH_2Cl_2 (60 мл) перемішували у колбі, відкритій до повітря та оснащений висувальним патроном. Після 12 годин суміш обробляли додатковою (4-(бензилокси)-3-флуорофеніл)борною кислотою (1,762 г, 7,16 ммол) та $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,301 г, 7,16 ммол) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб. Суміш розбавляли CH_2Cl_2 , фільтрували через целіт, та темний коричневий фільтрат концентрували до сухого стану. Сирий матеріал очищували флеш-хроматографією на гелі діоксиду силіцію (0-4 % $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), що дало бажану сполуку, яку далі очищували флеш-хроматографією на гелі діоксиду силіцію, елюювали (0-40 % $\text{EtOAc}/\text{гексаном}$), що дало бажану сполуку як світло-жовто-коричнєве тверду речовину (406 мг, 14 %). PXMC (m/z , ES^+) = 619 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Етап 2: 2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-гідроксифеніл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

6-(N-(4-(Бензилокси)-3-флуорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (350 мг, 0,565 ммол) розчиняли в етилацетаті (8,0 мл) та етанолі (8,0 мл). Додавали 10 % Pd/C (30,1 мг, 0,283 ммол), а потім – додавання H_2 (1 атмосфера, балон). Суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували до сухого стану та промивали двічі гексаном, що дало бажаний продукт як білу тверду речовину, яку застосовували без подальшого очищення. PXMC (m/z , ES^+) = 529 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Етап 3: 4-(N-(2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-флуорофеніл трифлуорометансульфонат

Tf_2O (0,157 мл, 0,930 ммол) у CH_2Cl_2 (1 мл) додавали краплями до суспензії 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-гідроксифеніл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (328 мг, 0,620 ммол) та піридину (0,251 мл, 3,10 ммол) у CH_2Cl_2 (5 мл) під N_2 при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., потім додавали воду. Суміш екстрагували CH_2Cl_2 , та комбіновані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували при зниженому тиску, та очищували флеш-хроматографією на гелі діоксиду силіцію, елюювали (0-40 % $\text{EtOAc}/\text{гексаном}$), що дало бажану сполуку як білу тверду речовину (410 мг, 83 % вихід). PXMC (m/z , ES^+) = 661 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Етап 4: 2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

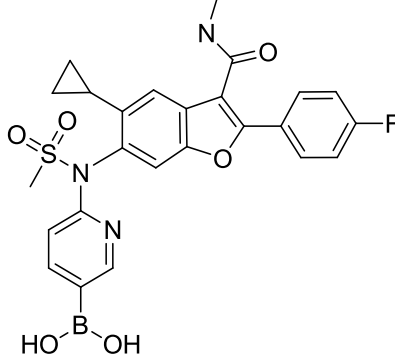
Суміш 4-(N-(2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-флуорофеніл трифлуорометансульфонату (170 мг, 0,257 ммол), калій ацетату (76 мг, 0,772 ммол), біс(пінаколато)дибору (98 мг, 0,386 ммол) та адукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ - CH_2Cl_2 (10,50 мг, 0,013 ммол) у 1,4-діоксані (2,0 мл) нагрівали при 80 °C у герметичному патроні під N_2 протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc та фільтрували через прокладку гелю діоксиду силіцію та целіту. Фільтрат концентрували до сухого стану, що дало сирий продукт як рудувато-коричнєву піну, яку застосовували без подальшого очищення. PXMC (m/z , ES^+) = 639 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Етап 5: 4-(N-(2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-флуорофеніл)борна кислота

Натрій періодат (549 мг, 2,57 ммол) додавали до суміші 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (164 мг, 0,257 ммол) у ТГФ (6 мл) та 1N HCl (3,21 мл, 3,21 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі та додавали EtOAc і воду.

Водний шар екстрагували EtOAc (2X), та комбіновані органічні фази промивали 10 % водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Залишок очищували реверсно-фазовою ВЕРХ ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1 % ТФОК), що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (80 мг, 56 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,52 (q, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,94 (d, 2 H) 7,64 (d, 2 H) 7,55 (t, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,07-7,10 (m, 1 H) 3,45 (s, 4 H) 2,85 (d, 3 H) 2,04-2,15 (m, 1 H) 1,00 (br. s., 1 H) 0,82 (d, 2 H) 0,54 (br. s., 1 H). РХМС (m/z , ES^+) = 557 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 8: 6-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)піридин-3-ілборна кислота



Етап 1: 6-(N-(5-Бромопіридин-2-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

До розчину 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]-1-бензофуран-3-карбоксаміду (400 мг, 1,00 ммол) у диметилформаміді (5 мл) при 0 °C додавали літій біс(триметилсиліл)амід (1,5 мл, 1,50 ммол). Через 1 годину додавали 5-бromo-2-флуоропіридин (350 мг, 2,00 ммол), та перемішування тримали при 80 °C протягом 16 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Комбіновані екстракти промивали розсоллом, сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Сирий матеріал очищували хроматографією на колонці, що дало 6-(N-(5-бромопіридин-2-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (430 мг, 0,775 ммол, 77,5 % вихід) як жовту тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 559 ($\text{M}+\text{H}^+$).

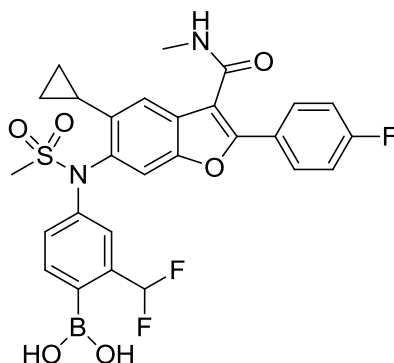
Етап 2: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(5-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

Суспензію 6-(N-(5-бромопіридин-2-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (400 мг, 0,72 ммол), калій ацетату (210 мг, 2,14 ммол), біс(пінаcolato)дйбору (2721 мг, 10,71 ммол), та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (58 мг, 0,071 ммол) у 1,4-діоксані (10 мл) утримували в товстостінній скляній посудині високого тиску при 90 °C з перемішуванням протягом 16 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Фільтрати концентрували та очищували хроматографією на колонці, що дало 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(5-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід (320 мг, 0,53 ммол, 74 % вихід) як білу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 606 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Етап 3: 6-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)піридин-3-ілборна кислота

Суспензію 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(5-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)піридин-2-іл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (320 мг, 0,53 ммол), закріплену на полімері бензолборну кислоту (862 мг, 2,65 ммол) та 5N водн. HCl (0,74 мл, 3,78 ммол) у тетрагідрофурані (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год. Розчин фільтрували, концентрували до сухого стану, та очищували реверсно-фазовою ВЕРХ, що дало 6-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)піридин-3-ілборну кислоту (80 мг, 0,153 ммол, 29 % вихід) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (300 МГц, MeTANOL-d_4) δ 8,36 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,25-7,1 (m, 3H), 6,90-6,87 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,70 (m, 2H). РХМС (m/z , ES^+) = 524 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приклад 9: 4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-(дифлуорометил)фенілборна кислота



Етап 1: 2-(Дифлуорометил)-4-флуоро-1-нітробензол

Діетиламіносультрифтлуорид (0,78 мл, 5,91 ммол) повільно додавали до 0 °C розчину 5-флуоро-2-нітробензоальдегіду (1 г, 5,91 ммол) у дихлорметані (30 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвил. при 0 °C 2,5 год. при кімнатній температурі, охолоджували до 0 °C та гасили повільним додаванням насиченого водн. NaHCO₃. Водний шар екстрагували дихлорметаном. Комбіновані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували, що дало 2-(дифлуорометил)-4-флуоро-1-нітробензол (1,13 г, кількісне) як коричневу рідину. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 8,26 (dd, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,28-7,56 (m, 2 H).

Етап 2: 5-Циклопропіл-6-(N-(3-(дифлуорометил)-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо) -2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо) бензофуран-3-карбоксаміду (1,00 г, 2,49 ммол), 2-(дифлуорометил)-4-флуоро-1-нітробензолу (1,13 г, 5,91 ммол) та K_2CO_3 (0,85 г, 6,15 ммол) у HMPA (6,2 мл) перемішували при 60 °C протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою. Органічний шар промивали розсолон, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-80 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (1,45 г, 97 %) як жовту тверду речовину. PXMC (m/z , ES^+) = 574.3 ($M+H^+$).

Етап 3: 6-(N-(4-Аміно-3-(дифлуорометил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл -2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 5-циклопропіл-6-(N-(3-(дифлуорометил)-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (1,45 г, 2,53 ммол) та 10 % Pd/C (каталітичний) у MeOH (15 мл) перемішували під атмосферою водню (20 фунтів/кв.дюйм) протягом 3 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, випаровували, та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (0,87 г, 63 %) як білу тверду речовину. PXMC (m/z , ES⁺) = 544,3 (M+H⁺).

Етап 4: 6-(N-(4-Бromo-3-(дифлуорометил)феніл)метилсульфоамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

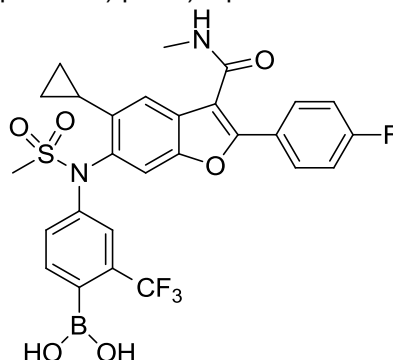
Натрій нітрит (0,12 г, 1,75 ммол) додавали до розчину 6-(N-(4-аміно-3-(дифлуорометил)феніл)метилсульфонамід)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,87 г, 1,59 ммол) при 0 °C в ацетонітрилі (10 мл) та водн. HBr (48 %) (10 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. та додавали при 0 °C купрум (I) бромід (0,27 г, 1,91 ммол). Реакційну суміш перемішували при 75 °C протягом 2 год. та розбавляли EtOAc та водою. Органічний шар промивали розсолон, сушили (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (0,38 г, 39 %) як білу піну. PXMC (m/z, ES⁺) = 607, 609 (M+H⁺).

Етап 5: (4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-(дифлуорометил)феніл)борна кислота

Розчин 6-(N-(4-бромо-3-(дифлуорометил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,20 г, 0,33 ммол), калій ацетату (0,13 г, 1,32 ммол), адукту $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,027 г, 0,033 ммол), та біс(пінаcolato)дибору (0,25 г, 0,99 ммол) у 1,4-діоксані (4,12 мл) дегазували, очищали азотом та нагрівали при 80 °C протягом 3 год. 45 хвил. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою, фільтрували через целіт, та випаровували. Коричневий залишок розчиняли в 10 мл ТГФ та додавали 5 мл 1M HCl. NaIO_4 (0,56 г, 2,63 ммол), і суспензію перемішували протягом 1 год. та розбавляли EtOAc та водою. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували та очищували реверсно-фазовою хроматографією (5-100 % $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1 % мурашиною кислотою)), що дало заголовну сполуку (0,085 г, 45 %) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400

МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ млн $^{-1}$ 7,90-7,97 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,43-7,61 (m, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 7,21-7,29 (m, 2 H), 6,65-7,01 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,08-2,21 (m, 1 H), 0,35-1,10 (m, 4 H). РХМС (m/z , ES^+) = 573,3 ($M+H^+$).

Приклад 10: (4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-(флуорометил)феніл)борна кислота



Етап 1: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(4-нітро-3-(флуорометил)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

Розчин 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (1,00 г, 2,49 ммол), 4-флуоро-1-нітро-2-(флуорометил) бензолу (1,04 г, 4,97 ммол), K_2CO_3 (1,03 г, 7,45 ммол) у HMPA (6,2 мл) перемішували при 60 °C протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою. Органічний шар промивали розсолем, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (1,37 г, 93 %) як оранжеву тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 592,2 ($M+H^+$).

Етап 2: 6-(N-(4-Аміно-3-(флуорометил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(4-нітро-3-(флуорометил)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (1,37 г, 2,31 ммол) та 10 % Pd/C (каталітичний) у MeOH (23 мл) перемішували під атмосферою водню (10 фунт/кв.дюйм) протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт, випаровували, та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (1,3 г, кількісне) як білу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 562,3 ($M+H^+$).

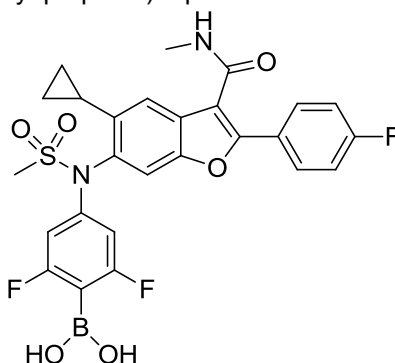
Етап 3: 6-(N-(4-Бromo-3-(флуорометил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Натрій нітрит (0,18 г, 2,55 ммол) додавали при 0 °C до розчину 6-(N-(4-аміно-3-(флуорометил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (1,3 г, 2,32 ммол) в ацетонітрилі (14 мл) та водн. HBr (48 %) (14 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил. при 0 °C, та додавали купрум (I) бромід (0,40 г, 2,78 ммол). Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1 год. та розбавляли EtOAc і водою. Органічний шар промивали розсолем, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (1,06 г, 73 %) як білу піну. РХМС (m/z , ES^+) = 625,2, 627,2 ($M+H^+$).

Етап 4: (4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-(флуорометил)феніл)борна кислота

Розчин 6-(N-(4-бromo-3-(флуорометил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,20 г, 0,32 ммол), калій ацетату (0,13 г, 1,28 ммол), адукту $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,026 г, 0,032 ммол), біс(пінаcolato)дибору (0,24 г, 0,96 ммол) у 1,4-діоксані (4 мл) дегазували, очищали азотом та нагрівали при 80 °C протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою, фільтрували через целіт, та випаровували. Коричневий залишок розчиняли в 10 мл ТГФ та додавали 5 мл 1M HCl. $NaIO_4$ (0,64 г, 3,20 ммол), і суспензію перемішували протягом 3 год. та розбавляли EtOAc і водою. Органічний шар промивали водою, розсолем, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували та очищували реверсно-фазовою хроматографією (5-100 % CH_3CN/H_2O (0,1 % мурашина кислота)), що дало заголовну сполуку (0,092 г, 49 %) як білу тверду речовину. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ млн $^{-1}$ 7,85-8,00 (m, 3 H), 7,59-7,72 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 7,20-7,29 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,12 (tt, 1 H), 0,28-1,10 (m, 4 H). РХМС (m/z , ES^+) = 591,3 ($M+H^+$).

Приклад 11: (4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2,6-дифлуорофеніл)борна кислота



Етап 1: 5-Циклопропіл-6-(N-(3,5-дифлуоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (1,00 г, 2,49 ммол), 1,3,5-трифлуоро-2-нітробензолу (0,91 г, 5,11 ммол), K_2CO_3 (1,06 г, 7,67 ммол) у HMPA (7 мл) перемішували при 50 °С протягом 8 год. Додавали додаткову порцію 1,3,5-трифлуоро-2-нітробензолу (0,91 г, 5,11 ммол), та реакційну суміш перемішували при 50 °С ще протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, та випаровували. Залишок уводили в 1:1 CH_2Cl_2 :ацетон. Бажаний ізомер випадав в осад, його збирали вакуумним фільтруванням та сушили, що дало заголовну сполуку (0,92 г, 65 %) як білу тверду речовину. PXMC (m/z, ES^+) = 560,2 (M+H).

Етап 2: 6-(N-(4-Аміно-3,5-дифлуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 5-циклопропіл-6-(N-(3,5-дифлуоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,65 г, 1,16 ммол) та станум (II) хлориду (0,66 г, 3,49 ммол) у EtOAc (10 мл) та етанолі (10 мл) нагрівали під зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою, та суспензію фільтрували через целіт. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (0,34 г, 55 %) як білу тверду речовину. PXMC (m/z, ES^+) = 530,2 (M+H+).

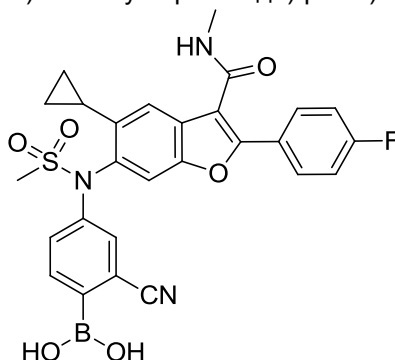
Етап 3: 6-(N-(4-Бromo-3,5-дифлуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Натрій нітрит (0,034 г, 0,49 ммол) додавали при 0 °С до розчину 6-(N-(4-аміно-3,5-дифлуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,235 г, 0,444 ммол) в ацетонітрилі (3 мл) та водн. HBr (48 %) (3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвил., та додавали при 0 °С купрум (I) бромід (0,076 г, 0,53 ммол). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 2 год. та розбавляли EtOAc та водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (0,094 г, 36 %) як білу піну. PXMC (m/z, ES^+) = 593,2, 595,2 (M+H+).

Етап 4: (4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2,6-дифлуорофеніл)борна кислота

Розчин 6-(N-(4-бromo-3,5-дифлуорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,093 г, 0,157 ммол), калій ацетату (0,062 г, 0,627 ммол), адукту $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,013 г, 0,016 ммол), біс(пінаколато)дйбору (0,080 г, 0,31 ммол) у 1,4-діоксані (1,6 мл) дегазували, очищали азотом та нагрівали при 90 °С протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою, фільтрували через целіт та випаровували. Коричневий залишок розчиняли в 5 мл ТГФ та 2,5 мл 1M HCl. Додавали $NaIO_4$ (0,27 г, 1,25 ммол), і суспензію перемішували протягом 2,5 год. та розбавляли EtOAc і водою. Органічний шар промивали водою, розсоллом, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували та очищували реверсно-фазовою хроматографією (5-100 % CH_3CN/H_2O (0,1 % мурашина кислота)), що дало заголовну сполуку (0,017 г, 19 %) як білу тверду речовину. 1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ млн $^{-1}$ 7,91-7,98 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,20-7,29 (m, 2 H), 6,82-6,92 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,01-2,11 (m, 1 H), 0,70-1,07 (m, 3 H), 0,54 (br. s., 1 H). PXMC (m/z, ES^+) = 559,3 (M+H+).

Приклад 12: (2-Ціано-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)борна кислота



Етап 1: 6-(N-(3-Ціано-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 5-флуоро-2-нітробензонітрилу (1,280 мл, 11,18 ммол), 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (3,0 г, 7,45 ммол) та K_2CO_3 (3,09 г, 22,36 ммол) у 1,2-диметоксиетані (30 мл) та воді (7,5 мл) у герметичному патроні нагрівали до 80 °С протягом ночі. Це охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, фільтрували, та не зовсім білу тверду речовину промивали водою й потім сушили у вакуумі, що дало сирий бажаний продукт як жовту тверду речовину (80 % чистота, 3,9 г, 76 %). РХМС (m/z , ES^+) = 549 ($M+H^+$).

Етап 2: 6-(N-(4-Аміно-3-ціанофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин $Na_2S_2O_4$ (7,24 г, 41,6 ммол) у воді (70 мл) додавали краплями до розчину 6-(N-(3-ціано-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (3,8 г, 6,93 ммол) у ТГФ при кімнатній температурі під N_2 . Суміш перемішували протягом ночі. До суміші додавали H_2O і потім екстрагували EtOAc. Комбіновані екстракти промивали розсолем, сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування сирий залишок очищували хроматографією на гелі діоксиду силіцію, елюювали 0-20 % EtOAc у ДХМ, що дало бажаний продукт як білу тверду речовину (2,67 г, 74,3 %). РХМС (m/z , ES^+) = 519 ($M+H^+$).

Етап 3: 6-(N-(4-Бromo-3-ціанофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

$t-BuNO_2$ (0,859 мл, 7,23 ммол) додавали краплями до розчину $CuBr_2$ (1,292 г, 5,79 ммол) в ацетонітрилі (10 мл). Суміш нагрівали до 50 °С протягом 10 хвил., та потім до вказаного вище розчину додавали порціями суспензію 6-(N-(4-аміно-3-ціанофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (1,5 г, 2,89 ммол) в ацетонітрилі (40 мл). Це перемішували протягом 30 хвил. при 50 °С і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакцію гасили охолодженою льодом 1N HCl та потім екстрагували EtOAc. Комбіновані екстракти промивали 10 % $Na_2S_2O_3$ та розсолем і потім сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування сирий залишок очищували хроматографією на гелі діоксиду силіцію, елюювали 0-5 % EtOAc у ДХМ, що дало бажаний продукт як білу піну (1,18 г, 70 %). РХМС (m/z , ES^+) = 583 ($M+H^+$).

Етап 4: 6-(N-(3-Ціано-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

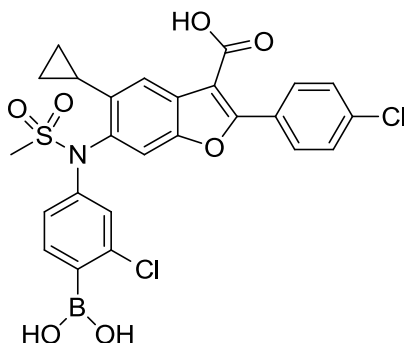
Суміш 6-(N-(4-бromo-3-ціанофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (100 мг, 0,172 ммол), калій ацетату (67,4 мг, 0,687 ммол), біс(пінаколато)дибору (87 мг, 0,343 ммол) та біс(трициклогексилфосфін)паладій(II) дихлориду (12,67 мг, 0,017 ммол) у 1,4-діоксані (2,0 мл) утримували при 90 °С у герметизованому патроні під N_2 протягом ночі. Суміші дозволяли охолоджуватися до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, фільтрували через прокладку силікагелю та целіту й потім концентрували до сухого стану, що дало сирий продукт як рудувато-коричневу піну, яку застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. РХМС (m/z , ES^+) = 630 ($M+H^+$).

Етап 5: (2-Ціано-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)борна кислота

Сирий 6-(N-(3-ціано-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (108 мг, 0,172 ммол) розчиняли в тетрагідрофурані (4,0 мл). Додавали 1M HCl (2,059 мл, 1,029 ммол), а потім – натрій перйодат (294 мг, 1,373 ммол). Суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар екстрагували EtOAc (2X). Органічну фазу промивали 10 % водн. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, розсолон, та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування, сирий залишок очищували реверсно-фазовою ВЕРХ (10-100 % $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ з 0,1 % ТФОК), що дало заголовну сполуку як білу тверду речовину (58 мг, 62 %). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,60 (br. s., 1 H) 8,48 (q, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,94-8,02 (m, 2 H) 7,73-7,80 (m, 2 H) 7,58-7,65 (m, 1 H) 7,41 (t, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 2,84 (d, 3 H) 2,03-2,14 (m, 1 H) 0,99 (br. s., 1 H) 0,85 (br. s., 2 H) 0,45 (br. s., 1 H). PXMC (m/z , ES^+) = 548 (M+H $^+$).

Приклад 13: 6-(N-(4-Боро-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонова кислота



Етап 1: етил 6-((4-Боро-3-хлорофеніл)аміно)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилат

NEt_3 (0,490 мл, 3,51 ммол) додавали до суспензії (4-бромо-3-хлорофеніл)борної кислоти (364 мг, 1,546 ммол) у ДХМ (7 мл), та отриманий розчин додавали краплями до суміші етил 6-аміно-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилату (500 мг, 1,405 ммол), купрум(II) ацетату (281 мг, 1,546 ммол), 3А молекулярних сит (1 г) та NEt_3 (0,490 мл, 3,51 ммол) у ДХМ (7 мл) при енергійному перемішуванні при к.т. у колбі, відкритій для повітря та оснащений висушувальним патроном. Після перемішування протягом 4 год. при к.т. до реакційної суміші додавали краплями ще один розчин NEt_3 (0,490 мл, 3,51 ммол) та (4-бромо-3-хлорофеніл)борної кислоти (364 мг, 1,546 ммол) у ДХМ (7 мл), а потім – більше купрум(II) ацетату (281 мг, 1,546 ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 3 діб, та ще краплями додавали розчин NEt_3 (0,490 мл, 3,51 ммол) та (4-бромо-3-хлорофеніл)борної кислоти (364 мг, 1,546 ммол) у ДХМ (7 мл), а потім додавали купрум(II) ацетат (281 мг, 1,546 ммол). Через 2 год. додавали EtOAc, а потім – целіт. Суміш перемішували протягом 30 хвил., потім фільтрували через прокладку целіту, та коричневий розчин концентрували до сухого стану. Додавали EtOAc, а потім – воду. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, розсолон, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищували на гелі діоксиду силіцію (hex/EtOAc), що дало етил 6-((4-бромо-3-хлорофеніл)аміно)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилат (685 мг, 1,231 ммол, 88 % вихід) як оранжеву піну. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,17 (s, 1 H), 7,98-8,07 (m, 2 H), 7,58-7,65 (m, 3 H), 7,49-7,56 (m, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 4,36 (q, 2 H), 1,95-2,12 (m, 1 H), 1,36 (t, 3 H), 0,93-1,05 (m, 2 H), 0,57-0,71 (m, 2 H).

Етап 2: етил 6-(N-(4-Боро-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилат

Розчин 1M LiHMDS у ТГФ (1,049 мл, 1,049 ммол) додавали краплями до розчину етил 6-((4-бромо-3-хлорофеніл)аміно)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилату (440 мг, 0,807 ммол) у ТГФ (15 мл) при -78°C . Після перемішування протягом 45 хвил. червоний розчин додавали краплями через катетер до розчину MsCl (0,252 мл, 3,23 ммол) у ТГФ (1 мл) при -78°C . Після завершення додавання жовтому розчину дозволяли нагріватися до к.т., та розчин перемішували протягом ночі. Додавали воду (150 мл) та EtOAc (150 мл). Органічний шар відокремлювали та промивали водою, розсолон, сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищували на гелі діоксиду силіцію (hex/EtOAc), що дало етил 6-(N-(4-бромо-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилат (259 мг, 0,395 ммол, 49 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,22 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 7,78 (d, 1 H), 7,64-7,71 (m, 3 H), 7,62 (s, 1 H), 7,31 (dd, 1 H), 4,35 (q, 2 H), 3,46 (s, 3 H), 2,10-2,22 (m, 1 H), 1,34 (t, 3 H), 0,69-1,13 (m, 3 H), 0,42 (br. s., 1 H).

Етап 3: 6-(N-(4-Боро-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонова кислота

Розчин 1М NaOH (1,877 мл, 1,877 ммол) додавали до розчину етил 6-(N-(4-бромо-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбоксилату (234 мг, 0,375 ммол) у ТГФ (2 мл) та MeOH (1 мл) при к.т. Через 1 год. утворювався білий осад, але вихідний матеріал слід піддавати РХМС. Додавали ТГФ (3 мл) та 4N розчин NaOH (1 мл), і суміш нагрівали до 60 °С протягом 4 год. Додавали EtOAc, та водний шар робили кислотним додаванням 1N HCl. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували, що дало 6-(N-(4-бромо-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонову кислоту (220 мг, 0,351 ммол, 94 % вихід) як білу тверду речовину. РХМС (m/z, ES⁺) = 594,0 (M-H).

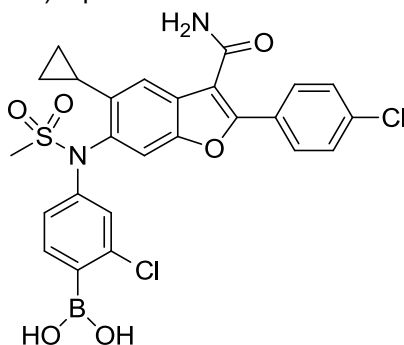
Етап 4: 6-(N-(3-Хлоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонова кислота

Колбу, яка містить 6-(N-(4-бромо-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонову кислоту (100 мг, 0,168 ммол), 4,4,4',4',5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (85 мг, 0,336 ммол), калій ацетат (65,9 мг, 0,672 ммол) та адукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (13,72 мг, 0,017 ммол) вакуумували та очищали азотом (2х), потім додавали 1,4-діоксан (4 мл), та суміш нагрівали до 90 °С під азотом протягом 16 год. Реакцію охолоджували до к.т., розбавляли EtOAc, фільтрували через целіт та додавали воду. Органічний шар відокремлювали, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Сирий продукт застосовували як такий у наступному етапі.

Етап 5: 6-(N-(4-Боро-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонова кислота

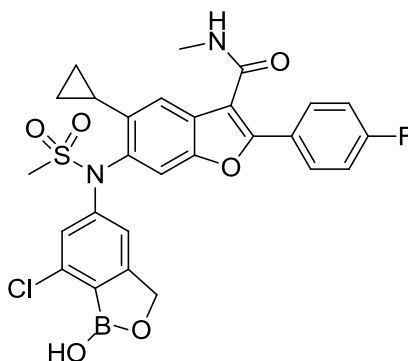
Розчин 6-(N-(3-хлоро-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонової кислоти (110 мг, 0,171 ммол) та натрій періодату (183 мг, 0,856 ммол) у ТГФ (14 мл) та водн. 1N HCl (7 мл) перемішували при к.т. протягом 4 год., потім додавали воду та EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищували реверсно-фазовою ВЕРХ (вода/ACN+0,1 % мурашина кислота), що дало 6-(N-(4-боро-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонову кислоту (24 мг, 0,041 ммол, 24 % вихід) як білий порошок. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 13,31 (br. s., 1 H), 8,33 (s, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 7,52-7,70 (m, 3 H), 7,37-7,48 (m, 2 H), 7,34 (dd, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 2,09-2,22 (m, 1 H), 0,64-1,11 (m, 3 H), 0,47 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 558,1 (M-H).

Приклад 14: (4-(N-(3-Карбомоіл-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-хлорофеніл)борна кислота



НАТУ (27,1 мг, 0,071 ммол) додавали до розчину 6-(N-(4-боро-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-3-карбонової кислоти (20 мг, 0,036 ммол) та основи Hunig (0,031 мл, 0,179 ммол) у ДМФ (3 мл). Після перемішування протягом 1 год. при к.т. додавали 2М розчин аміаку в MeOH (0,357 мл, 0,714 ммол), та розчин перемішували протягом 16 год. Додавали воду та EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, розсоллом, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Сирий продукт очищували реверсно-фазовою ВЕРХ (вод/MeCN+0,1 % мурашина кислота), що дало (4-(N-(3-карбомоіл-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропілбензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-хлорофеніл)борну кислоту (9 мг, 0,015 ммол, 43 % вихід) як білий порошок. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,33 (s, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,94-8,01 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,59-7,68 (m, 2 H), 7,41-7,46 (m, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 2,05-2,21 (m, 1 H), 1,02 (br. s., 1 H), 0,83 (br. s., 2 H), 0,53 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 559,2 (M+H⁺).

Приклад 15: 6-(N-(7-Хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід



Етап 1: Метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітробензоат

Розчин 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (1,0 г, 2,49 ммол), метил 5-флуоро-2-нітробензоату (0,99 г, 4,97 ммол) та калій карбонату (1,03 г, 7,45 ммол) у NMPA (6,2 мл) перемішували при 60 °С протягом 3 діб. Розчин розбавляли EtOAc та водою, і органічний шар промивали розсолем, сушили (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-80 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (1,33 г, 92 %) як жовту тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 7,99 (d, J=9,09 Гц, 1 H), 7,85-7,92 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,50 (dd, J=9,09, 2,64 Гц, 1 H), 7,43 (d, J=2,64 Гц, 1 H), 7,19-7,26 (m, 2 H), 5,80 (d, J=4,59 Гц, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,02 (d, J=4,98 Гц, 3 H), 1,91 (tt, J=8,37, 5,31 Гц, 1 H), 1,01 (br. s., 1 H), 0,89 (br. s., 1 H), 0,73-0,85 (m, 1 H), 0,58 (br. s., 1 H).

Етап 2: Метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоат

Розчин метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітробензоату (1,33 г, 2,29 ммол) та 10 % Pd/C (каталізатор) у MeOH (20 мл) перемішували під атмосферою водню (15 фунт/кв.дюйм) протягом 1,5 год. Розчин фільтрували через целіт та випаровували, що дало заголовну сполуку (1,26 г, кількісне) як світлу жовту тверду речовину яку застосовували без подальшого очищення.

Етап 3: Метил 2-аміно-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоат

Розчин метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату (1,60 г, 2,91 ммол) та NCS (0,39 г, 2,91 ммол) у 80 мл CH₃CN перемішували при 40 °С протягом 30 хвил. Додавали додатковий NCS (0,39 г, 2,91 ммол), реакційну суміш ще нагрівали при 40 °С протягом 30 хвил., загущували на гелі діоксиду силіцію та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-70 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (1,29 г, 76 %) як світлу рожеву тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 8,00 (d, J=2,54 Гц, 1 H), 7,85-7,92 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,65 (d, J=2,63 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,15-7,22 (m, 2 H), 6,36 (br. s., 2 H), 5,85 (d, J=4,78 Гц, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 2,98 (d, J=4,88 Гц, 3 H), 2,15-2,30 (m, 1 H), 0,31-1,11 (m, 4 H).

Етап 4: Метил 2-бromo-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоат

Натрій нітрит (0,17 г, 2,42 ммол) додавали до розчину при 0 °С метил 2-аміно-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату (1,29 г, 2,20 ммол) в ацетонітрилі (7,3 мл) та 48 % водн. HBr (7,3 мл) при 0 °С, та реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвил., Додавали купрум(І) бромід (0,38 г, 2,64 ммол), та розчин нагрівали при 50 °С протягом 30 хвил. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли EtOAc та водою. Органічний шар промивали розсолем, сушили (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (1,24 г, 86 %) як білу піну. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 7,86-7,93 (m, 2 H), 7,50-7,63 (m, 4 H), 7,17-7,25 (m, 2 H), 5,79 (br. s., 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,01 (d, J=4,88 Гц, 3 H), 1,94-2,04 (m, 1 H), 0,76-1,09 (m, 3 H), 0,55 (br. s., 1 H).

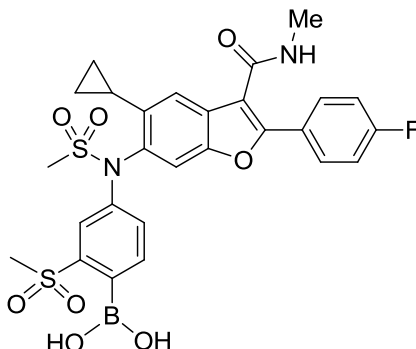
Етап 5: 6-(N-(4-Бromo-3-хлоро-5-((метоксиметокси)метил)феніл) метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин LiBH₄ (2,85 мл, 5,71 ммол) (2M у ТГФ) додавали краплями до розчину при 0 °С метил 2-бromo-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-

іл)метилсульфонамідо)бензоату (1,24 г, 1,90 ммол) у тетрагідрофурані (ТГФ) (13,5 мл) та метанолі (1,3 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. та гасили 1М NaOH. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували. Сирий спирт брали в ТГФ (14 мл). Додавали DIEA (1,0
5 мл, 5,71 ммол) та MOM-Cl (0,36 мл, 4,76 ммол), і реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом ночі. Додавали насичений NaHCO₃, та суміш екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали розсоллом, сушили (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc/гексани), що дало заголовну сполуку (1,08 г, 85 %) як білу піну. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 7,86-7,93 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,42 (d, J=2,83 Гц, 1 H), 7,18-7,25 (m, 2 H), 5,80 (br. s., 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,01 (d, J=4,98 Гц, 3 H), 2,05-2,14 (m, 1 H), 0,75-1,11 (m, 3 H), 0,58 (br. s., 1 H).

Етап 6: 6-(N-(7-Хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід
15 Розчин 6-(N-(4-бромо-3-хлоро-5-((метоксиметокси)метил)феніл) метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,25 г, 0,38 ммол), калій ацетату (0,15 г, 1,50 ммол), адукту PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,031 г, 0,038 ммол), біс(пінаколато)дибору (0,29 г, 1,13 ммол) у 1,4-діоксані (3,75 мл) дегазували, очищали азотом та нагрівали при 90 °С протягом 15 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та водою, фільтрували через целіт, та випаровували. Коричневий залишок розчиняли в ТГФ (5 мл), та 1М HCl (5 мл), та розчин нагрівали при 70 °С протягом 4 год. Додавали MeOH (2 мл), та розчин нагрівали при 70 °С ще протягом 15 год. і розбавляли EtOAc та водою. Органічний шар промивали розсоллом, сушили (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (100 % EtOAc – 10 % MeOH/CH₂Cl₂), що дало заголовну сполуку як чисту олію.
20 Додавали MeOH, та осад збирали вакуумним фільтруванням, промивали MeOH та сушили, що дало заголовну сполуку (0,0831 г, 39 %) як світлу рудувато-коричневу тверду речовину. Фільтрат очищували реверсно-фазовою хроматографією (5-100 % CH₃CN/H₂O (0,1 % мурашина кислота)), що дало додаткову кількість заголовної сполуки (0,0146 г, 7 %) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 9,17 (s, 1 H), 8,50 (d, J=4,68 Гц, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,94-8,02 (m, 2 H), 7,37-7,46 (m, 3 H), 7,28 (d, J=1,56 Гц, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 2,84 (d, J=4,59 Гц, 3 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 0,98 (br. s., 1 H), 0,82 (br. s., 2 H), 0,49 (br. s., 1 H). PXMC (m/z, ES⁺) = 569,2 (M+H⁺).

Приклад 16: (4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-(метилсульфоніл)феніл)борна кислота



Етап 1: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-(метилтіо)-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

Суміш 6-(N-(3-хлоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (2 г, 3,58 ммол), та натрій тіометоксиду (0,685 г, 9,78 ммол)
40 розчиняли в 20 мл 1:1 CH₃CN/ізопропанолі та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Розчинник випаровували та додавали воду (60 мл). Утворену жовтувату тверду речовину фільтрували, промивали водою, що дало світлу жовтувату тверду речовину, яку застосовували в наступному етапі. (1,6 г, 86 %) PXMC (m/z, ES⁺) = 570 (M+H⁺).

Етап 2: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-(метилсульфоніл)-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

До 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-(метилтіо)-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (1 г, 1,756 ммол) в оцтовій кислоті (5 мл) обережно додавали H₂O₂ (1,630 мл, 15,96 ммол). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 5 год. Отриману жовту суспензію концентрували та охолоджували в льодяній бані та додавали насич. NaHCO₃. Отриману жовту тверду речовину фільтрували, промивали 3 рази

(3×15 мл) водою та сушили. Цей матеріал застосовували в наступному етапі. (0,8g, 83 %). $PXMC (m/z, ES^+) = 602 (M+H^+)$.

Етап 3: 6-(N-(4-Аміно-3-(метилсульфоніл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

5 До розчину 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-(метилсульфоніл)-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (0,7 г, 1,164 ммол) у 1:1 EtOH/етилацетаті (10 мл) додавали станум(II) хлорид (1,324 г, 6,98 ммол). Реакцію нагрівали при 70 °C протягом 3 год. Розчинник випаровували, та реакцію розподіляли між EtOAc та водою. Отриману напівгусту масу фільтрували (6 год.) та отриману тверду речовину (0,5 г, 75 %) застосовували як таку в наступному етапі. $PXMC (m/z, ES^+) = 572 (M+H^+)$.

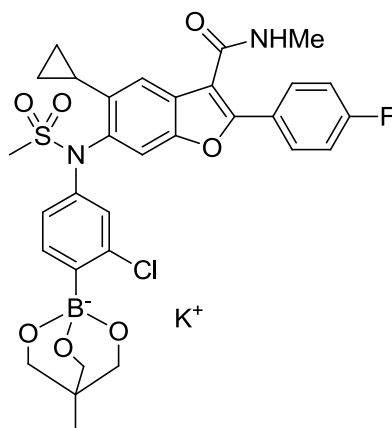
Етап 4: 6-(N-(4-Бromo-3-(метилсульфоніл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

15 До розчину 6-(N-(4-аміно-3-(метилсульфоніл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,4 г, 0,700 ммол) в ацетонітрилі (3 мл) додавали 8M HBr (0,437 мл, 3,50 ммол). Отриманий розчин охолоджували в бані лід/вода протягом 15 хвилин, та суміш обробляли розчином натрій нітриту (0,072 г, 1,050 ммол) у воді (2 мл) протягом 5 хвил. Отриману жовту суспензію перемішували в льодяній бані протягом 1,5 годин і потім обробляли малими порціями купрум(I) броміду (0,201 г, 1,399 ммол) протягом 5 хвилин. Цей темний коричневий розчин нагрівали до 60 °C, та перемішування продовжували протягом додаткових 2 год. Суміш охолоджували до к.т. та заливали в суміш 5 % водн. натрій гідрогенсульфіту (6 мл) та EtOAc (80 мл). Фази відокремлювали, та водний розчин екстрагували двома додатковими 15 мл порціями EtOAc. Комбіновані розчини EtOAc промивали 5 % водн. натрій гідрогенсульфітом, насиченим водн. натрій гідрогенкарбонатом, насиченим розсолон, сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало жовту піну. Цей матеріал піддавали флеш-хроматографії (гель діоксиду силіцію, градієнт від 9:1 гексану/EtOAc до EtOAc), що дало заголовну сполуку (0,3g, 68 %). $PXMC (m/z, ES^+) = 635,637 (M+H^+)$.

Етап 5: (4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-(метилсульфоніл)феніл)борна кислота

30 До розчину 6-(N-(4-бromo-3-(метилсульфоніл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (200 мг, 0,315 ммол) у 1,4-діоксані (2 мл) додавали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (400 мг, 1,574 ммол), калій ацетат (154 мг, 1,574 ммол) та комплекс Pd(II)(dppf)Cl₂-ДХМ (12,85 мг, 0,016 ммол). Суміш перемішували під азотом при 80 °C. Через 4 години суміш охолоджували до к.т. та розбавляли EtOAc (10 мл). Отриманий розчин промивали водою, насиченим розсолон та сушили над натрій сульфатом. Після випаровування розчиннику сирий залишок розчиняли в 10 мл ТГФ, та отриманий розчин охолоджували в бані лід/вода. Розчин обробляли 1N водн. HCl (1,574 мл, 1,574 ммол), а потім – натрій періодатом (135 мг, 0,629 ммол). Суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хвилин, та потім їй дозволяли нагріватися до к.т. Після 18 годин суміш розподіляли між водою та EtOAc, та фази відокремлювали. Водний розчин екстрагували EtOAc. Комбіновані розчини EtOAc промивали 5 % водн. натрій гідрогенсульфітом, насиченим розсолон, сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок піддавали очищенню ВЕРХ (АСН: вода – 0,1 % мурашина кислота), що дало чистий продукт (12 мг, 6,4 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн⁻¹ 7,97 (br. s., 2H), 7,87 (d, J=5,37 Гц, 2H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 6,15-6,37 (m, 1H), 5,77-5,92 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,13 (br. s., 3H), 3,00 (d, J=2,34 Гц, 3H), 1,91-2,10 (m, 1H), 1,18-1,34 (m, 1H), 0,95-1,10 (m, 1H), 0,83-0,93 (m, 1H), 0,69-0,83 (m, 1H), 0,44-0,61 (m, 1H). $PXMC (m/z, ES^+) = 601 (M+H^+)$.

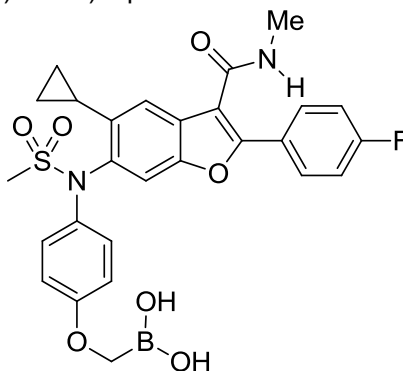
Приклад 17: 1-(2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)-4-метил-2,6,7-триокса-1-борабіцикло[2,2,2]октан-1-ід сіль калію



До перемішаного розчину (2-хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)борної кислоти (0,0750 г, 0,135 ммол) та 1,1,1-трис(гідроксиметил)етану (0,0180 г, 0,148 ммол) у безводн. ТГФ (6 мл) додавали активовані молекулярні сита 3 ангстрем (0,400 г). Отриману суміш нагрівали при дефлегмації протягом 4 годин та охолоджували до к.т. Суміш фільтрували для видалення твердих, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок розчиняли в 5 мл безводного ТГФ, та розчин охолоджували до 0 °С. Розчин обробляли додаванням краплями 1М калій т-бутоксиду/ТГФ (135 мкл, 0,135 ммол). Після нагрівання до к.т. розчин концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало заголовну сполуку як світлу жовту тверду речовину в кількісному виході. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,48 (d, J=4,0 Гц, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,98 (dd, J=8,9, 5,5 Гц, 2 H) 7,51 (d, J=7,9 Гц, 1 H) 7,39 (t, J=8,9 Гц, 2 H) 7,07-7,18 (m, 3 H) 3,55 (s, 6 H) 3,28 (s, 3 H) 2,82 (d, J=3,4 Гц, 3 H) 2,10-2,23 (m, 1 H) 0,73-1,04 (m, 4 H) 0,45 (s, 3 H).

Приклад 18

((4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенокси)метил)борна кислота



Етап 1: 6-(N-(4-(Бензилокси)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Перемішувану суміш 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (0,500 г, 1,24 ммол), (4-(бензилокси)феніл)борної кислоти (0,567 г, 2,49 ммол), купрум(II) ацетату (0,451 г, 2,49 ммол), та триетиламіну (1,00 мл, 7,12 ммол) у ДХМ (25 мл) обробляли 1,00 г порошкованими молекулярними ситами 3 ангстрем. Отриману суміш перемішували при к.т. під повітрям, застосовуючи висушувальний патрон для видалення вологості. Після 18 годин суміш обробляли додатковою порцією 250 мг (4-(бензилокси)феніл)борної кислоти, та продовжували перемішування при к.т. Через ще 8 годин суміш фільтрували через целіт, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Темний залишок суспендували в EtOAc та нерозчинні тверді видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску, та залишок піддавали флеш-хроматографії (гель діоксиду силіцію, градієнт елювання ДХМ – 1:1 ДХМ/EtOAc, що дало заголовну сполуку (0,403 г, 56 %) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,39-8,47 (m, 1 H) 8,12-8,18 (m, 1 H) 7,92-7,99 (m, 2 H) 7,55 (d, J=8,9 Гц, 2 H) 7,28-7,46 (m, 7 H) 7,13 (s, 1 H) 7,03 (d, J=9,0 Гц, 2 H) 5,09 (s, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 2,82 (d, J=4,5 Гц, 3 H) 2,25-2,35 (m, 1 H) 0,75-1,14 (m, 3 H) 0,32-0,58 (m, 1 H). PXM^+ (m/z, ES^+) = 585 (M+H $^+$).

Етап 2: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(4-гідроксифеніл) метилсульфонамідо) -N-метилбензофуран-3-карбоксамід

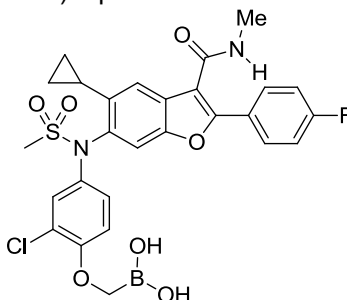
Розчин 6-(N-(4-(бензилокси)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,174 г, 0,298 ммол) у 3:1 ТГФ/EtOH (20 мл) піддавали гідрогенізації при 40 фунтів/кв.дюйм у присутності 5 % паладію на деревному вугіллі (20 мг). Через 3 години реакційну посудину очищали азотом, каталізатор видаляли фільтруванням через целіт, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок обробляли ДХМ/гексаном. Отриману тверду речовину збирали фільтруванням та сушили у вакуумі, що дало заголовну сполуку (144 мг, 98 %) як не зовсім білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 9,67 (br. s., 1 H) 8,44 (q, J=4,4 Гц, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,97 (dd, J=8,9, 5,4 Гц, 2 H) 7,46 (d, J=8,9 Гц, 2 H) 7,40 (t, J=8,9 Гц, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 6,77 (d, J=8,9 Гц, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 2,83 (d, J=4,6 Гц, 3 H) 2,28-2,39 (m, 1 H) 0,76-1,11 (m, 3 H) 0,47 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES^+) = 495 (M+H+).

Етап 3: ((4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенокси)метил)борна кислота

Суміш 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(4-гідроксифеніл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (85,0 мг, 0,172 ммол), калій карбонату (0,119 г, 0,859 ммол), та 2-(бромометил)-4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолану (0,152 г, 0,688 ммол) у MeCN (3 мл) у герметизованому патроні нагрівали до 65 °C з перемішуванням. Через 2 години суміш охолоджували до к.т., фільтрували для видалення твердих, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок піддавали очищенню РФ-ВЕРХ (C18, MeCN/вода/0,1 % мурашина кислота), а потім – ліофілізація з MeCN/води, що дало заголовну сполуку (77 мг, 81 %) як білий порошок. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,40-8,47 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,03 (s, 2 H) 7,97 (dd, J=8,8, 5,4 Гц, 2 H) 7,53 (d, J=9,0 Гц, 2 H) 7,40 (t, J=8,9 Гц, 2 H) 7,12 (s, 1 H) 6,90 (d, J=9,1 Гц, 2 H) 3,58 (s, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,82 (d, J=4,5 Гц, 3 H) 2,24-2,38 (m, 1 H) 0,76-1,10 (m, 3 H) 0,47 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES^+) = 553 (M+H+).

Приклад 19

((2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенокси)метил)борна кислота



Етап 1: 6-(N-(4-(Бензилокси)-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (1,00 г, 2,49 ммол), (4-(бензилокси)-3-хлорофеніл)борної кислоти (1,31 г, 4,97 ммол), купрум(II) ацетату (0,903 г, 4,97 ммол), та триетиламіну (2,00 мл, 14,4 ммол) у безводн. ДХМ (25 мл) обробляли порошоканими молекулярними ситами 3 ангстрем (2,00 г). Отриману суміш перемішували при к.т. під повітрям, застосовуючи висушувальний патрон для видалення вологості. Після 18 годин суміш обробляли додатковими порціями 1,00 г (4-(бензилокси)-3-хлорофеніл)борної кислоти. Після ще 18 годин суміш розбавляли 15 мл ДХМ та обробляли 1,30 г (4-(бензилокси)-3-хлорофеніл)борної кислоти, 0,900 г купрум(II) ацетату, 2,00 г молекулярних сит 3 ангстрем та 2 мл триетиламіну. Після подальших 16 годин суміш фільтрували через целіт для видалення твердих, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок суспендували в EtOAc, та нерозчинні тверді видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат промивали водою (2x), розсолон (1x), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Сирий матеріал очищували флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт від ДХМ до 7:3 ДХМ/EtOAc), а потім – перекристалізація з гексану/EtOAc, що дало заголовну сполуку (0,83 г, 54 %) як не зовсім білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,40-8,47 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93-8,00 (m, 2 H) 7,69 (d, J=2,6 Гц, 1 H) 7,52 (dd, J=8,9, 2,7 Гц, 1 H) 7,30-7,48 (m, 7 H) 7,25 (d, J=9,1 Гц, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 5,21 (s, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,82 (d, J=4,6 Гц, 3 H) 2,17-2,33 (m, 1 H) 0,75-1,09 (m, 3 H) 0,42 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES^+) = 619, 621 (M+H+).

Етап 2: 6-(N-(3-Хлоро-4-гідроксифеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

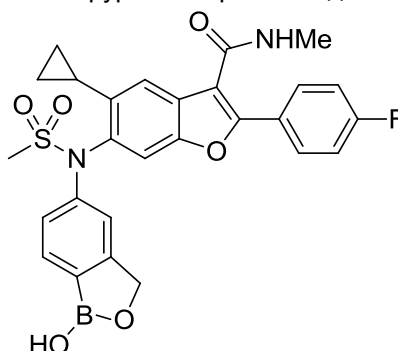
Розчин 6-(N-(4-(бензилокси)-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,300 г, 0,485 ммол) у безводн. ДХМ (12 мл) охолоджували в бані лід/вода та обробляли 1М BCl_3 /ДХМ (2,00 мл, 2,00 ммол). Після перемішування в льодяній бані протягом 10 хвилин розчину дозволяли нагріватися до к.т. Цей розчин потім комбінували з розчином з аналогічними 50 мг шкали реакції та заливали в 50 мл перемішуваної льодяної води. Суміш розбавляли 50 мл EtOAc, перемішували енергійно протягом кількох хвилин, та фази відокремлювали. Розчин EtOAc промивали водою (2х), розсоллом (1х), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Сирий матеріал піддавали флеш-хроматографії (гель діоксиду силіцію, градієнт від ДХМ до 1:1 ДХМ/EtOAc) а потім – перекристалізація з гексану/EtOAc, що дало заголовну сполуку (0,110 г, 37 %) як білий порошок. Неочищені фракції після вказаної вище хроматографії комбінували, концентрували, та піддавали очищенню РФ-ВЕРХ (C18, MeCN/вода/0,1 % мурашина кислота), що дало додаткову порцію заголовної сполуки (0,107 г, 36 %) із загальним виходом 73 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,45 (s, 1 H) 8,40-8,48 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,90-8,01 (m, 2 H) 7,61 (d, J=2,6 Гц, 1 H) 7,34-7,45 (m, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 6,96 (d, J=8,8 Гц, 1 H) 3,30 (s, 3 H) 2,82 (d, J=4,6 Гц, 3 H) 2,20-2,34 (m, 1 H) 0,77-1,09 (m, 3 H) 0,43 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES^+) = 529 (M+H+).

Етап 3: ((2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феноксид)метилборна кислота

Суміш 6-(N-(3-хлоро-4-гідроксифеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (65,0 мг, 0,123 ммол), калій карбонату (85,0 мг, 0,614 ммол), та 2-(бромометил)-4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолану (0,109 г, 0,492 ммол) у 4 мл безводного MeCN у герметизованому патроні нагрівали до 65 °C з перемішуванням. Через 2 години суміш охолоджували до к.т., фільтрували для видалення твердих, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Залишок піддавали очищенню РФ-ВЕРХ (C18, MeCN/вода/0,1 % мурашина кислота), а потім – ліофілізація з MeCN/води, що дало заголовну сполуку (43 мг, 60 %) як білий порошок. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,40-8,47 (m, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,05 (s, 2 H) 7,97 (dd, J=8,7, 5,5 Гц, 2 H) 7,65 (d, J=2,5 Гц, 1 H) 7,53 (dd, J=8,9, 2,6 Гц, 1 H) 7,40 (t, J=8,8 Гц, 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,00 (d, J=9,1 Гц, 1 H) 3,73 (s, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 2,82 (d, J=4,5 Гц, 3 H) 2,20-2,35 (m, 1 H) 0,90 (br. s., 3 H) 0,45 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES^+) = 587 (M+H+).

Приклад 20

5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(1-гідрокси-1,3-дигідробензо[c][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід



Етап 1: Метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітробензоат

Суміш метил 5-флуоро-2-нітробензоату (2,138 г, 10,73 ммол), 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (4,0 г, 9,94 ммол) та K_2CO_3 (4,12 г, 29,8 ммол) у гексаметилфосфораміді (25 мл) у герметичному патроні перемішували при 60 °C протягом 3 діб. Охолоджену до кімнатної температури суміш розбавляли EtOAc і потім фільтрували через прокладку целіту. Фільтрат промивали водою та розсоллом і сушили над Na_2SO_4 . Концентрували під зниженим тиском, залишок очищували флеш-хроматографією на гелі діоксиду силіцію, елюювали 0-50 % EtOAc у гексані, що дало продукт (3,2 г, 55 %) як жовту тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ млн $^{-1}$ 8,00 (d, J=9,17 Гц, 1 H) 7,89 (dd, J=8,78, 5,27 Гц, 2 H) 7,55 (d, J=9,37 Гц, 2 H) 7,50 (dd, J=9,07, 2,63 Гц, 1 H) 7,44 (d, J=2,73 Гц, 1 H) 7,23 (t, J=8,68 Гц, 2 H) 5,81 (d, J=4,49 Гц, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,35 (s, 3

H) 3,02 (d, J=4,88 Гц, 3 H) 1,86-1,96 (m, 1 H) 0,97-1,05 (m, 1 H) 0,89 (br. s., 2 H) 0,59 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 582 (M+H⁺).

Етап 2: Метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоат

5 Метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітробензоат (3,2 г, 5,50 ммол) розчиняли в метанолі (50 мл), гідрогенізацію робили під H₂ (H₂-балон) у присутності 10 % Pd/C (0,586 г, 0,550 ммол) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 6 годин. Потім це фільтрували через прокладку целіту. Концентрували під зниженим тиском. Це промивали двічі гексаном, що дало бажаний продукт (3,0 г, 98 %) як жовту тверду речовину, яку застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. РХМС (m/z, ES⁺) = 552 (M+H⁺).

Етап 3: Метил 2-бromo-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоат

15 Суспензію метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату (1,6 г, 2,70 ммол) в ацетонітрилі (30 мл) та гідроген броміду (25 мл, 2,70 ммол) обробляли водним натрій нітритом (0,205 г, 2,97 ммол) при 0 °C, та суміш перемішували протягом 30 хвил., додавали порціями купрум(І) бромід (0,464 г, 3,24 ммол) при тій же температурі. Цьому дозволяли нагріватися до кімнатної температури, і потім нагрівали до 55 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до 20 кімнатної температури та розподіляли між EtOAc та водою. Органічну фазу промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄. Концентрували під зниженим тиском, залишок очищували флеш-хроматографією на гелі діоксиду силіцію, елюювали 0-50 % EtOAc у гексані, що дало продукт (0,92 г, 55 %) як білу піну. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,49 (q, J=4,23 Гц, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,97 (dd, J=8,78, 5,46 Гц, 2 H) 7,80 (d, J=2,93 Гц, 1 H) 7,75 (d, J=8,78 Гц, 1 H) 7,50 (dd, J=8,88, 2,83 Гц, 1 H) 7,41 (t, J=8,88 Гц, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 2,84 (d, J=4,68 Гц, 3 H) 2,05-2,15 (m, 1 H) 0,92-1,05 (br. s., 1 H) 0,87 (br. s., 2 H) 0,40 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 617 (M+H⁺).

Етап 4: 6-(N-(4-Бromo-3-(гідроксиметил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

30 Розчин LiBH₄ (1,593 мл, 3,19 ммол) (2M у ТГФ) додавали краплями до розчину метил 2-бromo-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату (0,76 г, 1,062 ммол) у тетрагідрофурані (6,0 мл) та метанолі (0,600 мл) при 0 °C під N₂. Суміш перемішували протягом 3 годин при тій же температурі. Це гасили 1M NaOH, а потім розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар екстрагували EtOAc (2X). Органічну фазу промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄. це концентрували до сухого стану, що дало сирий продукт (>99 %) як рудувато-коричневу піну, яку застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. РХМС (m/z, ES⁺) = 587 (M+H⁺).

Етап 5: 6-(N-(4-Бromo-3-((метоксиметокси)метил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

40 Хлоро(метокси)метан (0,201 мл, 2,65 ммол) додавали краплями до розчину 6-(N-(4-бromo-3-(гідроксиметил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,724 г, 1,06 ммол) та DIEA (0,555 мл, 3,18 ммол) у тетрагідрофурані (10 мл) під N₂. Суміш нагрівали до 50 °C протягом ночі. Охолоджували до кімнатної температури та додавали водн. NaHCO₃. Водний шар екстрагували EtOAc (2x). Органічну фазу промивали розсоллом, сушили над Na₂SO₄. Сирий залишок очищували 45 хроматографією на гелі діоксиду силіцію, елюювали 0-50 % EtOAc у гексані, що дало продукт (0,65 г, 97 %) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 7,90 (dd, J=8,78, 5,27 Гц, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,57 (d, J=2,73 Гц, 1 H) 7,50 (d, J=8,78 Гц, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,18-7,26 (m, 3 H) 5,79 (d, J=4,49 Гц, 1 H) 4,74 (s, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,01 (d, J=4,88 Гц, 3 H) 2,08-2,18 (m, 1 H) 0,75-1,14 (m, 3 H) 0,58 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 633 (M+H⁺).

Етап 6: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(3-((метоксиметокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

55 Суміш 6-(N-(4-бromo-3-((метоксиметокси)метил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (200 мг, 0,317 ммол), калій ацетату (124 мг, 1,267 ммол), біс(пінаколато)дибору (161 мг, 0,633 ммол) та адуку PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (25,9 мг, 0,032 ммол) у 1,4-діоксані (3,0 мл) утримували при 90 °C у герметичному патроні під N₂ протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, фільтрували 60 через прокладку силікагелю та целіту й потім концентрували до сухого стану, що дало сирий

продукт як рудувато-коричневу піну, яку застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. РХМС (m/z , ES^+) = 679 ($M+H^+$).

Етап 7: (4-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-((метоксиметокси)метил)феніл)борна кислота

Сирий 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(3-((метоксиметокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (215 мг, 0,317 ммол) розчиняли в метанолі (1,0 мл) та додавали тетрагідрофуран (4,0 мл). HCl (4,0 мл, 4,00 ммол), а потім – додавання натрій перйодату (542 мг, 2,54 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Це розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар екстрагували EtOAc (2x). Органічну фазу промивали 10 % водн. $Na_2S_2O_3$, розсоллом, сушили над Na_2SO_4 . Концентрували під зниженим тиском, залишок очищували реверсно-фазовою ВЕРХ (10-100 MeCN/ H_2O з 0,05 % ТФОК), що дало продукт (54 мг, 29 %) як білу тверду речовину. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,47 (q, $J=4,36$ Гц, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,97 (dd, $J=8,88, 5,37$ Гц, 2 H) 7,31-7,53 (m, 5 H) 7,14-7,20 (m, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 3,37 (s, 2 H) 3,24 (s, 2 H) 2,83 (d, $J=4,68$ Гц, 3 H) 2,11-2,26 (m, 1 H) 1,01 (br. s., 1 H) 0,84 (br. s., 2 H) 0,52 (br. s., 1 H). РХМС (m/z , ES^+) = 597 ($M+H^+$).

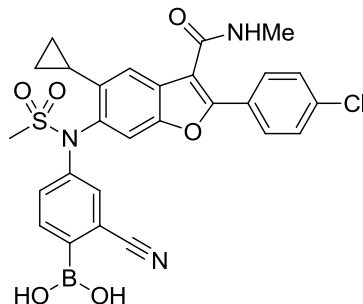
Етап 8: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(1-гідрокси-1,3-дигідробензо[c][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

HCl (1,0 мл, 1,000 ммол) додавали до розчину (4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-((метоксиметокси)метил)феніл)борної кислоти (53 мг, 0,089 ммол) у тетрагідрофурані (1,0 мл) та метанолі (0,2 мл). Суміш нагрівали до 70 °C під N_2 протягом ночі. Охолоджували до кімнатної температури, потім випаровували до сухого стану під зниженим тиском, що дало бажаний продукт (46 мг, 97 %) як світло-жовту тверду речовину.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 9,20 (br. s., 1 H) 8,49 (q, $J=4,42$ Гц, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 7,97 (dd, $J=8,98, 5,46$ Гц, 2 H) 7,71 (d, $J=8,19$ Гц, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,35-7,44 (m, 3 H) 7,19 (s, 1 H) 4,96 (s, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 2,84 (d, $J=4,68$ Гц, 3 H) 2,09-2,21 (m, 1 H) 0,99 (br. s., 1 H) 0,81 (d, $J=5,27$ Гц, 2 H) 0,50 (br. s., 1 H). РХМС (m/z , ES^+) = 535 ($M+H^+$).

Приклад 21

(4-(N-(2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-ціанофеніл)борна кислота



Етап 1: 2-(4-Хлорофеніл)-6-(N-(3-ціано-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 5-флуоро-2-нітробензонітрил (0,656 мл, 5,73 ммол), 2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (2,0 г, 4,77 ммол) та K_2CO_3 (1,980 г, 14,32 ммол) у 1,2-диметоксиетані (20 мл) та воді (5,0 мл) у герметичному патроні нагрівали до 80 °C протягом ночі. Охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc. Суміш промивали водою та розсоллом, сушили над Na_2SO_4 . Це концентрували до сухого стану, що дало сирий продукт (>99 %) як жовту тверду речовину, яку застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. РХМС (m/z , ES^+) = 565 ($M+H^+$).

Етап 2: 6-(N-(4-Аміно-3-ціанофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин $Na_2S_2O_4$ (4,98 г, 28,6 ммол) у воді (50 мл) додавали краплями до розчину 2-(4-хлорофеніл)-6-(N-(3-ціано-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (2,70 г, 4,77 ммол) у ТГФ при кімнатній температурі під N_2 . Суміш перемішували протягом ночі. Додавали більше води та потім екстрагували EtOAc. Комбіновані екстракти промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 . Концентрували під зниженим тиском, сирий залишок очищували хроматографією на гелі діоксиду силіцію, елюювали 0-15 % EtOAc у ДХМ, що дало продукт (2,3 г, 83 %) як білу тверду речовину. РХМС (m/z , ES^+) = 535 ($M+H^+$).

Етап 3: 6-(N-(4-Бromo-3-ціанофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

t-BuNO₂ (0,611 мл, 5,14 ммол) додавали краплями до розчину CuBr₂ (0,918 г, 4,11 ммол) в ацетонітрилі (5 мл). Суміш нагрівали до 50 °C протягом 10 хвил., а потім до вищевказаної суміші додавали порціями суспензію 6-(N-(4-аміно-3-ціанофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (1,1 г, 2,056 ммол) в ацетонітрилі (25 мл). Це перемішували протягом 30 хвил. при 50 °C, та потім охолоджували до кімнатної температури. Це гасили охолодженою льодом HCl (1N) і потім екстрагували EtOAc. Комбіновані екстракти промивали 10 % Na₂S₂O₃ та розсоллом, сушили над Na₂SO₄, концентрували під зниженим тиском, залишок очищували флеш-хроматографією на гелі діоксиду силіцію, елюювали 0-5 % EtOAc у ДХМ, що дало продукт (0,64 г, 52 %) як світло-жовту рідину. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ мн⁻¹ 7,84 (d, J=8,59 Гц, 2 H) 7,58-7,64 (m, 3 H) 7,47-7,53 (m, 4 H) 5,80 (d, J=4,29 Гц, 1 H) 3,28 (s, 3 H) 3,03 (d, J=4,88 Гц, 3 H) 1,91-2,00 (m, 1 H) 0,72-1,11 (m, 3 H) 0,55 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 600 (M+H⁺).

Етап 4: 2-(4-Хлорофеніл)-6-(N-(3-ціано-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

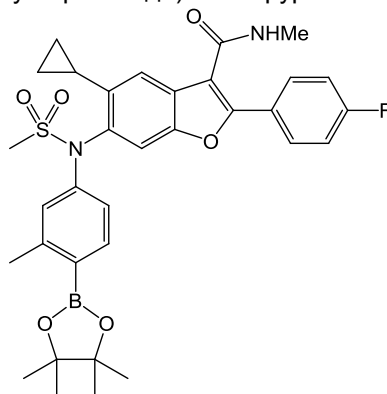
Суміш 6-(N-(4-бromo-3-ціанофеніл)метилсульфонамідо)-2-(4-хлорофеніл)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (150 мг, 0,250 ммол), калій ацетату (98 мг, 1,002 ммол), біс(пінаколато)дибору (127 мг, 0,501 ммол) та адукту PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,5 мг, 0,025 ммол) у 1,4-діоксані (3 мл) утримували при 90 °C у герметичному патроні під N₂ протягом 3 годин. РХМС (УФ 254) показано 47 % бажаного продукту, 53 % відповідної борної кислоти (вірогідно генеровано на РХ). Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, фільтрували через прокладку силікагелю та целіту й потім концентрували до сухого стану, що дало сирий продукт (>99 %) як світло-жовту рідину, яку застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. РХМС (m/z, ES⁺) = 646 (M+H⁺).

Етап 5: 4-(N-(2-(4-Хлорофеніл)-5-циклопропіл-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-ціанофенілборна кислота

Сирий 2-(4-хлорофеніл)-6-(N-(3-ціано-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (162 мг, 0,251 ммол) розчиняли в тетрагідрофурани (6,0 мл). Додавали HCl (3,01 мл, 1,505 ммол), а потім – додавання натрій періодату (429 мг, 2,006 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Це розподіляли між EtOAc та водою. Водний шар екстрагували EtOAc (2X). Органічну фазу промивали 10 % водн. Na₂S₂O₃ та розсоллом, сушили над Na₂SO₄. Концентрували під зниженим тиском, залишок очищували реверсно-фазовою ВЕРХ (10-100 MeCN/H₂O з 0,05 % ТФОК), що дало продукт (88 мг, 62 %) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 8,54-8,74 (br.s., 1 H) 8,51 (q, J=4,49 Гц, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 7,93 (d, J=8,78 Гц, 2 H) 7,74-7,79 (m, 2 H) 7,58-7,67 (m, 3 H) 7,22 (s, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 2,84 (d, J=4,68 Гц, 3 H) 2,03-2,14 (m, 1 H) 0,99 (br. s., 1 H) 0,85 (br. s., 2 H) 0,45 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 564 (M+H⁺).

Приклад 22

5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід



Етап 1: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-метил-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

До суміші 6-(N-(3-хлоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (2,5 г, 4,48 ммол) та DABAL-Me₃ (1,366 г, 5,38 ммол) у сухому тетрагідрофурани (10 мл) під атмосферою азоту додавали Pd₂(dba)₃ (0,041

г, 0,045 ммол) та Ксантифос (0,052 г, 0,090 ммол), та реакцію нагрівали зі зворотним холодильником при 100 °С протягом 0,5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт та промивали метанолом (50 мл). Після випаровування розчиннику сире знов розчиняли в ДХМ та промивали водою. ДХМ сушили над безводн. Na₂SO₄ та випаровували, що дало заголовну сполуку як жовту тверду речовину з 82 % виходом. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹: 8,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H), 7,55 (d, J=1,8 Гц, 2H), 7,17-7,27 (m, 4H), 5,80 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,22-3,44 (m, 3H), 3,02 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,47-2,66 (m, 3H), 1,88-2,11 (m, 1H), 1,03 (br. s., 1H), 0,89 (d, J=7,2 Гц, 2H), 0,62 (br. s., 1H). РХМС (m/z, ES⁺) = 538 (M+H⁺).

Етап 2: 6-(N-(4-Аміно-3-метилфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

До 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-метил-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (2,0 г, 3,72 ммол) в етанолі (10 мл) та ТГФ (2 мл) додавали Pd/C (0,396 г) та піддавали гідрогенізації при к.т. протягом 12 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Розчинник випаровували під зниженим тиском, що дало заголовну сполуку з 86 % виходом. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹: 7,85-7,95 (m, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,11-7,26 (m, 1H), 6,59-6,68 (m, 1H), 5,86 (br. s., 1H), 3,18 (s, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,10-2,17 (m, 1H), 1,37-1,51 (m, 1H), 1,08-1,19 (m, 1H), 0,91-1,06 (m, 1H), 0,45-0,92 (m, 1H). РХМС (m/z, ES⁺) = 508 (M+H⁺).

Етап 3: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(4-йодо-3-метилфеніл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

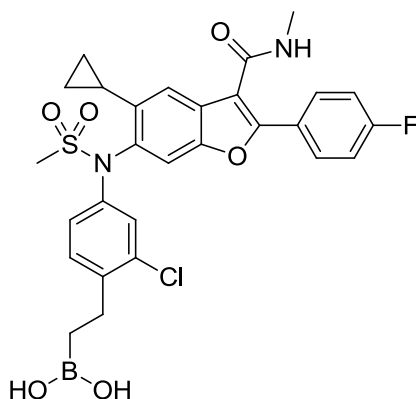
6-(N-(4-Аміно-3-метилфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (1,0 г, 1,97 ммол) додавали до п-TsOH (1,12 г, 5,91 ммол) у т-бутанолі (2 мл) при 5 °С та перемішували протягом 10 хвил. Потім до реакційної суміші додавали суміш натрій нітриту (0,272 г, 3,94 ммол) та KI (0,818 г, 4,93 ммол) у воді (1 мл). Перемішували протягом 15 хвил. Від тієї температури доводили до к.т. та нагрівали при 60 °С протягом 15 хвил. Послідовно додавали воду, розчин натрій гідрогенкарбонату та розчин натрій тіосульфату (20 мл). Отриманий осад фільтрували та сушили, що дало заголовну сполуку як жовту тверду речовину в 83 % вихід. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹: 7,84-7,97 (m, 2H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (br. s., 1H), 7,22 (t, J=8,6 Гц, 2H), 6,92-7,05 (m, 1H), 5,79 (br. s., 1H), 3,25 (s, 3H), 3,02 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 0,96 (d, J=6,8 Гц, 2H), 0,85 (br. s., 2H), 0,61 (br. s., 1H). РХМС (m/z, ES⁺) = 618 (M+H⁺).

Етап 4: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-метил-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

До біс(пінаколато)дибору (103 мг, 0,404 ммол), комплексу [біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладію(III) (33,0 мг, 0,040 ммол) та калій ацетату (39,7 мг, 0,404 ммол) під атмосферою азоту додавали 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(4-йодо-3-метилфеніл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (50 мг, 0,081 ммол) та 1,4-діоксан (2 мл) та перемішували протягом 12 год. при 80 °С. Формували продукт та продукт без йоду в 80:20 співвідношення. Суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (20 мл). Розчин етилацетату сушили над безводн. Na₂SO₄ та випаровували під зниженим тиском. Сире очищували РФ-ВЕРХ (ACN/Вода/0,1 % мурашина кислота), що дало заголовну сполуку з 5 % виходом. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹: 8,44-8,56 (m, 1H), 7,90-8,05 (m, 3H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (t, J=8,9 Гц, 2H), 7,12-7,25 (m, 3H), 6,77 (s, 0H), 2,84 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (s, 12H), 0,98 (br. s., 1H), 0,79 (br. s., 2H), 0,51 (br. s., 1H). РХМС (m/z, ES⁺) = 619 (M+H⁺).

Приклад 23

(2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенетил)борна кислота



Етап 1: 6-(N-(3-Хлоро-4-(2-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)етил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

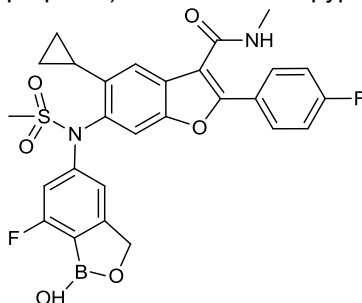
5 Суспензію 6-(N-(3-хлоро-4-вінілфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (200 мг, 0,371 ммол) у ТГФ (2 мл) додавали до перемішаного розчину біс(1,5-циклооктадієн)дііндій(I) дихлориду (6,2 мг, 0,0091 ммол) та дифенілфосфінобутану (7,9 мг, 0,019 ммол) у ТГФ (2 мл) під азотом. Через 10 хвил. додавали пінаколборан (1М у ТГФ) (1,1 мл, 1,11 ммол), та суміш перемішували при кімнатній температурі
10 протягом 3 діб. Розчинник випаровували та залишок піддавали хроматографії на гелі діоксиду силіцію з дихлорметаном:метанолом, що дало 158 мг суміші, яка містить 60 % 6-(N-(3-хлоро-4-(2-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)етил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід. Цей матеріал брали до наступного етапу без подальшого очищення. РХМС (m/z , ES^+) = 667 ($M+H^+$).

15 Етап 2: (2-Хлоро-4-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл) бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенетил)борна кислота

Натрій періодат (722 мг, 3,37 ммол) та 1N водн. HCl (2,70 мл, 2,70 ммол) додавали до холодного розчину (0 °C) 6-(N-(3-хлоро-4-(2-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)етил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-
20 карбоксаміду (150 мг, 0,225 ммол) у ТГФ (3 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвил., а потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, промивали 5 % водн. натрій тіосульфатом та розсолем і сушили над натрій сульфатом. Розчинник випаровували, та залишок піддавали реверсно-фазовій ВЕРХ (C18, ацетонітрил:вода з 0,1 %
25 мурашиною кислотою), що дало 33 мг (25 %) заголовної сполуки як білого порошку. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,41-8,51 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,92-8,02 (m, 2 H) 7,59 (s, 2 H) 7,46-7,51 (m, 1 H) 7,35-7,44 (m, 3 H) 7,29-7,35 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 2,79-2,87 (m, 3 H) 2,62-2,74 (m, 2 H) 2,11-2,24 (m, 1 H) 0,93-1,09 (m, 1 H) 0,75-0,93 (m, 4 H) 0,46 (m, 1 H). РХМС (m/z , ES^+) = 585 ($M+H^+$).

30 Приклад 24

5-Циклопропіл-6-(N-(7-флуоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід



Етап 1: Метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуоро-2-нітробензоат

35 Суміш 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (1,850 г, 4,60 ммол), метил 3,5-дифлуоро-2-нітробензоату (1,996 г, 9,19 ммол) та Na_2CO_3 (1,462 г, 13,79 ммол) у гексаметилфосфораміді (25 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли EtOAc та фільтрували через прокладку целіту®.

Фільтрат промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , концентрували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-35 % EtOAc у гексанах), що дало метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуоро-2-нітробензоат (1,61 г, 58 % вихід) як жовту тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{XClO}_2\text{FORM-d}$) δ млн $^{-1}$ 0,62 (br. s., 1 H), 0,79-0,95 (m, 2 H), 0,96-1,11 (m, 1 H), 1,84-1,97 (m, 1 H), 3,01 (d, J=5,0 Гц, 3 H), 3,31-3,36 (m, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 5,82 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=8,6 Гц, 2 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 7,50-7,54 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,83-7,92 (m, 2 H). РХМС (m/z, ES^+) = 600,2 (M+H+).

Етап 2: Метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуоробензоат

Суспензію метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуоро-2-нітробензоату (810 мг, 1,351 ммол) та Pd/C (10 мас. %, 144 мг, 0,135 ммол) перемішували під воднем (1 атм.) у ТГФ (10,0 мл) та MeOH (5,0 мл) протягом ночі. Суміш фільтрували через диск 45 мкм та промивали EtOAc . Фільтрат концентрували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-50 % EtOAc у гексанах), що дало метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуоробензоат (601 мг, 78 % вихід) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{XClO}_2\text{FORM-d}$) δ млн $^{-1}$ 0,81-1,11 (m, 3 H), 2,14-2,26 (m, 1 H), 2,91-3,03 (m, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 5,80 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 5,88 (br. s., 2 H), 7,15-7,25 (m, 2 H), 7,40 (dd, J=12,1, 2,5 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,80 (dd, J=2,4, 1,5 Гц, 1 H), 7,84-7,94 (m, 2 H). РХМС (m/z, ES^+) = 570,3 (M+H+).

Етап 3: Метил 2-бromo-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуоробензоат

Розчин метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуоробензоату (601 мг, 1,055 ммол) в ацетонітрилі (6 мл) та конц. HBr (6 мл, 48 % водн.) охолоджували в бані лід-вода та потім обробляли розчином натрій нітриту (95 мг, 1,372 ммол) у воді (1 мл). Через 15 хвил. до суміші додавали купрум(І) бромід (182 мг, 1,266 ммол). Суміш потім нагрівали до 50 °С. Через 30 хвил. розчин охолоджували до кімнатної температури та розбавляли EtOAc . До розчину додавали натрій гідрогенсульфіт (15 мл, 5 % водн.) та насичений водн. розчин NaHCO_3 (20 мл). Органічну фазу відокремлювали та промивали розсоллом (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрували та потім очищували хроматографією на гелі діоксиду силіцію (0-35 % EtOAc у гексанах), що дало метил 2-бromo-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуоробензоат (430 мг, 64 % вихід) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{XClO}_2\text{FORM-d}$) δ млн $^{-1}$ 0,55 (br. s., 1 H), 0,75-0,93 (m, 2 H), 0,97 (d, J=6,6 Гц, 1 H), 1,88-2,04 (m, 1 H), 3,01 (d, J=4,9 Гц, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 5,72-5,85 (m, 1 H), 7,21 (t, J=8,6 Гц, 2 H), 7,33 (dd, J=10,0, 2,8 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J=2,8, 1,3 Гц, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,85-7,92 (m, 2 H). РХМС (m/z, ES^+) = 633, 635 (M+H+).

Етап 4: 6-(N-(4-Бromo-3-флуоро-5-(гідроксиметил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин LiBH_4 (1,018 мл, 2M) у ТГФ додавали краплями до розчину метил 2-бromo-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-3-флуоробензоату (430 мг, 0,679 ммол) у MeOH (0,5 мл) та ТГФ (5,0 мл) при 0 °С. Через 0,5 год. до суміші додавали лимонну кислоту (4,0 мл, 5 мас. %). Органічний розчинник потім видаляли під зниженим тиском. Залишок розбавляли ДХМ (10 мл) та промивали насиченим водн. NaHCO_3 , розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували, що дало

6-(N-(4-бromo-3-флуоро-5-(гідроксиметил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (400 мг, 97 % вихід) як білу тверду речовину. Сире застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{XClO}_2\text{FORM-d}$) δ млн $^{-1}$ 0,57 (br. s., 1 H), 0,71-0,88 (m, 2 H), 0,93-1,06 (m, 1 H), 1,96-2,02 (m, 1 H), 2,63 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 2,96 (d, J=4,8 Гц, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,6 Гц, 2 H), 5,96 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 7,08-7,21 (m, 3 H), 7,31 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,82 (dd, J=8,7, 5,3 Гц, 2 H). РХМС (m/z, ES^+) = 605, 607 (M+H+).

Етап 5: 6-(N-(4-Бromo-3-флуоро-5-(метоксиметокси)метил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 6-(N-(4-бromo-3-флуоро-5-(гідроксиметил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (350 мг, 0,578 ммол), DIPEA (0,303 мл, 1,734 ммол) та MOM-Cl (0,110 мл, 1,445 ммол) у ТГФ (3,0 мл) перемішували при 50 °С у герметизованому патроні. Через 23 години розчин концентрували та очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-40 % EtOAc у гексанах), що дало

6-(N-(4-бромо-3-флуоро-5-((метоксиметокси)метил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (303 мг, 70 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн $^{-1}$ 0,59 (br. s., 1 H), 0,74-0,94 (m, 2 H), 0,94-1,10 (m, 1 H), 1,99-2,12 (m, 1 H), 3,00 (d, J=4,9 Гц, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,37 (s, 3 H), 4,61 (s, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 5,85 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 7,13 (dd, J=10,0, 2,7 Гц, 1 H), 7,17-7,25 (m, 2 H), 7,33 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,83-7,92 (m, 2 H). РХМС (m/z, ES $^+$) = 649, 651 (M+H $^+$).

Етап 6: 5-Циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-5-((метоксиметокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

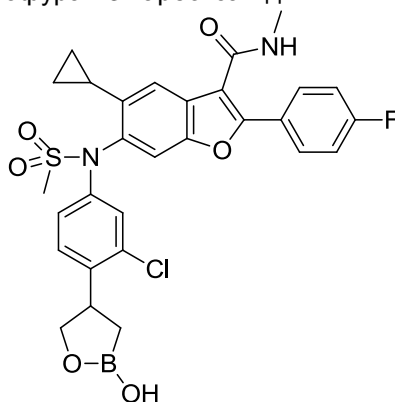
Суміш 6-(N-(4-бромо-3-флуоро-5-((метоксиметокси)метил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (300 мг, 0,462 ммол), біс(пінаcolato)дибору (293 мг, 1,155 ммол), калій ацетату (181 мг, 1,848 ммол) та адукту $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37,7 мг, 0,046 ммол) у 1,4-діоксані (4,0 мл) перемішували під N_2 при 90 °C у герметизованому патроні протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc, фільтрували через прокладку гелю діоксиду силіцію та Целіту® і потім концентрували до сухого стану, що дало сирий продукт (306 мг) (68 % заголовної сполуки, 26 % неборилованого побічного продукту), яку застосовували в наступному етапі без подальшого очищення. РХМС (m/z, ES $^+$) = 697 (M+H $^+$).

Етап 7: 5-Циклопропіл-6-(N-(7-флуоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[c][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Водну хлоридну кислоту (4 мл, 1 N) додавали до розчину 5-циклопропіл-6-(N-(3-флуоро-5-((метоксиметокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (306 мг) у ТГФ (4,0 мл) та MeOH (0,8 мл). Суміш нагрівали до 70 °C під N_2 протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та органічний розчинник видаляли під зниженим тиском. Сире розбавляли EtOAc, промивали розсоллом, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували до сухого стану. Потім до сирого додавали MeOH (6 мл) та перемішували протягом 15 хвил. Утворену білу тверду речовину фільтрували, що дало 170 мг сирий продукт (90 % чистота). Сирий продукт 50 мг очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (0-100 % EtOAc у ДХМ, потім – 0-10 % MeOH у ДХМ), що дало 5-циклопропіл-6-(N-(7-флуоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[c][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (17 мг, 6,24 % вихід). Ще одну порцію 120 мг сирого продукту промивали MeOH та сушили, що дало 5-циклопропіл-6-(N-(7-флуоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[c][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (106 мг, 36,6 % вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 0,50 (br. s., 1 H), 0,81 (br. s., 2 H), 0,97 (br. s., 1 H), 2,06 (br. s., 1 H), 2,84 (d, J=4,3 Гц, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 4,95 (s, 2 H), 7,02 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,20 (d, J=7,9 Гц, 2 H), 7,41 (t, J=8,8 Гц, 2 H), 7,97 (dd, J=8,5, 5,6 Гц, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,49 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 9,28 (s, 1 H). РХМС (m/z, ES $^+$) = 553 (M+H $^+$).

Приклад 25

6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-4-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід



Етап 1: 6-(N-(3-хлоро-4-(3-гідроксипрон-1-ен-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 6-(N-(4-бромо-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (327 мг, 0,552 ммол), алілового спирту (0,475 мл, 6,9 ммол), паладій(II) ацетату (29 мг, 0,132 ммол), 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану (108 мг, 0,26

ммол) та триетиламіну (0,7 мл, 4,9 ммол) у ДМСО (2 мл) та 1-бутил-3-метилімідазол тетрафлуоробораті (2 мл) нагрівали при 135 °С у герметизованому патроні протягом 59 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та фільтрували через целіт. Фільтрат промивали водою та розсоллом, сушили над натрій сульфатом та концентрували. Хроматографія на гелі діоксиду силіцію (гексан: етилацетат) дала 75 мг (24 %) 6-(N-(3-хлоро-4-(3-гідроксипрон-1-ен-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ мн⁻¹ 7,84-7,97 (m, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,37-7,41 (m, 1 H) 7,29-7,32 (m, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,16-7,24 (m, 3 H) 5,77-5,97 (m, 1 H) 5,51-5,63 (m, 1 H) 5,17 (s, 1 H) 4,34-4,46 (m, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,00 (d, J=4,88 Гц, 3 H) 2,1 (m, 1 H) 0,99-1,10 (m, 1 H) 0,77-0,93 (m, 2 H) 0,48-0,73 (m, 1 H)). РХМС (m/z, ES⁺) = 569 (M+H⁺).

Етап 2: 6-(N-(3-Хлоро-4-(3-(метоксиметокси)прон-1-ен-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

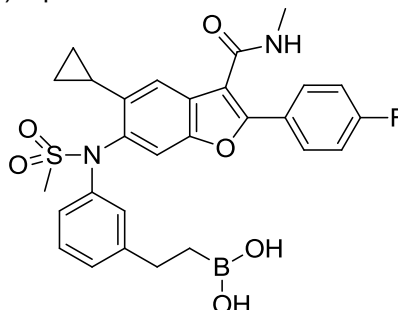
Метилхлорометил-етер (0,024 мл, 0,321 ммол) додавали до суміші 6-(N-(3-хлоро-4-(3-гідроксипрон-1-ен-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (83 мг, 0,146 ммол) та DIEA (0,076 мл, 0,438 ммол) у дихлорметані (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та промивали водою та розсоллом, сушили над натрій сульфатом та концентрували, що дало 6-(N-(3-хлоро-4-(3-(метоксиметокси)прон-1-ен-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід як білу піну (76 мг, 85 %). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ мн⁻¹ 7,89 (dd, J=8,78, 5,27 Гц, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,38 (d, J=2,15 Гц, 1 H) 7,26-7,31 (m, 1 H) 7,16-7,24 (m, 2 H) 5,77-5,94 (m, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 5,31 (s, 1 H) 5,22 (s, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 4,34 (s, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 3,00 (d, J=4,88 Гц, 3 H) 1,87-2,29 (m, 1 H) 0,14-1,47 (m, 4 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 613 (M+H⁺).

Етап 3: 6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-4-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Біс(1,5-циклооктадієн)дііндій(І) дихлорид (2,054 мг, 3,06 мкмол) та дифенілфосфінобутан (2,61 мг, 6,12 мкмол) розчиняли в ТГФ (1 мл) під азотом. Додавали розчин 6-(N-(3-хлоро-4-(3-(метоксиметокси)прон-1-ен-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (75 мг, 0,122 ммол) у ТГФ (1 мл). Після перемішування протягом 10 хвил. додавали пінаколборан (1М у ТГФ) (0,367 мл, 0,367 ммол), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випаровували, та залишок піддавали хроматографії на гелі діоксиду силіцію з гексаном:EtOAc, що дало суміш, яка містить 47 % заголовної сполуки. До цього матеріалу додавали ТГФ (1 мл) та 1N водн. HCl (1 мл, 1,00 ммол). Після нагрівання при 70 °С протягом 18 годин випаровували розчинник, та залишок очищували реверсно-фазовою ВЕРХ (C18, ацетонітрил:вода з 0,1 % мурашиною кислотою), що дало заголовну сполуку (7,8 мг, 10,2 %) як білу тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 8,71 (s, 1 H) 8,41-8,50 (m, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,90-8,01 (m, 2 H) 7,32-7,52 (m, 5 H) 7,17 (s, 1 H) 4,12-4,27 (m, 1 H) 3,62-3,83 (m, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 2,82 (d, J=4,69 Гц, 3 H) 2,09-2,22 (m, 1 H) 1,17-1,32 (m, 1 H) 0,92-1,06 (m, 2 H) 0,72-0,90 (m, 2 H) 0,46 (m, 1 H). РХМС (m/z, ES⁺) = 597 (M+H⁺).

Приклад 26

(3-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенетил)борна кислота



Етап 1: Етил 6-((3-бромофеніл)аміно)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл) бензофуран-3-карбоксилат

Суміш етил 6-аміно-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)бензофуран-3-карбоксилату (1,00 г, 2,95 ммол), (3-бромофеніл)борної кислоти (1,184 г, 5,89 ммол), купрум(II) ацетату (0,803 г, 4,42 ммол), триетиламіну (1,232 мл, 8,84 ммол) та 4Å молекулярних сит (2 г) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та фільтрували

через целіт. Розчинник випаровували, та залишок очищували хроматографією на гелі діоксиду силіцію (гексан:EtOAc), що дало етил 6-((3-бромовеніл)аміно)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)бензофуран-3-карбоксилат (740 мг, 51 %). РХМС (m/z , ES^+) = 494, 496 ($M+H$, $M+2$).

5 Етап 2: Етил 6-(N-(3-бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)бензофуран-3-карбоксилат

Розчин літій біс(триметилсиліл)аміду (1М у ТГФ) (1,93 мл, 1,93 ммол) додавали краплями до розчину етил 6-((3-бромовеніл)аміно)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)бензофуран-3-карбоксилату (734 мг, 1,48 ммол) у ТГФ (10 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Суміш перемішували протягом 45 хвилин, та потім додавали розчин метансульфонілхлориду (0,463 мл, 5,94 ммол) у ТГФ (1,5 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Після завершення додавання реакційної суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Додавали воду та EtOAc. Органічний шар промивали водою та розсоллом, сушили над натрій сульфатом та концентрували. Залишок очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (гексан:EtOAc), що дало етил 6-(N-(3-бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)бензофуран-3-карбоксилат (318 мг, 37 %) як жовту тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,20 (s, 1 H) 8,03-8,13 (m, 2 H) 7,62-7,66 (m, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,43 (s, 4 H) 7,30-7,39 (m, 1 H) 4,26-4,41 (m, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 2,12-2,26 (m, 1 H) 1,28-1,37 (m, 3 H) 0,71-1,14 (m, 4 H) 0,41 (m, 1 H). ^1H ЯМР (m/z , ES^+) = 572, 574 ($M+H$, $M+2$).

20 Етап 3: 6-(N-(3-Бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)бензофуран-3-карбонова кислота

Літій гідроксид моногідрат (68,5 мг, 1,630 ммол) додавали до суспензії етил 6-(N-(3-бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)бензофуран-3-карбоксилату (311 мг, 0,543 ммол) у ТГФ:MeOH:води/3:1:1 (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш підкислювали 2N водн. HCl, та летючі розчинники випаровували. Залишок розподіляли між EtOAc та водою. Органічні шари промивали розсоллом, сушили над натрій сульфатом та концентрували, що дало 6-(N-(3-бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)бензофуран-3-карбонову кислоту (309 мг, кількісне) як жовту тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, H_2O) δ млн $^{-1}$ 8,01-8,13 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,54 (t, $J=1,95$ Гц, 1 H) 7,39 (dd, $J=8,21$, 1,37 Гц, 1 H) 7,30-7,36 (m, 1 H) 7,17-7,26 (m, 3 H) 3,27 (s, 3 H) 2,11 (s, 1 H) 0,74-1,18 (m, 3 H) 0,48-0,74 (m, 1 H). РХМС (m/z , ES^+) = 544, 546 ($M+H$, $M+2$).

Етап 4: 6-(N-(3-Бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

35 НАТУ (237 мг, 0,624 ммол) додавали до розчину 6-(N-(3-бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)бензофуран-3-карбонової кислоти (283 мг, 0,520 ммол), метиламін гідрогенхлориду (70,2 мг, 1,040 ммол) та DIEA (0,318 мл, 1,819 ммол) у ДМФ (2 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом однієї години. Реакційну суміш розбавляли EtOAc. Органічний шар промивали водою та розсоллом, сушили над натрій сульфатом та концентрували. Залишок очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (гексан:етилацетат), що дало 6-(N-(3-бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід (230 мг, 79 %) як світлу жовту тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,47 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,96 (dd, $J=8,98$, 5,47 Гц, 2 H) 7,60 (t, $J=2,05$ Гц, 1 H) 7,27-7,54 (m, 5 H) 7,18 (s, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 2,82 (d, $J=4,69$ Гц, 3 H) 2,07-2,22 (m, 1 H) 0,65-1,09 (m, 3 H) 0,41 (m, 1 H). РХМС (m/z , ES^+) = 557, 559 ($M+H$, $M+2$).

45 Етап 5: 5-Циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)-N-метил-6-(N-(3-вінілфеніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

Суміш 6-(N-(3-бромовеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (221 мг, 0,396 ммол), 4,4,5,5-тетрааметил-2-вініл-1,3,2-діоксaborолану (0,134 мл, 0,793 ммол), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлоропаладію(II), комплексу з дихлорметаном (32,4 мг, 0,040 ммол) та натрій карбонатом (126 мг, 1,189 ммол), у діоксані:води/4:1 (5 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та фільтрували через целіт. Розчинник випаровували, та залишок очищували хроматографією з гелем діоксиду силіцію (гексан:EtOAc), що дало 5-циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)-N-метил-6-(N-(3-вінілфеніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід (171 мг, 85 % чистота) як липку не зовсім білу піну. РХМС (m/z , ES^+) = 505 ($M+H$). Цей матеріал брали до наступного етапу без подальшого очищення.

Етап 6: 5-Циклопропіл-2-(4-флуоровеніл)-N-метил-6-(N-(3-(2-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)етил)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід

Біс(1,5-циклооктадієн)діїндій(I) дихлорид (5,29 мг, 7,88 мкмол) та дифенілфосфінобутан (6,72 мг, 0,016 ммол) розчиняли в ТГФ (2 мл) під азотом. Додавали суспензію 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-вінілфеніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (159 мг, 0,315 ммол) у ТГФ (2 мл). Після перемішування протягом 10 хвил. додавали

5 пінаколборан (1М у ТГФ) (0,95 мл, 0,945 ммол), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випаровували, та залишок піддавали хроматографії на гелі діоксиду силіцію (дихлорометан:метанол), що дало 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-(2-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)етил)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксамід (75 мг, 38 %, 82 % чистота. Цей

10 матеріал брали до наступного етапу без подальшого очищення. РХМС (m/z , ES^+) = 633 ($M+H^+$).

Етап 7: (3-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)фенетил)борна кислота

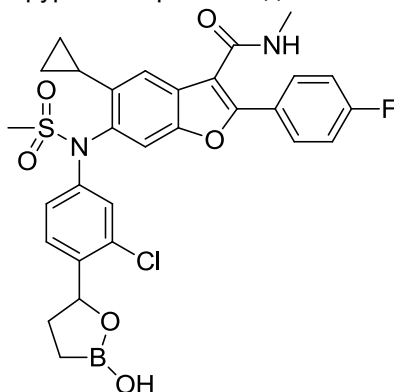
Натрій періодат (380 мг, 1,78 ммол) та 1N водн. HCl (1,5 мл, 1,5 ммол) додавали до холодного (0 °C) розчину 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(N-(3-(2-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)етил)феніл)метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду (75 мг, 0,119 ммол) у ТГФ (3 мл). Суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвил. Потім нагрівали до кімнатної температури. Через одну годину реакційну суміш розбавляли EtOAc, та органічний шар відокремлювали й промивали 5 % водн. натрій тіосульфатом та розсолом і сушили над натрій сульфатом. Розчинник випаровували, та залишок піддавали

20 реверсно-фазовій ВЕРХ (C18, ацетонітрил:вода з 0,1 % мурашиною кислотою), що дало заголовну сполуку (22 мг, 34 %) як білий порошок. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,42-8,53 (m, 1 H) 8,06-8,13 (m, 1 H) 7,92-8,02 (m, 2 H) 7,55 (s, 2 H) 7,34-7,46 (m, 3 H) 7,24-7,30 (m, 2 H) 7,14-7,18 (m, 1 H) 7,04-7,11 (m, 1 H) 2,83 (d, $J=4,68$ Гц, 3 H) 2,58-2,67 (m, 2 H) 2,48-2,55 (m, 3 H) 2,15-2,31 (m, 1 H) 0,94-1,11 (m, 1 H) 0,75-0,94 (m, 4 H) 0,47 (m, 1 H). РХМС (m/z , ES^+) = 551 ($M+H^+$).

25

Приклад 27

6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-5-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід



Етап 1: 6-(N-(3-Хлоро-4-вінілфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суміш 6-(N-(4-бромо-3-хлорофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (1,00 г, 1,69 ммол), адуку $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (138 мг, 0,169 ммол), натрій карбонату (537 мг, 5,07 ммол) та вінілборна кислота-пінакол-естеру (0,573 мл, 3,38 ммол) у 9:1 суміші 1,4-діоксану та води (20 мл) дегазували та нагрівали при 80° протягом 16 год. Суміш охолоджували до к.т., потім заливали у воду та екстрагували EtOAc (3х). Комбіновані органічні шари промивали розсолом (1х), сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Світлий коричневий олійний залишок очищували флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-50 % EtOAc у гексанах), що дало заголовну

40 сполуку (821 мг, 90 %) як білу тверду речовину. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,46 (q, 1H), 8,08-8,14 (m, 1H), 7,92-8,02 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,34-7,47 (m, 4H), 7,17-7,24 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 3,39-3,47 (m, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,04-2,16 (m, 1H), 0,73-1,03 (m, 3H), 0,36-0,55 (m, 1H). РХМС (m/z , ES^+) = 539 ($M+H^+$).

Етап 2: 6-(N-(3-Хлоро-4-формілфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Суспензію 6-(N-(3-хлоро-4-вінілфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (890 мг, 1,65 ммол) у 1:1 ТГФ/воді (36 мл) обробляли розчином осмії тетроксиду (2,5 % в т-бутанолі, 0,415 мл, 0,033 ммол) та

перемішували протягом кількох хвилин. Отриманий розчин обробляли натрій періодатом (883 мг, 4,13 ммол), та реакційну суміш перемішували протягом 16 год. при к.т. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали 1:1 водою/розсолем (1х), потім – розсолем (1х). Органічний шар сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в дихлорметані, фільтрували, та фільтрат очищували флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-50 % EtOAc у гексанах), що дало заголовну сполуку (0,45 г, 50 %) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 10,23 (s, 1H), 8,45-8,53 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94-8,01 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,35-7,46 (m, 3H), 7,31 (dd, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,84 (d, 3H), 1,89-1,98 (m, 1H), 0,68-1,02 (m, 3H), 0,42-0,58 (m, 1H). PXMC (m/z, ES^+) = 541 (M+H+).

Етап 3: 6-(N-(3-Хлоро-4-(1-гідроксиаліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 6-(N-(3-хлоро-4-формілфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (0,25 г, 0,46 ммол) у ТГФ (10 мл) охолоджували до 0 °C та обробляли вінілмагній бромідом (1 М у ТГФ, 1,02 мл). Реакційній суміші дозволяли нагріватися до к.т. при таненні бані. Через 5 год. реакційну суміш заливали в насичений амоній хлорид та екстрагували EtOAc (2х). Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-60 % EtOAc у гексанах) дало заголовну сполуку (188 мг, 72 %) як білу піну. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,45 (q, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-8,01 (m, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,90 (ddd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,35 (t, 1H), 5,22 (dt, 1H), 5,04-5,11 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 0,76-1,07 (m, 3H), 0,39-0,54 (m, 1H). PXMC (m/z, ES^+) = 569 (M+H+).

Етап 4: 6-(N-(3-Хлоро-4-(1-(метоксиметокси)аліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

До розчину 6-(N-(3-хлоро-4-(1-гідроксиаліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (210 мг, 0,37 ммол) у ТГФ (7 мл) додавали DIEA (0,084 мл, 0,48 ммол) та хлором етилметил-етер (0,16 мл, 2,12 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 50° протягом ночі. Додавали ще одну порцію DIEA (0,32 мл, 1,85 ммол), та нагрівання продовжували ще протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2х). Комбіновані органічні шари промивали розсолем (1х), сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-60 % EtOAc у гексанах) дало заголовну сполуку (175 мг, 77 %) як безбарвну олію. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,45 (q, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93-8,00 (m, 2H), 7,36-7,53 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,88 (ddd, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,18-5,30 (m, 2H), 4,66 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,38-3,46 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 0,92-1,06 (m, 1H), 0,75-0,91 (m, 2H), 0,39-0,51 (m, 1H). PXMC (m/z, ES^+) = 613 (M+H+).

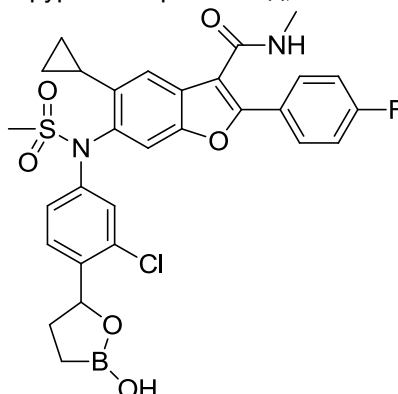
Етап 5: 6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-5-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 6-(N-(3-хлоро-4-(1-(метоксиметокси)аліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (125 мг, 0,20 ммол) у ТГФ (10 мл) обробляли $\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2$ (14 мг, 0,02 ммол), очищали азотом та обробляли розчином пінаколборану (1 М у ТГФ, 1,22 мл). Після перемішування протягом ночі при к.т. реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли в ТГФ (10 мл) та обробляли $(\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl})_2$ (13,7 мг, 0,02 ммол) та DPPE (16,3 мг, 0,041 ммол). Після перемішування протягом 5 хвил додавали. розчин пінаколборану (1 М у ТГФ, 1,22 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. та концентрували під зниженим тиском. Роздільно повторювали згадану вище процедуру, застосовуючи таку ж саму послідовність етапів, на 6-(N-(3-хлоро-4-(1-(метоксиметокси)аліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміді (49 мг, 0,08 ммол), застосовуючи пропорційні кількості ідентичних реагентів. Обидва залишки піддавали очищенню флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-100 % EtOAc у гексанах), що дало білу жовту олію, як піддівали далі без опису характеристики. Олію розчиняли у ТГФ (5 мл) та 1N HCl (5 мл) та нагрівали при 70 °C протягом 16 год., у цей час додавали метанол (1 мл), та нагрівання продовжували протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2х). Комбіновані органічні шари промивали розсолем (1х), сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-100 % етилацетат у дихлорметані, потім – 0-3,5 % метанолу в дихлорметані) дало заголовну сполуку (32 мг, 19 % протягом 2 етапів) як не зовсім білу піну. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,79 (s, 1H), 8,45 (q, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91-8,01 (m, 2H), 7,34-7,54 (m, 5H), 7,18

(s, 1H), 5,32 (t, 1H), 3,38-3,44 (m, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 1,49-1,63 (m, 1H), 0,76-1,09 (m, 5H), 0,35-0,55 (m, 1H). PXMC (m/z, ES⁺) = 597 (M+H⁺).

Приклад 28

6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-5-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід, енантіомер 1



Етап 1: 6-(N-(3-Хлоро-4-(1-гідроксиаліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід, енантіомери 1 та 2

Розчин 6-(N-(3-хлоро-4-формілфеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (1,17 г, 2,16 ммол) у ТГФ (20 мл) охолоджували до 0 °С та обробляли вінілмагній бромідом (1 М у ТГФ, 4,76 мл). Реакційній суміші дозволяли нагріватися до к.т. при таненні складу бані. Через кілька годин додавали додаткову порцію вінілмагній броміду (0,43 мл). Перемішування продовжували, та реакційну суміш заливали в насичений амоній хлорид й екстрагували EtOAc (2x). Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-60 % EtOAc у гексанах) дало заголовну сполуку (0,87 г, 71 %) як білу піну. Енантіомери відокремлювали зверхкритичною рідинною хроматографією (Chiral Tech ADH, 30 % метанол, 140 бар, 40 °С, 90 мл/хвил.). Обидва енантіомери – білі піни. Маса елюйованого енантіомеру 1-380 мг, та маса елюйованого енантіомеру 2-370 мг. Енантіомер #1 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,44 (q, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-8,01 (m, 2H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,90 (ddd, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,35 (t, 1H), 5,22 (dt, 1H), 5,08 (dt, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 0,77-1,06 (m, 3H), 0,40-0,53 (m, 1H). PXMC (m/z, ES⁺) = 569 (M+H⁺). Енантіомер #2 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,44 (q, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93-8,01 (m, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,90 (ddd, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,35 (t, 1H), 5,22 (dt, 1H), 5,08 (dt, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,09-2,20 (m, 1H), 0,76-1,06 (m, 3H), 0,40-0,54 (m, 1H). PXMC (m/z, ES⁺) = 569 (M+H⁺).

Етап 2: 6-(N-(3-Хлоро-4-(1-(метоксиметокси)аліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід, енантіомер 1

До розчину 6-(N-(3-хлоро-4-(1-гідроксиаліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду, енантіомеру 1 (350 мг, 0,62 ммол) у ТГФ (10 мл) додавали DIEA (0,32 мл, 1,85 ммол) та хлорометил-метил-етер (0,12 мл, 1,54 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 50° протягом ночі. Додавали додаткові порції DIEA (0,32 мл, 1,85 ммол) та хлорометил-метил-етер (0,12 мл, 1,54 ммол), і нагрівання продовжували ще протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2x). Комбіновані органічні шари промивали розсолем (1x), сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-50 % EtOAc у гексанах) дало заголовну сполуку (350 мг, 93 %) як безбарвну напівтверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,46 (q, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91-7,99 (m, 2H), 7,35-7,52 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 5,87 (ddd, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,17-5,29 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,82 (d, 3H), 2,05-2,17 (m, 1H), 0,92-1,04 (m, 1H), 0,73-0,89 (m, 2H), 0,37-0,50 (m, 1H). PXMC (m/z, ES⁺) = 613 (M+H⁺).

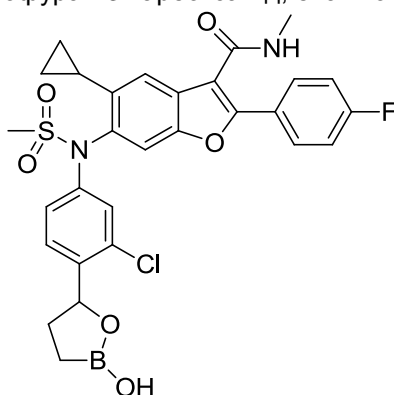
Етап 5: 6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-5-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід, енантіомер 1

Розчин 6-(N-(3-хлоро-4-(1-(метоксиметокси)аліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду, енантіомеру 1 (52 мг, 0,085 ммол) у ТГФ (5 мл) обробляли (Ir(COD)Cl)₂ (5,7 мг, 8,5 мкмол) та DPPE (6,8 мг, 0,017 ммол). Після перемішування протягом 25 хвил. додавали розчин пінаколборану (1 М у ТГФ, 0,25 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год. та концентрували під зниженим тиском.

Роздільно, повторювали згадану вище процедуру, застосовуючи пропорційні кількості реагентів, для 6-(N-(3-хлоро-4-(1-(метоксиметокси)аліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду, енантіомеру 1 (296 мг, 0,48 ммол). Два залишки піддавали очищенню флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-100 % EtOAc у гексанах), що дало безбарвну олію, яку застосовували далі без визначення параметрів. Олію розчиняли в ТГФ (10 мл), 1N HCl (10 мл) та MeOH (1 мл) і нагрівали при 70 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2x). Комбіновані органічні шари промивали розсолем (1x), сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-100 % етилацетат у дихлорметані, потім – 0-3,5 % метанол у дихлорметані), а потім – ліофілізація дали заголовну сполуку (85 мг, 25 % протягом 2 етапів) як ворсисту білу тверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,79 (s, 1H), 8,40-8,49 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92-8,03 (m, 2H), 7,34-7,56 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,29-5,37 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 3H), 2,84 (d, 3H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 1,50-1,73 (m, 1H), 0,75-1,08 (m, 5H), 0,37-0,56 (m, 1H). PXMC (m/z, ES⁺) = 597 (M+H⁺).

Приклад 29

6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-5-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід, енантіомер 2



Етап 1: 6-(N-(3-Хлоро-4-(1-(метоксиметокси)аліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід, енантіомер 2

До розчину 6-(N-(3-хлоро-4-(1-гідроксиаліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду, енантіомеру 2 (340 мг, 0,58 ммол) у ТГФ (7 мл) додавали DIEA (0,42 мл, 2,39 ммол) та хлорометил-метил-етер (0,14 мл, 1,79 ммол). Реакційну суміш нагрівали при 50 °C протягом ночі. Додавали додаткові порції DIEA (0,42 мл, 2,39 ммол) та хлорометил-метил-етер (0,14 мл, 1,79 ммол), та нагрівання продовжували ще протягом 24 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2x). Комбіновані органічні шари промивали розсолем (1x), сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-50 % EtOAc у гексанах) дало заголовну сполуку (342 мг, 93 %) як безбарвну напівтверду речовину. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,45-8,51 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,94-8,02 (m, 2H), 7,37-7,54 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 5,89 (ddd, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,18-5,32 (m, 2H), 4,67 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,84 (d, 3H), 2,08-2,19 (m, 1H), 0,77-1,06 (m, 3H), 0,41-0,51 (m, 1H). PXMC (m/z, ES⁺) = 613 (M+H⁺).

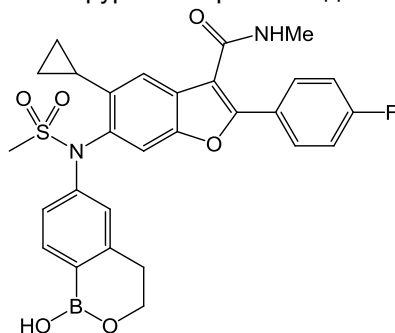
Етап 2: 6-(N-(3-Хлоро-4-(2-гідрокси-1,2-оксаборолан-5-іл)феніл) метилсульфонамідо) -5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід, енантіомер 2

Розчин 6-(N-(3-хлоро-4-(1-(метоксиметокси)аліл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду, енантіомеру 2 (340 мг, 0,56 ммол) у ТГФ (15 мл) обробляли (Ir(COD)Cl)₂ (37 мг, 0,055 ммол) та DPPE (44 мг, 0,11 ммол). Після перемішування протягом 30 хвил. додавали розчин пінаколборану (1 М у ТГФ, 1,66 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 0,5 год. та концентрували під зниженим тиском. Залишок піддавали очищенню флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-100 % EtOAc у гексанах), що дало безбарвну олію, яку застосовували далі без визначення параметрів. Олію розчиняли в ТГФ (10 мл), 1N HCl (10 мл) та MeOH (1 мл) та нагрівали при 70 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли водою та екстрагували EtOAc (2x). Комбіновані органічні шари промивали розсолем (1x), сушили над натрій сульфатом та концентрували під зниженим тиском. Очищення флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, градієнт 0-100 % етилацетат у дихлорметані, потім – 0-3,5 % метанол у дихлорметані), а потім –

ліофілізація дали заголовну сполуку (124 мг, 38 % протягом 2 етапів) як ворсисту білу тверду речовину. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,79 (s, 1H), 8,42-8,49 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93-8,02 (m, 2H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 5,33 (t, 1H), 3,39-3,45 (m, 3H), 2,84 (d, 3H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,49-1,64 (m, 1H), 0,77-1,07 (m, 5H), 0,41-0,52 (m, 1H). PXMC (m/z, ES^+) = 597 (M+H+).

Приклад 30

5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(1-гідрокси-3,4-дигідро-1H-бензо[с][1,2]оксаборинін-6-іл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід



Етап 1: Диметил 2-(5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітрофеніл)малонат

До перемішуваної суспензії Cs_2CO_3 (17,5 г, 53,8 ммол) у ДМФ (20 мл) під атмосферою азоту додавали диметилмалонат (2,57 мл, 22,4 ммол) при кімнатній температурі. Потім – додавання краплями при кімнатній температурі диспергованого за допомогою ультразвуку розчину 6-(N-(3-хлоро-4-нітрофеніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (10,0 г, 17,9 ммол) у ДМФ (50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували EtOAc (3×40 мл). Органічний шар промивали водою (3×50 мл), сушили над натрій сульфатом та випаровували до сухого стану. Сирий продукт розтирали на порошок етером, та тверду речовину збирали фільтруванням, що дало заголовну сполуку з 68 % виходом. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,51 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,19 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90-8,00 (m, 2H), 7,36-7,51 (m, 3H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,45-5,56 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 9H), 2,84 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,88-2,03 (m, 1H), 0,82-1,00 (m, 2H), 0,69 (d, J=3,1 Гц, 1H), 0,29-0,50 (m, 1H). PXMC (m/z, ES^+) = 654 (M+H+).

Етап 2: 2-(5-(N-(5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітрофеніл)оцтова кислот

До перемішуваного розчину диметил 2-(5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітрофеніл)малонату (10,0 г, 15,3 ммол) у 1:1:1 ТГФ/MeOH/воді, додавали 3N водн. NaOH (20 мл). Отриману суміш нагрівали при 55 °C протягом 15 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та обробляли 5N водн. HCl до pH 5. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×30 мл). Органічний шар промивали водою, сушили над натрій сульфатом та випаровували до сухого стану. Залишок обробляли метанолом та етером, і тверду речовину збирали фільтруванням, що дало заголовну сполуку з 75 % виходом. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 12,52 (br. s., 1 H) 8,49 (q, J=4,23 Гц, 1 H) 8,09-8,15 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,96 (d, J=3,32 Гц, 4 H) 7,31-7,44 (m, 4 H) 7,25 (s, 1 H) 3,98 (s, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 2,84 (d, J=4,69 Гц, 3 H) 1,94-2,03 (m, 1 H) 0,85 (d, J=3,13 Гц, 3 H) 0,48 (br. s., 1 H). PXMC (m/z, ES^+) = 583 (M+H+).

Етап 3: Метил 2-(5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітрофеніл)ацетат

До перемішуваного розчину 2-(5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітрофеніл)оцтової кислоти (2,00 г, 3,44 ммол) у 10 мл 1:1 ДМФ/MeOH додавали 2 M TMS-діазометан у гексані (0,786 г, 6,88 ммол) при 0 °C, та реакційну суміш перемішували протягом 2 год. Реакцію розбавляли водою та екстрагували в EtOAc . Розчин етилацетату промивали водою, сушили над натрій сульфатом та випаровували до сухого стану, що дало заголовну сполуку з 70 % виходом. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{XClO}_2\text{FORM-d}$) δ млн $^{-1}$ 8,04 (d, J=9,19 Гц, 1 H) 7,88 (br. s., 0 H) 7,80 (t, J=6,06 Гц, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,44 (br. s., 1 H) 7,28 (dd, J=9,18, 1,95 Гц, 1 H) 7,08-7,18 (m, 3 H) 6,13 (br. s., 1 H) 3,88 (s, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 2,93 (d, J=2,93 Гц, 3 H) 2,88 (s, 2 H) 2,79 (d, J=1,76 Гц, 1 H) 1,82-1,93 (m, 1 H) 0,67-0,98 (m, 3 H) 0,49 (br. s., 1 H). PXMC (m/z, ES^+) = 596 (M+H+).

Етап 4: Метил 2-(2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-

(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)ацетат

Розчин метил 2-(5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метил-карбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітрофеніл)ацетату (1,00 г, 1,68 ммол) у ТГФ (10 мл) піддавали атмосферній гідрогенізації в присутності 20 % паладію на деревному вугіллі. Через 10 годин реакційну посудину очищали азотом, каталізатор видаляли фільтруванням через целіт, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Сирий матеріал піддавали флеш-хроматографії (гель діоксиду силіцію, гексан/EtOAc), що дало заголовну сполуку з 65 % виходом. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн $^{-1}$ 7,84-7,92 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,23-7,30 (m, 3 H) 7,18 (t, J=8,60 Гц, 2 H) 6,66 (d, J=8,40 Гц, 1 H) 5,84 (d, J=4,49 Гц, 1 H) 4,11-4,19 (m, 2 H) 3,68 (s, 3H) 3,52 (s, 2 H) 3,14-3,20 (m, 3 H) 2,94-3,02 (m, 3 H) 2,21-2,30 (m, 1 H) 0,96 (br. s., 2 H). РХМС (m/z, ES $^+$) = 566 (M+H $^+$).

Етап 5: 6-(N-(4-Аміно-3-(2-гідроксиетил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

До розчину метил 2-(2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)феніл)ацетату (500 мг, 0,884 ммол) у ТГФ (6 мл) при 0 °С додавали 3,5М літій алюміній гідрид/ТГФ (0,20 мл, 0,71 ммол). Після перемішування протягом 45 хвилин при 0 °С при водн. обробці, а потім – флеш-хроматографія (гель діоксиду силіцію, гексан/EtOAc) дали заголовну сполуку з 65 % виходом. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн $^{-1}$ 7,89 (dd, J=7,82, 5,47 Гц, 1 H) 7,70 (s, 0 H) 7,40 (s, 1 H) 7,15-7,25 (m, 2 H) 6,61-6,73 (m, 1 H) 5,78 (br. s., 0 H) 3,89 (t, J=5,96 Гц, 1 H) 3,18 (s, 2 H) 3,10-3,24 (m, 3 H) 3,00 (d, J=4,89 Гц, 1 H) 2,76 (t, J=5,86 Гц, 1 H) 2,29 (br. s., 0 H) 0,99 (br. s., 2 H). РХМС (m/z, ES $^+$) = 538 (M+H $^+$).

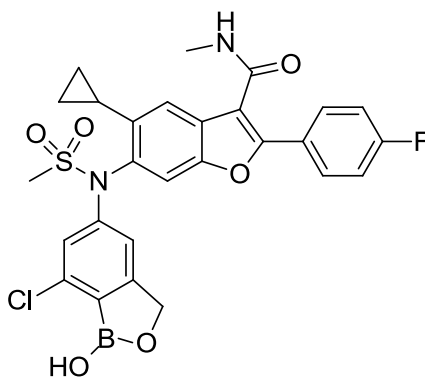
Етап 6: 6-(N-(4-Бromo-3-(2-гідроксиетил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

До розчину 6-(N-(4-аміно-3-(2-гідроксиетил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (250 мг, 0,465 ммол) у MeCN (1 мл) при підтримуванні температури при 0 °С додавали натрій нітрит (80 мг, 1,16 ммол), розчинений у воді (0,50 мл), а потім – 48 % водн. HBr (0,25 мл). Отриману суміш обробляли купрум(І) бромідом (133 мг, 0,930 ммол) у 48 % водн. HBr (0,30 мл). Після перемішування при 60 °С протягом 1 години реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Органічний розчин промивали водою, сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією (гель діоксиду силіцію, гексан/EtOAc), що дало заголовну сполуку з 65 % виходом. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d $_6$) δ млн $^{-1}$ 8,36-8,51 (m, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,92 (dd, J=8,89, 5,37 Гц, 2 H) 7,49-7,62 (m, 1 H) 7,31-7,49 (m, 3 H) 7,09-7,26 (m, 2 H) 4,69 (t, J=5,28 Гц, 1 H) 3,46-3,60 (m, 2 H) 3,30-3,40 (m, 3 H) 2,72-2,87 (m, 5 H) 2,04-2,22 (m, 1 H) 0,70-1,06 (m, 3 H) 0,41 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES $^+$) = 601,603 (M+H $^+$).

Етап 7: 5-Циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-6-(N-(1-гідрокси-3,4-дигідро-1H-бензо[с][1,2]оксаборинін-6-іл)метилсульфонамідо)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

До деоксигенованого розчину 6-(N-(4-бromo-3-(2-гідроксиетил)феніл)метил-сульфамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду (100 мг, 0,166 ммол) у 1,4-діоксані (4 мл) та воді (1,0 мл) під продуванням азотом додавали K $_2$ CO $_3$ (92 мг, 0,665 ммол), а потім – 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан) (84 мг, 0,33 ммол) та PdCl $_2$ (dppf) (12,16 мг, 0,017 ммол). Потім реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до к.т. та фільтрували для видалення твердих. Фільтрат розбавляли водою та екстрагували EtOAc. Розчин EtOAc промивали водою (1х), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску. Сирий продукт очищували РФ-ВЕРХ (С18, MeCN/вода/0,1 % мурашина кислота), що дало заголовну сполуку з 65 % виходом. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d 6) δ млн $^{-1}$ 7,89 (dd, J=8,60, 5,28 Гц, 2 H) 7,67-7,71 (m, 1 H) 7,57-7,62 (m, 1 H) 7,45-7,49 (m, 1 H) 7,13-7,25 (m, 4 H) 5,79 (d, J=3,91 Гц, 1 H) 4,31 (s, 1 H) 4,19 (t, J=5,96 Гц, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,01 (d, J=4,89 Гц, 3 H) 2,89 (t, J=5,86 Гц, 2 H) 2,02-2,13 (m, 1 H) 1,02 (br. s., 1 H) 0,83 (br. s., 2 H) 0,61 (br. s., 1 H). РХМС (m/z, ES $^+$) = 549 (M+H $^+$).

Приклад 31: 6-(N-(7-Хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід



Етап 1: Метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітробензоат

Суміш 55,0 г (123 ммол) 5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метил-6-(метилсульфонамідо)бензофуран-3-карбоксаміду, 36,7 г (184 ммол) метил 5-флуоро-2-нітробензоату та 39,1 г (369 ммол) натрій карбонату в 400 мл ДМФ нагрівали до 70 °С при енергійному перемішуванні. Через 72 години РХМС показано майже завершену реакцію. Суміш охолоджували до к.т., розбавляли 300 мл EtOAc та фільтрували через прокладку целіту для видалення твердих. Фільтрувальний корж промивали EtOAc до безбарвного фільтрату, що дало загальний об'єм фільтрату 1,2 л. Фільтрат переносили до ділильної лійки, розділяли за допомогою 1,4 л 5 % водн. NaCl, та фази відокремлювали. Водний розчин екстрагували двома додатковими 300 мл порціями EtOAc. Комбіновані розчини EtOAc промивали 95 % водн. NaCl (2x), насиченим водн. NaCl (1x), сушили над натрій сульфатом та концентрували ротаційним випаровуванням, приблизно, до 200 мл. У цей момент тверда речовина починала кристалізуватися. Суспензію розбавляли 200 мл ДХМ, і суспензію перемішували протягом ночі. Потім суспензію охолоджували в бані лід/вода протягом 2 годин, та тверду речовину збирали вакуумним фільтруванням. Фільтрувальний корж промивали двічі холодним 1:1 EtOAc/ДХМ, сушили присмокуванням повітря протягом 30 хвилин та потім сушили у вакуумі протягом ночі, що дало 59,6 г (83 %) метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітробензоату як світлої жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,52 (q, J=4,42 Гц, 1 H) 8,13 (d, J=9,07 Гц, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,93-8,01 (m, 2 H) 7,57 (d, J=2,63 Гц, 1 H) 7,53 (dd, J=9,07, 2,73 Гц, 1 H) 7,38-7,46 (m, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,60 (s, 3 H) 2,85 (d, J=4,59 Гц, 3 H) 1,87-2,04 (m, 1 H) 0,87 (m, 2 H) 0,73 (m, 1 H) 0,46 (m, 1 H). РХМС(ESI): 582 (M+H+).

Етап 2: Метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоат

Перемішувану суспензію 59,5 г (102 ммол) метил 5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)-2-нітробензоату та 6,0 г 10 % Pd(C) у 1,2 л 2:1 ТГФ/EtOH насичували барботуванням через це газу водню протягом 10 хвилин та потім піддавали гідрогенізації з балону при к.т. Через 6 годин РХМС показано завершення реакції. Через 24 години суміш очищали азотом, каталізатор видаляли фільтруванням через целіт, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало світлу жовту тверду речовину. Цей матеріал перекристалізовували з гарячого EtOAc, що дало 42,2 г метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату як білої твердої речовини. Фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало додаткові 13,0 г метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату як світлої жовтої піни з чистотою 95 % за РХМС. Дві комбіновані партії дали загальний вихід 55,2 г (98 %) метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,46 (q, J=4,42 Гц, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,91-8,00 (m, 3 H) 7,61 (dd, J=8,98, 2,73 Гц, 1 H) 7,41 (t, J=8,88 Гц, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 6,76-6,86 (m, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 2,83 (d, J=4,68 Гц, 3 H) 2,25-2,38 (m, 1 H) 0,82-1,10 (m, 3 H) 0,42 (m, 1 H). РХМС(ESI): 552 (M+H+).

Етап 3: Метил 2-аміно-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоат

Суспензію 55,0 г (100 ммол) метил 2-аміно-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату в 320 мл ДМФ нагрівали до 60 °С. Отриманий жовтий розчин обробляли однією порцією 14,0 г (105 ммол) NCS. Розчин швидко темнів. Через 5 хвилин за РХМС показано повну конверсію до бажаної хлоро-сполуки. Розчин

охолоджували до к.т. та розбавляли 1 л EtOAc. Отриманий розчин промивали 5 % водн. NaCl (1×1 л), 5 % водн. натрій гідрогенсульфітом (2×200 мл), насиченим водн. натрій гідрогенкарбонатом (3×200 мл) та насиченим водн. розсолом (1×200 мл). Розчин сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало 58,0 г (99 %) метил 2-аміно-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату як коричневої твердої речовини. Цей матеріал брали до наступного етапу без очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,46 (q, J=4,42 Гц, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,94-8,04 (m, 3 H) 7,90 (d, J=2,63 Гц, 1 H) 7,34-7,46 (m, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 6,93 (br. s., 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 2,84 (d, J=4,59 Гц, 3 H) 2,26-2,36 (m, 1 H) 0,84-1,11 (m, 3 H) 0,40 (br. s., 1 H). PXMC(ESI): 586 (M+H+).

Етап 4: Метил 2-бromo-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоат

До 1 л 3-горлої колби, оснащеної магнітною мішалкою, додавали 58,0 г (99,0 ммол) метил 2-аміно-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату, а потім – 500 мл MeCN та потім – 500 мл 48 % водн. HBr. Темний коричневий розчин охолоджували до 0 °C на льодяній бані з водою/розсолом та обробляли розчином 8,20 г (119 ммол) натрій нітриту у 50 мл води протягом періоду 5 хвилин. Через 30 хвилин за PXMC показано повну витрату вихідного матеріалу. Розчин обробляли 18,5 г (129 ммол) CuBr протягом 2 хвилин та потім нагрівали до 50 °C. Через 30 хвилин при 50 °C PXMC показано завершення реакції. Розчин охолоджували до к.т. та розподіляли між 1 л EtOAc та 1,5 л води. Фази відокремлювали та водний розчин екстрагували EtOAc (2×200 мл). Комбіновані розчини EtOAc промивали 5 % водн. NaCl (1×1 л), 5 % водним натрій гідрогенсульфітом (2×300 мл), насиченим водн. натрій гідрогенкарбонатом (2×300 мл), насиченим водн. розсолом (1×300 мл) та сушили над натрій сульфатом. Засіб для висушування видаляли фільтруванням через прокладку гелю діоксиду силіцію, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало 64,3 г сирого метил 2-бromo-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату як червонувато-коричневої піни. Сирий продукт дали застосовувати без очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,50 (q, J=4,29 Гц, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,92-8,03 (m, 2 H) 7,79 (d, J=2,73 Гц, 1 H) 7,65 (d, J=2,73 Гц, 1 H) 7,41 (t, J=8,93 Гц, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 3,81-3,89 (m, 3 H) 3,45-3,53 (m, 3 H) 2,85 (d, J=4,59 Гц, 3 H) 2,04-2,16 (m, 1 H) 0,71-1,07 (m, 3 H) 0,40 (br. s., 1 H). PXMC(ESI): 649 (M+H+).

Етап 5: 6-(N-(4-Бromo-3-хлоро-5-(гідроксиметил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 54,3 г (84,0 ммол) сирого метил 2-бromo-3-хлоро-5-(N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)бензоату в 351 мл безводного ТГФ та 39 мл безводного MeOH охолоджували в льодяній бані з водою/розсолом до -5 °C (внутрішня температура). До перемішувального розчину додавали 125 мл (251 ммол) 2M LiBH₄/ТГФ через лійку при такій швидкості, щоб утримувати температуру нижче 5 °C. Додавання потребувало 35 хвилин. Потім баню з розсолом заміняли банею з льодом/водою та продовжували перемішування розчину. Ще через 1,5 годин за PXMC показано завершення реакції. Розчин гасили додаванням 200 мл насиченого водн. натрій гідроген карбонату, а потім – 400 мл води та 600 мл EtOAc. Суміш перемішували енергійно протягом 30 хвилин, а потім переносили до ділильної лійки. Потім фази відокремлювали, тверду речовину залишали у водній фазі з додатковими 200 мл води, суміш струшували, та фази знов відокремлювали. Водний розчин екстрагували EtOAc (2×200 мл). Комбіновані розчини EtOAc промивали 5 % водн. NaCl (1x), насиченим розсолом (1x), сушили над натрій сульфатом та концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало 54,5 г 6-(N-(4-бromo-3-хлоро-5-(гідроксиметил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду як оранжево-коричневої піни. Сирий матеріал брали до наступного етапу без очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,45-8,54 (m, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,98 (dd, J=8,93, 5,41 Гц, 2 H) 7,59 (d, J=2,73 Гц, 1 H) 7,54 (d, J=2,63 Гц, 1 H) 7,41 (t, J=8,88 Гц, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 5,64 (t, J=5,56 Гц, 1 H) 4,48 (d, J=5,56 Гц, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 2,84 (d, J=4,59 Гц, 3 H) 2,06-2,17 (m, 1 H) 0,75-1,06 (m, 3 H) 0,47 (br. s., 1 H). PXMC(ESI): 623 (M+H+).

Етап 6: 6-(N-(4-Бromo-3-хлоро-5-(метоксиметокси)метил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід

Розчин 50,0 г (80,0 ммол) сирого 6-(N-(4-бromo-3-хлоро-5-(гідроксиметил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду в 500 мл ТГФ обробляли 42,1 мл (241 ммол) DIEA, а потім – 15,3 мл (201 ммол) MOM-Cl, й отриманий розчин нагрівали до 50 °C з перемішуванням. Через

18 годин за РХМС показано завершення реакції. Розчин охолоджували до к.т. та розбавляли 600 мл EtOAc а потім – 600 мл води. Після енергійного перемішування протягом 10 хвилин суміш переносили до ділильної лійки, та фази відокремлювали. Водну фазу екстрагували одною додатковою порцією 200 мл EtOAc. Комбіновані розчини EtOAc промивали водним розчином 5 % лимонної кислоти та 5 % NaCl (3×300 мл), насиченим водн. натрій гідрогенкарбонатом (2×300 мл), насиченим розсолон (1×300 мл) та сушили над натрій сульфатом. Засіб для висушування видаляли фільтруванням, та фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало оранжево-коричневу піну. Цей матеріал розчиняли в 250 мл EtOAc, та розчин нагрівали при дефлегмації з перемішуванням. До розчину додавали 375 мл гексану протягом 5 хвилин, утримуючи температуру дефлегмації. Потім розчину дозволяли охолоджуватися до к.т. з перемішуванням, протягом цього часу кристалізовано світле жовто-коричнєве тверде. Через 2 години розчин охолоджували в бані лід/вода та перемішували протягом додаткових 2 годин. Тверду речовину збирали фільтруванням у лійці з фритованим середовищем. Фільтрувальний корж промивали 250 мл холодного 3:2 гексану/EtOAc, сушили відсмоктувальним фільтруванням протягом 30 хвилин, та потім сушили у вакуумі, що дало 36,4 г 6-(N-(4-бromo-3-хлоро-5-((метоксиметокси)метил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду як світлої рудувато-коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 8,49 (q, J=4,30 Гц, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,93-8,00 (m, 2 H) 7,62 (d, J=2,74 Гц, 1 H) 7,52 (d, J=2,74 Гц, 1 H) 7,40 (t, J=8,94 Гц, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 4,68 (s, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 2,83 (d, J=4,59 Гц, 3 H) 2,06-2,19 (m, 1 H) 0,74-1,05 (m, 3 H) 0,44 (br. s., 1 H).
Етап 7: 6-(N-(7-Хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксамід
Через суміш 46,4 г (69,7 ммол) 6-(N-(4-бromo-3-хлоро-5-((метоксиметокси)метил)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду, 44,2 г біс(пінаколато)дибору (174 ммол), 27,4 г (279 ммол) калій ацетату та 2,10 г (3,48 ммол) Pd(dppb)Cl₂ у 350 мл 1,4-діоксану барботували азот протягом 15 хвилин, та потім суміш нагрівали до 108 °C під азотом. Через 22 години за РХМС показано повну конверсію вихідного матеріалу до суміші 84:16 бажаного продукту/побічного продукту (заміщення броміду гідрогеном). Суміш охолоджували до к.т., комбінували з сировою реакційною сумішшю від 1 г маси експериментальної реакції та розбавляли 500 мл EtOAc. Суміш фільтрували через прокладку гелю діоксиду силіцію для видалення твердих, та фільтрат концентрували при зниженому тиску, що дало 93,1 г 6-(N-(3-хлоро-5-((метоксиметокси)метил)-4-(4,4,5,5-тетрааметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду як світлої рудувато-коричневої твердої речовини. РХМС(ESI): 713 (M+H⁺). Цей матеріал розчиняли в 524 мл 5:1 ТГФ/MeOH, та розчин обробляли 440 мл 1N водн. HCl. Швидко випадало жовто-коричнєве тверде. Суміш нагрівали до 70 °C. Тверду речовину повільно розчиняли, отримуючи жовтий розчин. Через 18 годин за РХМС показано завершення реакції. Розчин охолоджували, приблизно, до 40 °C та заливали у швидко перемішувану суміш 1 л води та 1 л МТБЕ. До суміші додавали 440 мл 1N водн. NaOH. Потім рН регулювали 12-13 додаваннями 3N водн. NaOH. Суміш переносили до ділильної лійки та фази відокремлювали. Аналізом двох фаз ТШРХ та РХМС показано майже повне відокремлення бажаного продукту від побічного продукту. Водну фазу промивали МТБЕ (3×250 мл) і потім обробляли концентрованою HCl, приблизно, до рН2. Отриманий мутний розчин екстрагували EtOAc (4×500 мл). Комбіновані EtOAc-екстракти промивали 5 % водн. розсолон (1x), насиченим водн. розсолон (1x) та сушили над натрій сульфатом. Засіб для висушування видаляли фільтруванням через прокладку целіту, що дало світлий жовтий фільтрат. Фільтрат концентрували до сухого стану при зниженому тиску, що дало 39,0 г рудувато-коричневої піни. Цей матеріал розчиняли в 400 мл MeCN. Отриманий розчин перемішували при повільному додаванні 800 мл 0,1N водн. HCl через лійку протягом періоду 40 хвилин. Раніше розчин для додавання засівали малою кількістю раніше отриманого кристалічного 6-(N-(7-хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду, який збуджував енергійну кристалізацію. Суспензію перемішували протягом ночі при к.т. Тверду речовину збирали вакуумним фільтруванням, промиваючи 2:1 MeCN/водою. Матеріал сушили присмоктанням повітря протягом 1 години та потім сушили до постійної маси у вакуумі, що дало 28,8 г (71 %) 6-(N-(7-хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду як не зовсім білого порошку. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 9,18 (s, 1 H) 8,50 (q, J=4,42 Гц, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,93-8,02 (m, 2 H) 7,37-7,46 (m, 3 H) 7,28

(d, J=1,56 Гц, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 2,85 (d, J=4,59 Гц, 3 H) 2,02-2,14 (m, 1 H) 0,92-1,04 (m, 1 H) 0,82 (br. s., 2 H) 0,49 (br. s., 1 H). PXMC(ESI): 569 (M+H+).

Приклад 32: Фармацевтична композиція

Компонент	Кількість (мг/таблетка)
Сполука прикладу 15, дисперсія, висушена розпилюванням	14,00
Мікрокристалічна целюлоза (~100 мкм)	5,50
Мікрокристалічна целюлоза (~20 мкм)	4,31
Натрій кроскармелоза	0,752
Колоїдний силікон діоксид	0,25
Магній стеарат	0,188
Загальна маса таблетки (мг/таблетка)	25,0

5

Розчин 4-((N-(5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-3-(метилкарбамоіл)бензофуран-6-іл)метилсульфонамідо)метил)-2-флуорофенілборної кислоти та гіпромелоза-ацетат сукцинату можна отримувати в ацетоні для висушування розпилюванням. Розчин можна сушити розпилюванням, та потім отриманий порошок можна сушити. Це може постачати аморфну висушену розпилюванням дисперсію. Дисперсію, висушену розпилюванням потім можна змішувати з мікрокристалічною целюлозою (~20 мкм розмір частки). Потім можна додавати та змішувати натрій кроскармелозу, колоїдний силікон діоксид та мікрокристалічну целюлозу (~100 мкм розмір частки). Потім можна додавати та далі змішувати магній стеарат. Потім суміш можна просувати в таблетки.

10

15

Приклад 33: Фармацевтична композиція

Компонент	Кількість (мг/таблетка)
Сполука прикладу 15, дисперсія, висушена розпилюванням	420
Мікрокристалічна целюлоза (~100 мкм)	165
Мікрокристалічна целюлоза (~20 мкм)	129,3
Натрій кроскармелоза	22,56
Колоїдний силікон діоксид	7,5
Магній стеарат	5,64
Загальна маса таблетки (мг/таблетка)	750

Таблетку можна отримувати згідно із процедурою прикладу 32, застосовуючи кількості з указаної вище таблиці.

20

Приклад 34: Фармацевтична композиція

Компонент	Кількість (мг/таблетка)
Сполука прикладу 15, дисперсія, висушена розпилюванням	420
Рибавірин	400
Мікрокристалічна целюлоза (~100 мкм)	165
Мікрокристалічна целюлоза (~20 мкм)	129,3
Натрій кроскармелоза	22,56
Колоїдний силікон діоксид	7,5
Магній стеарат	5,64
Загальна маса таблетки (мг/таблетка)	1150

Таблетку, яка, крім того, містить рибавірин, можна отримувати згідно із процедурою прикладу 32, застосовуючи кількості з указаної вище таблиці.

25

Приклад 35: Фармацевтична композиція

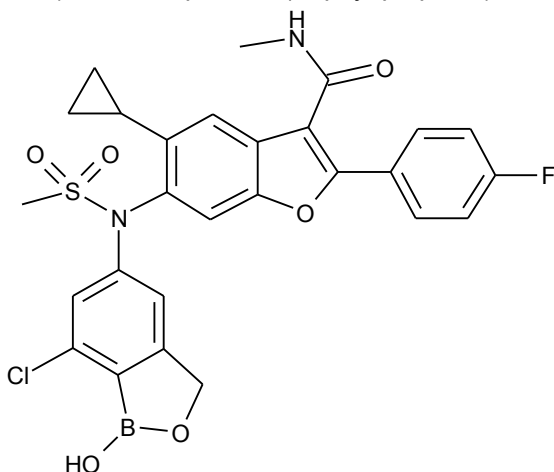
Компонент	Кількість (мг/таблетка)
Сполука прикладу 15, дисперсія, висушена розпилюванням	420
Нітоनावір	100
Мікрокристалічна целюлоза (~100 мкм)	165
Мікрокристалічна целюлоза (~20 мкм)	129,3
Натрій кроскармелоза	22,56
Колоїдний силікон діоксид	7,5
Магній стеарат	5,64
Загальна маса таблетки (мг/таблетка)	850

Таблетку, яка, крім того, містить нітоनावір, можна отримувати згідно із процедурою прикладу 32, застосовуючи кількості з указаної вище таблиці.

5

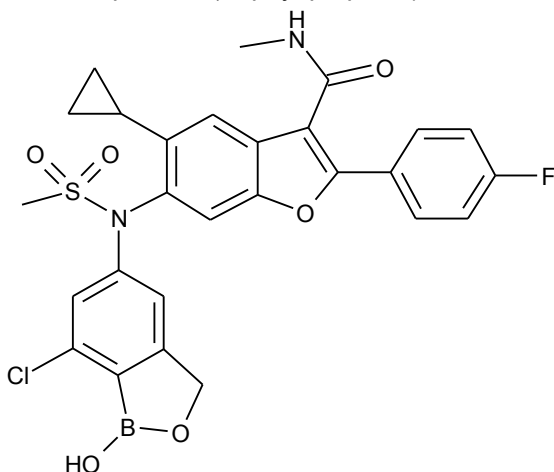
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука 6-(N-(7-хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду формули



10

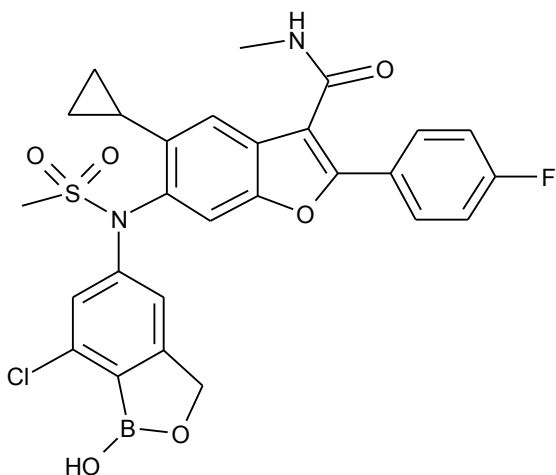
2. Сполука 6-(N-(7-хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду формули



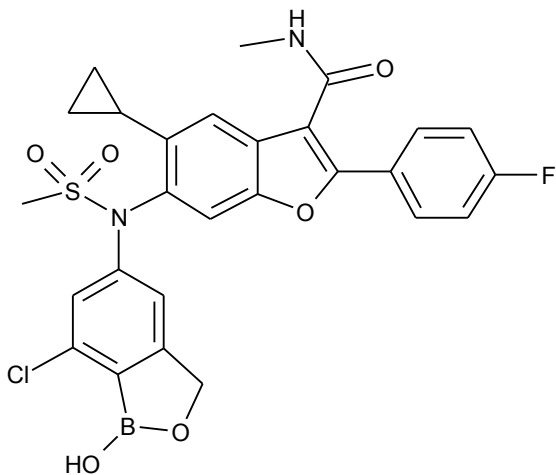
або її фармацевтично прийнятна сіль.

15

3. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки 6-(N-(7-хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду формули



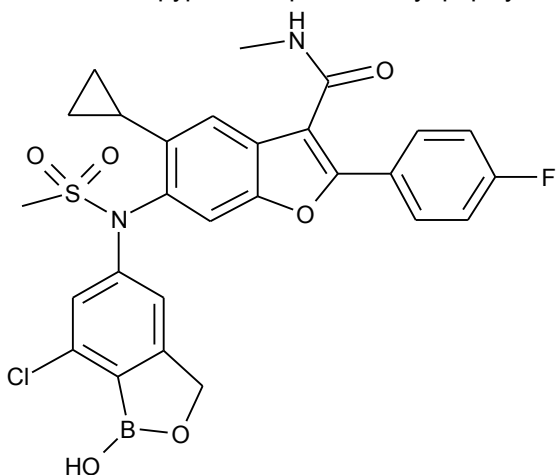
4. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку 6-(N-(7-хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду формули



5

разом з щонайменше одним фармацевтично прийнятним наповнювачем.

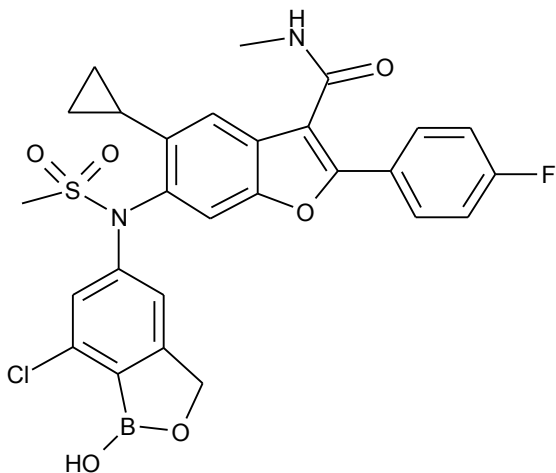
5. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку 6-(N-(7-хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду формули



10

або її фармацевтично прийнятну сіль разом з щонайменше одним фармацевтично прийнятним наповнювачем.

6. Фармацевтично прийятна сіль сполуки 6-(N-(7-хлоро-1-гідрокси-1,3-дигідробензо[с][1,2]оксаборол-5-іл)метилсульфонамідо)-5-циклопропіл-2-(4-флуорофеніл)-N-метилбензофуран-3-карбоксаміду формули



5 разом з щонайменше одним фармацевтично прийнятним наповнювачем.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601