

INHIBIDORES DEL FACTOR D DEL COMPLEMENTO PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. No. 62/913.021, presentada el 9 de octubre de 2019.

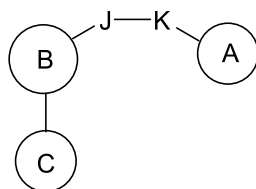
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El sistema del complemento es una rama de un sistema inmunológico del organismo que potencia la capacidad de los anticuerpos y las células fagocíticas para destruir y eliminar las partículas foráneas (por ejemplo, patógenos) del organismo. El sistema del complemento comprende un conjunto de proteínas plasmáticas que actúan en conjunto para atacar las formas extracelulares de patógenos e inducen una serie de respuestas inflamatorias para ayudar a combatir la infección. La activación del complemento puede producirse a través de diferentes vías de señalización. Por ejemplo, la activación del complemento puede producirse de manera espontánea en respuesta a determinados patógenos o por unión de anticuerpos a un patógeno. Cuando se activan las proteínas del complemento se inicia una cascada mediante la cual una proteína del complemento induce la activación de la siguiente proteína en la secuencia. La activación de un pequeño número de proteínas del complemento al inicio de la vía de señalización se amplifica en gan medida por cada reacción enzimática sucesiva, resultando en la rápida generación de una respuesta del complemento desproporcionadamente grande. (Marrides, S. *Pharmacological Reviews* 1998, Vol. 50, páginas 59-88). En los organismos sanos existen mecanismos reguladores para prevenir la activación descontrolada del complemento.

Cuando se activan, las proteínas del complemento pueden unirse a un patógeno, opsonizarlo para que sean devorados por los fagocitos que portan receptores para el complemento. Luego, fragmentos pequeños de algunas proteínas del complemento actúan como quimioattractantes para reclutar más fagocitos al sitio de activación del complemento, y también para activar a estos fagocitos. Luego, las proteínas del complemento crean huecos o poros en los organismos invasores, llevando a su destrucción. Si bien el complemento cumple un rol importante en la protección del cuerpo contra organismos foráneos, también puede destruir células y tejidos sanos. La activación inapropiada del complemento está involucrada en una larga lista de patologías (Morgan, B. *Eur J Clin Invest* 1994, Vol. 24, páginas 219-228) que afectan el sistema inmunológico, renal, cardiovascular, y neurológico. En consecuencia, existe una necesidad de desarrollar otros inhibidores del complemento, que tengan un potencial terapéutico en el tratamiento de numerosos trastornos.

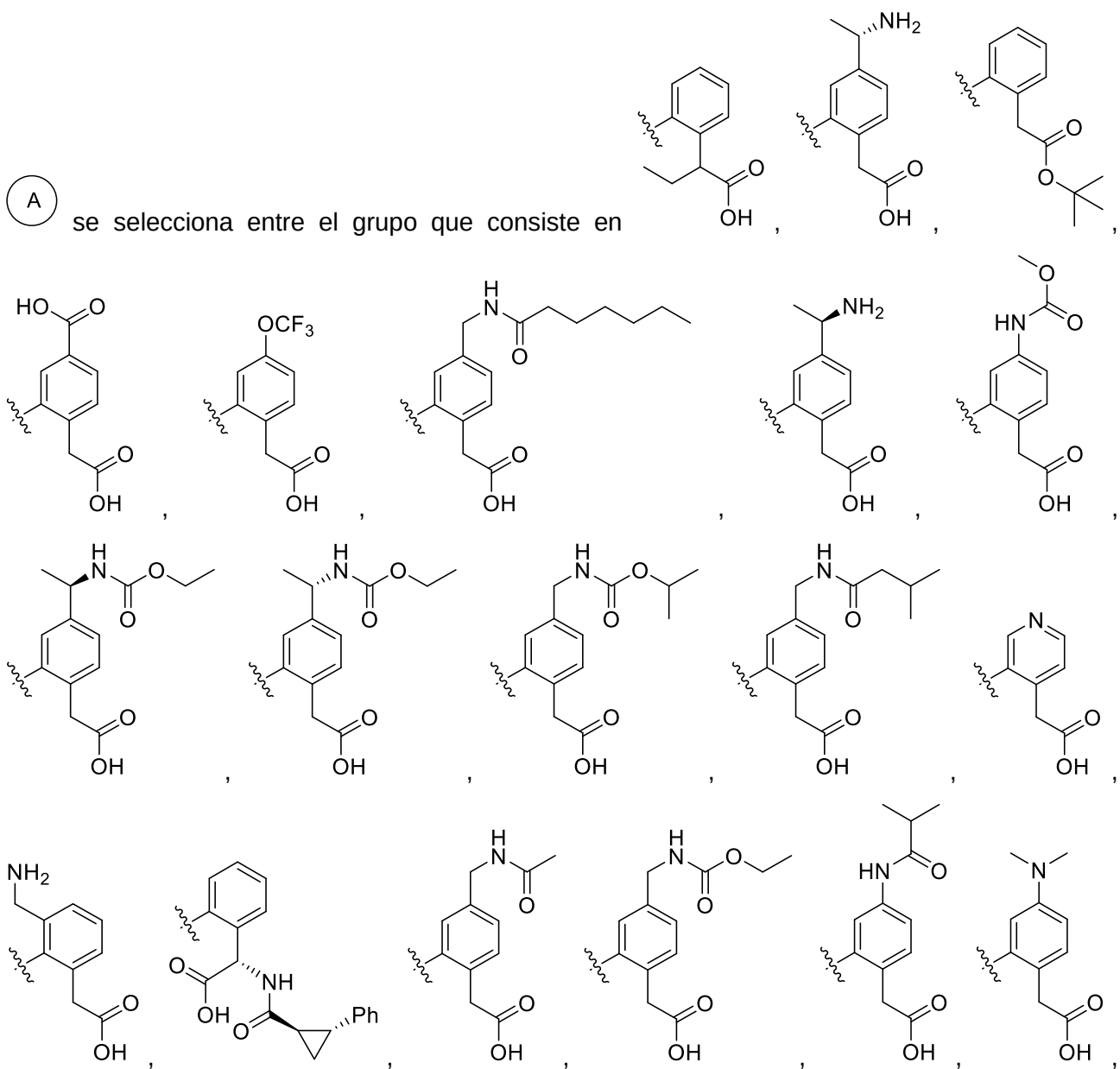
2
RESUMEN DE LA INVENCION

En algunos aspectos, la invención provee compuestos que tiene la estructura de fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:

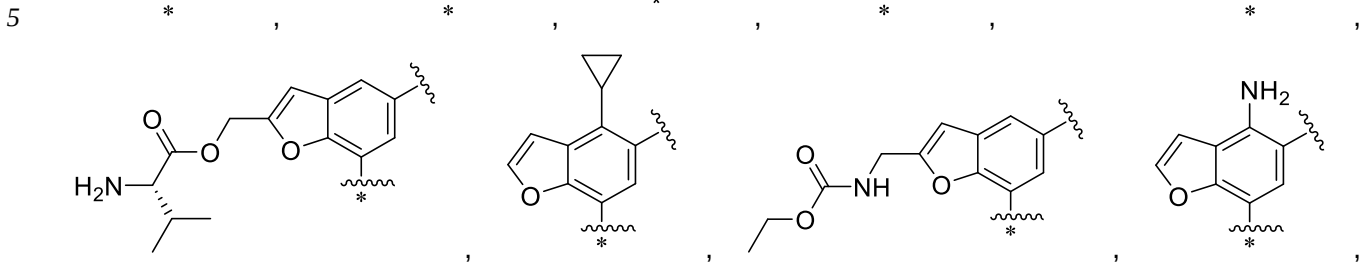
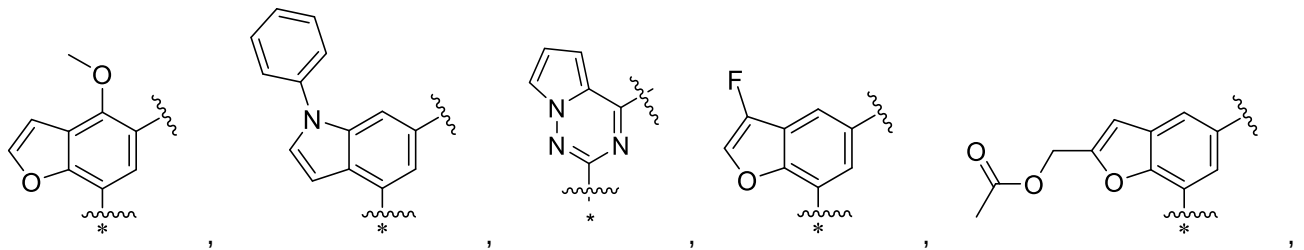
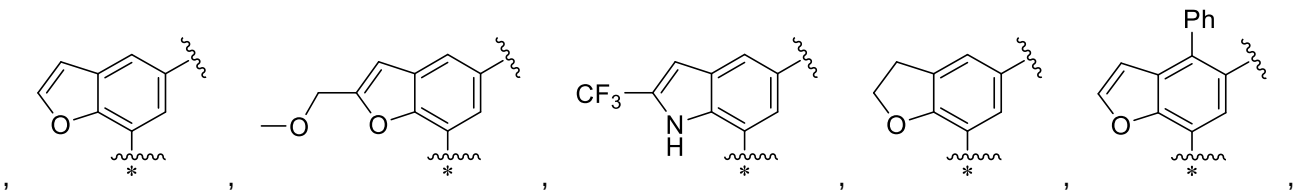
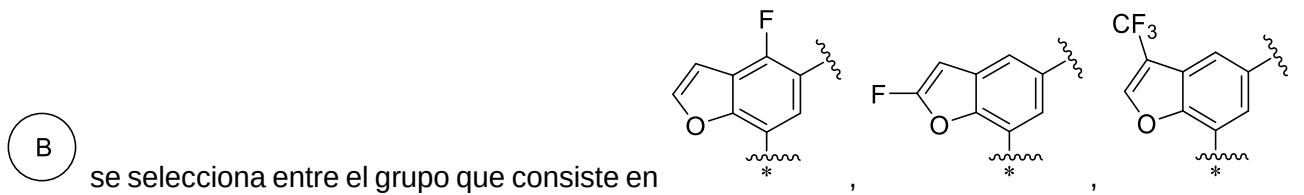
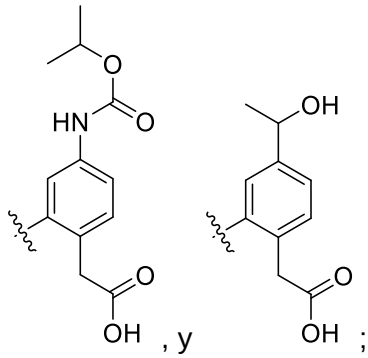
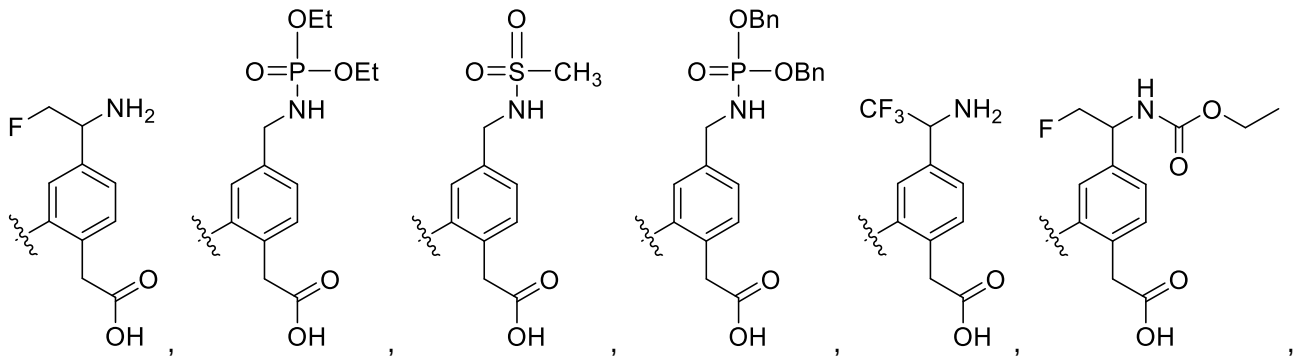


(I);

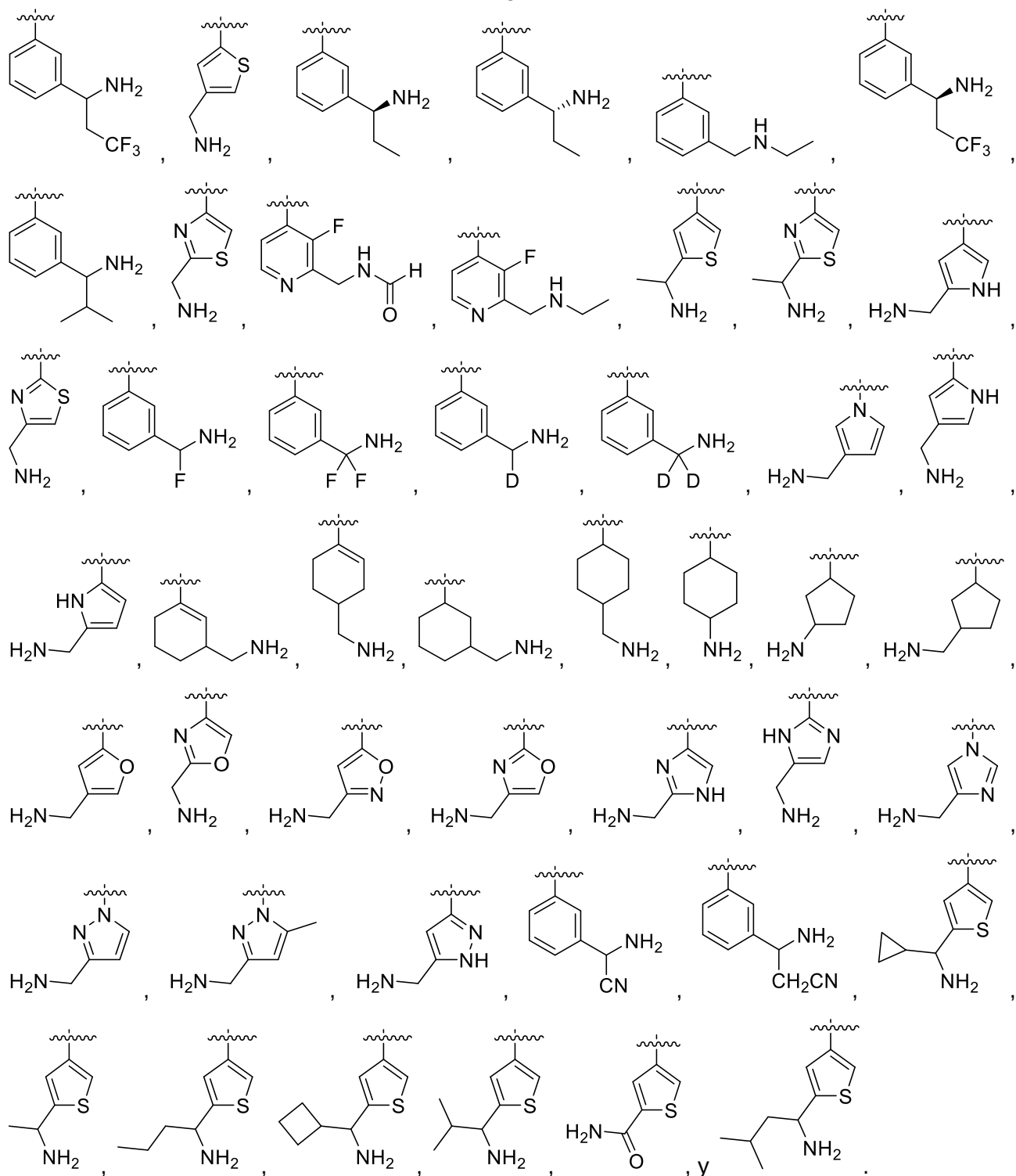
5 donde:



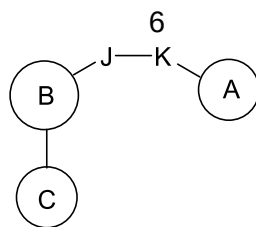
3



5



En otras formas de realización, la invención provee compuestos de fórmula (II), y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:

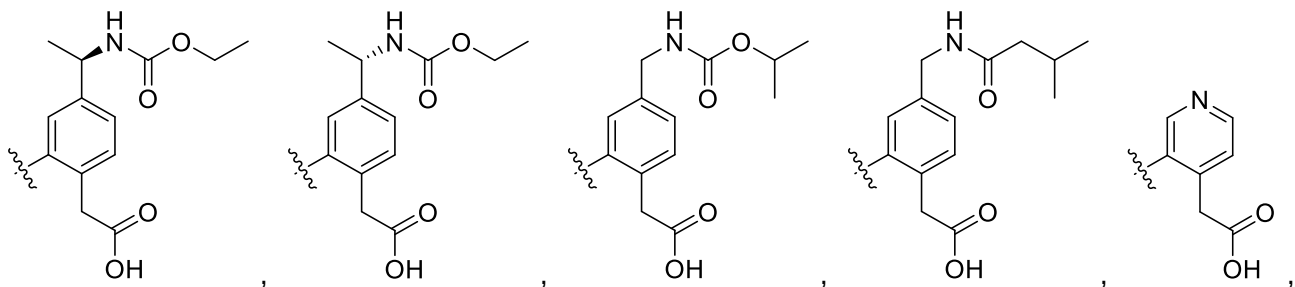
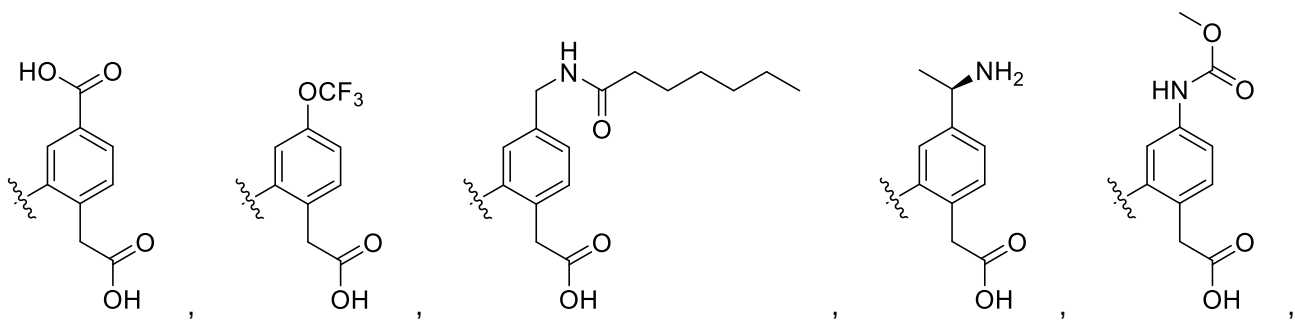
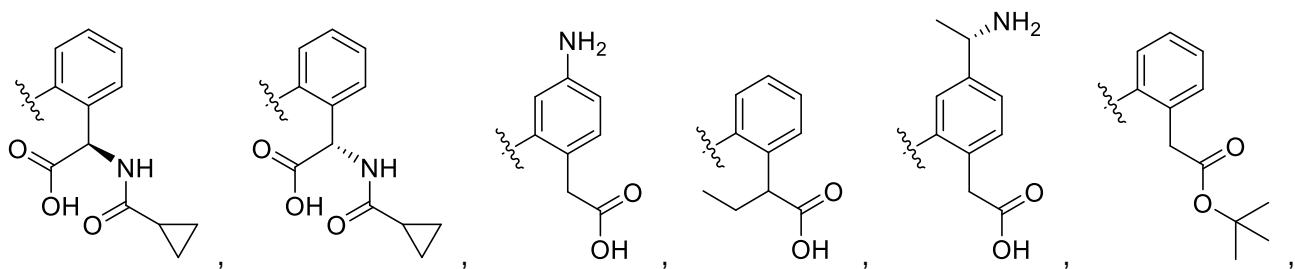
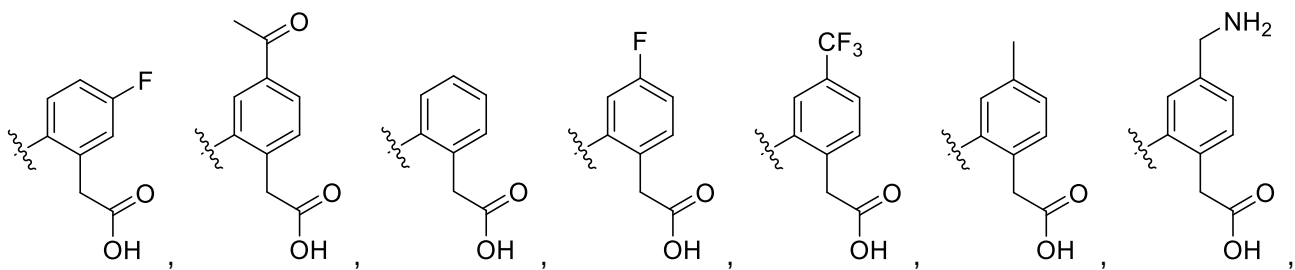
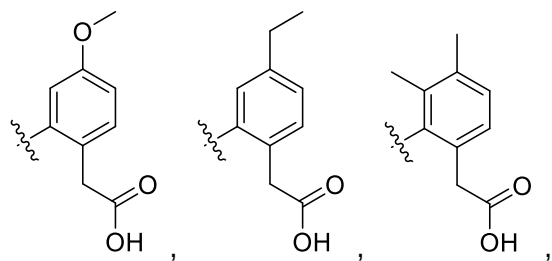


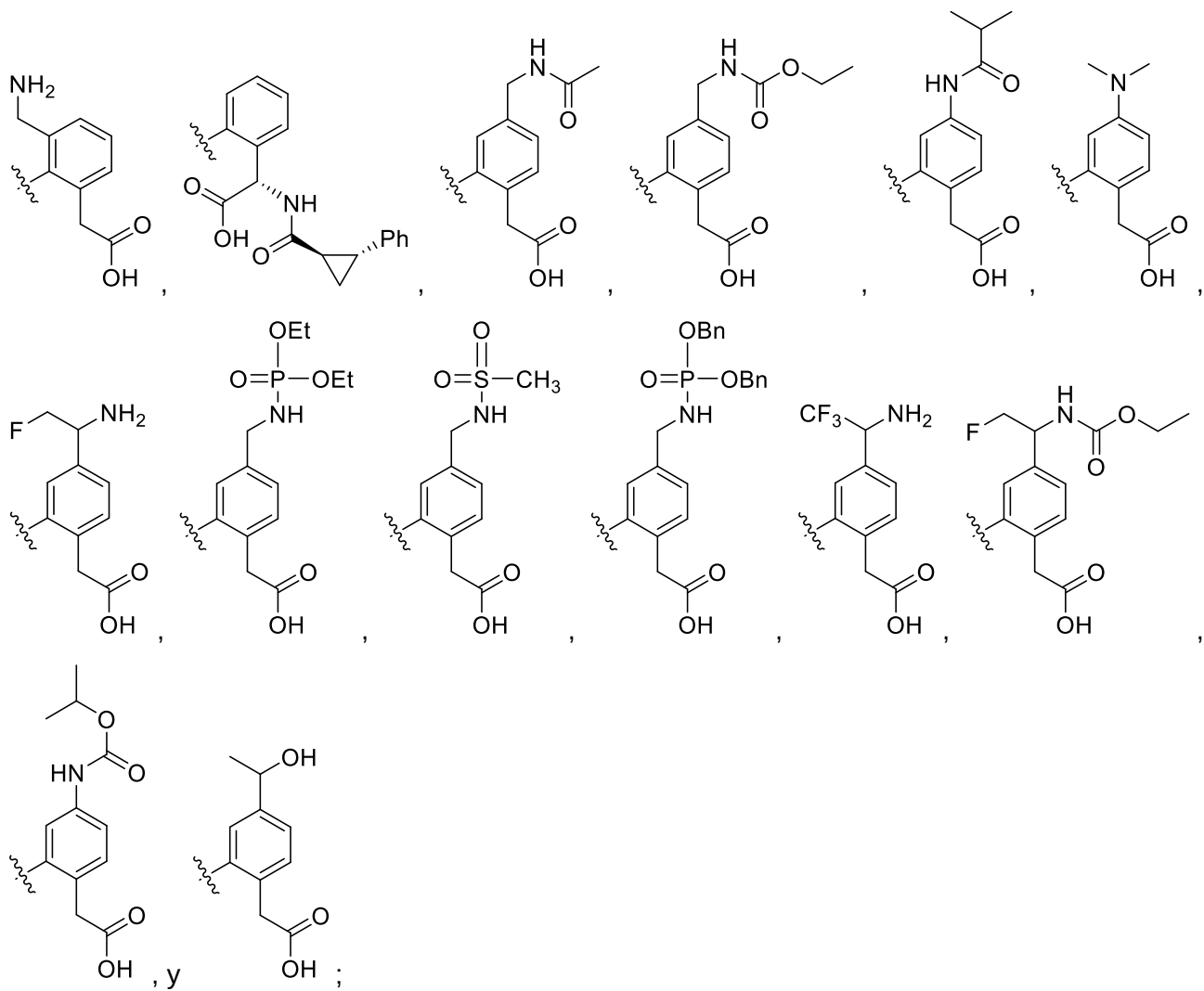
(II);

donde:

(A)

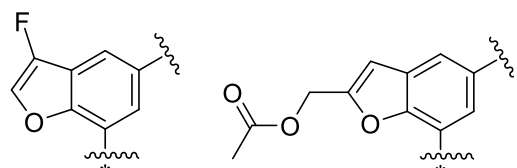
se selecciona entre el grupo que consiste en



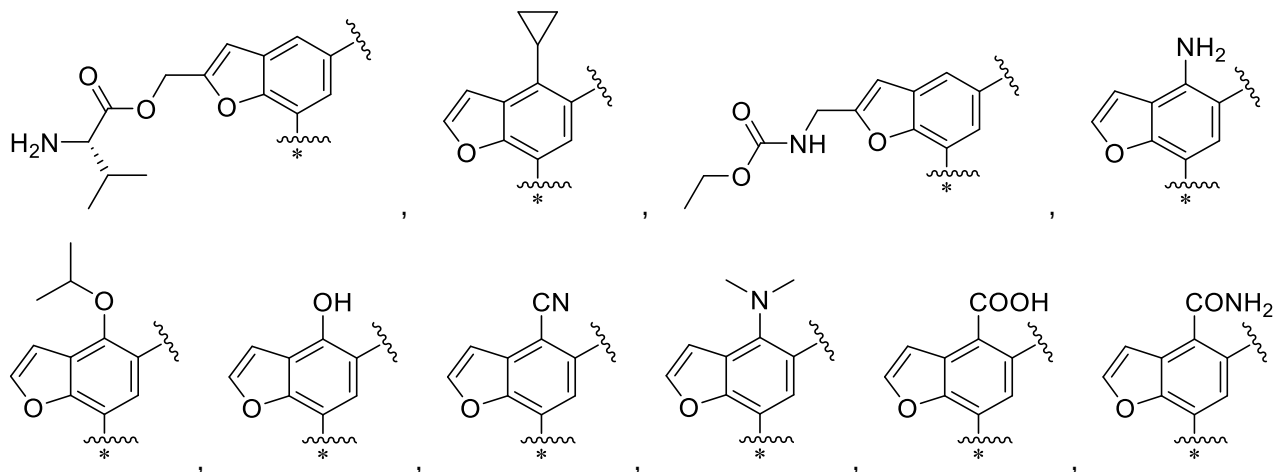


B

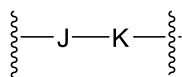
se selecciona entre el grupo que consiste en



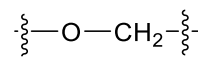
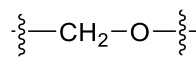
5



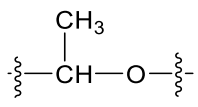
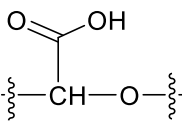
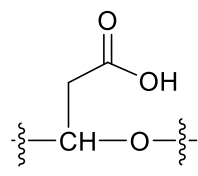
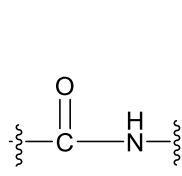
C ;



se selecciona entre el grupo que consiste en



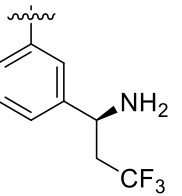
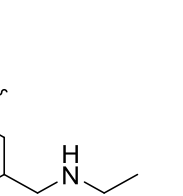
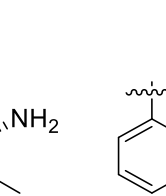
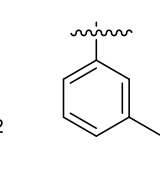
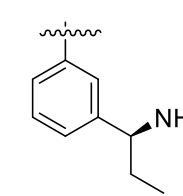
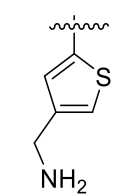
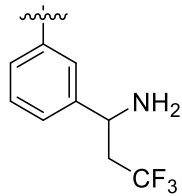
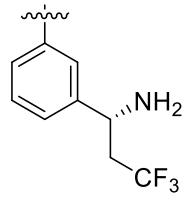
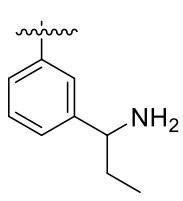
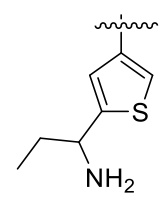
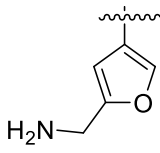
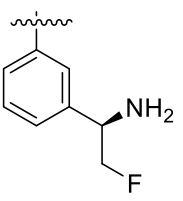
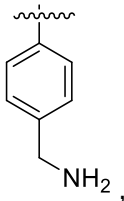
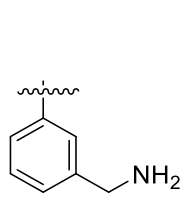
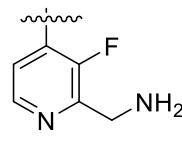
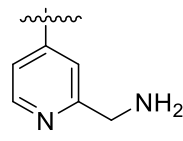
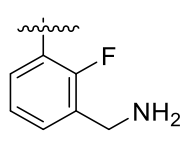
5

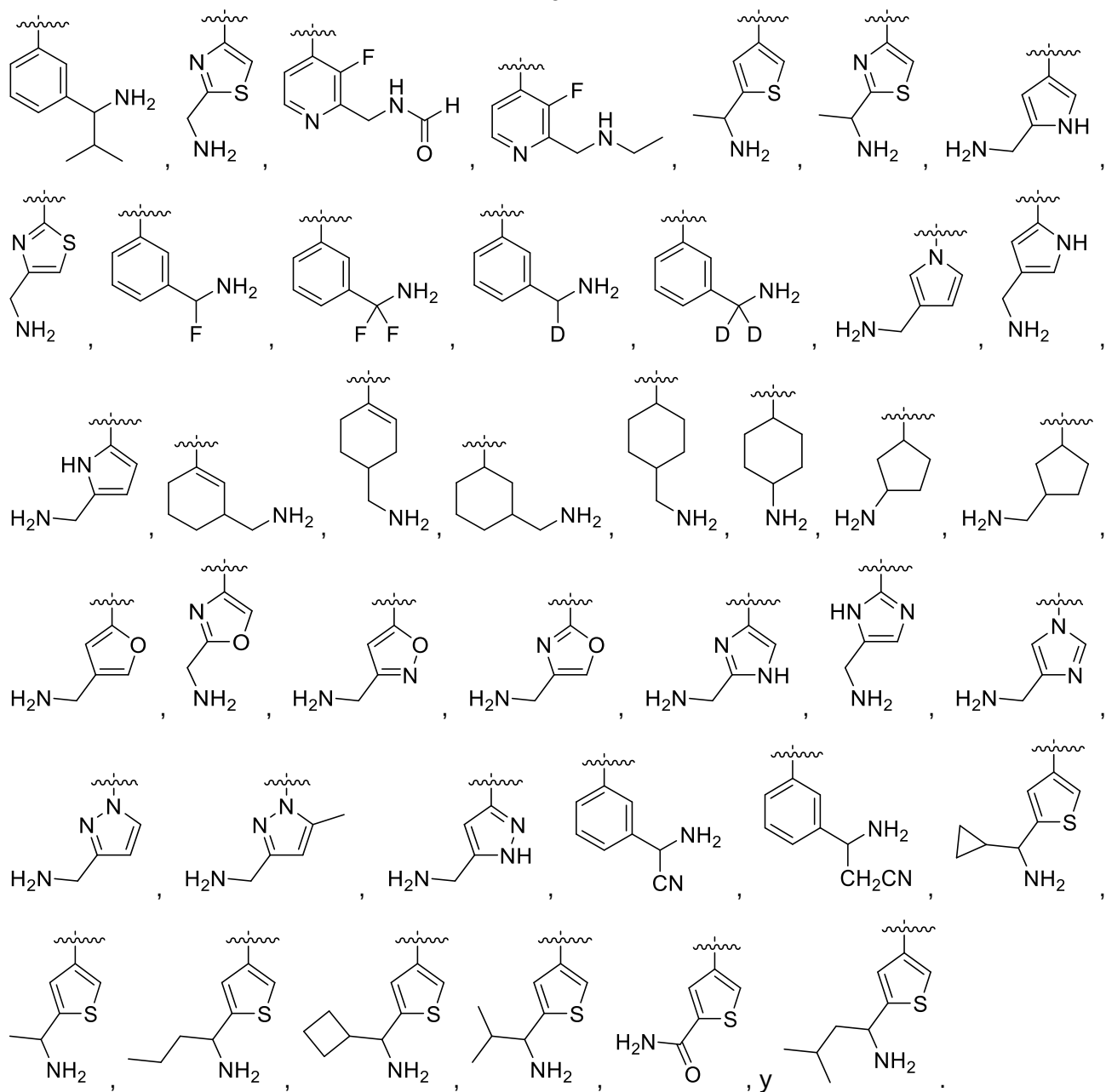


y

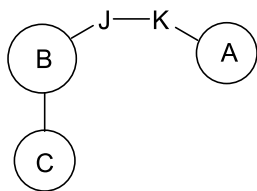
C

se selecciona entre el grupo que consiste en





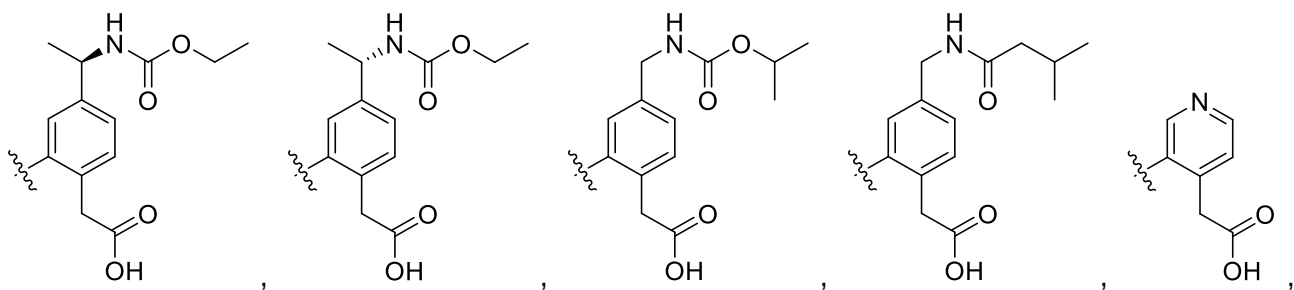
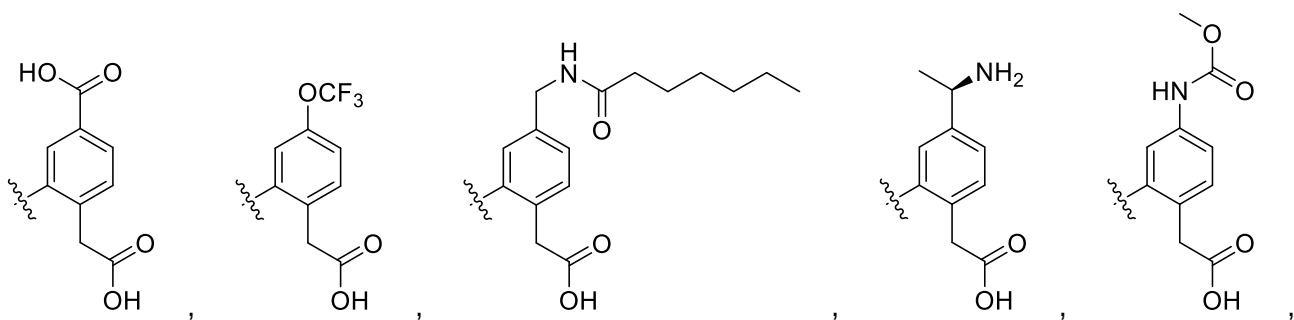
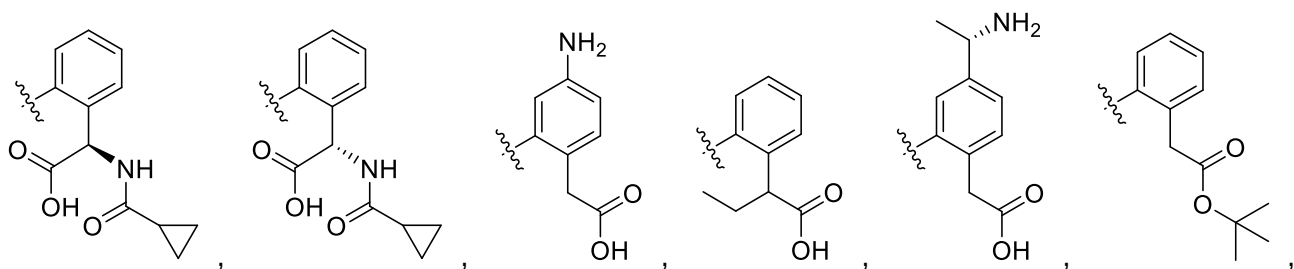
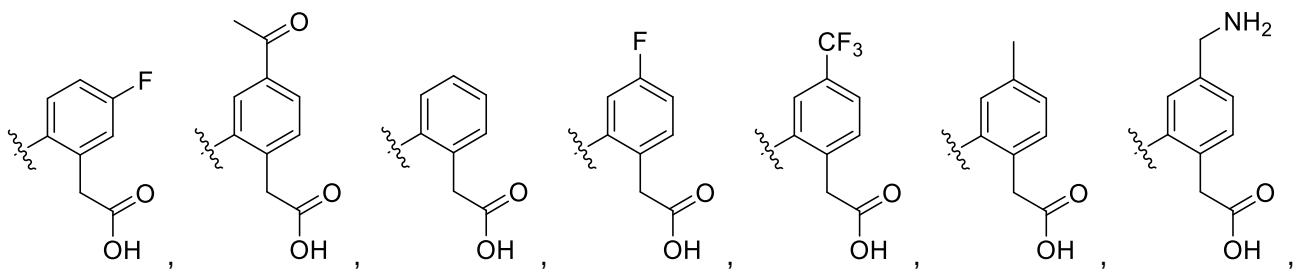
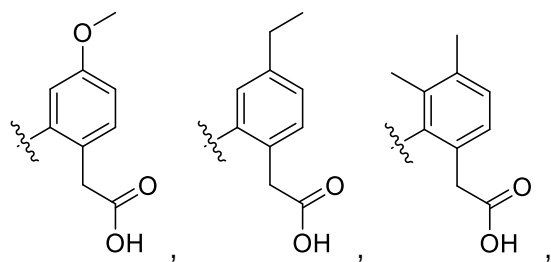
En otras formas de realización, la invención provee compuestos de fórmula (III), y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:

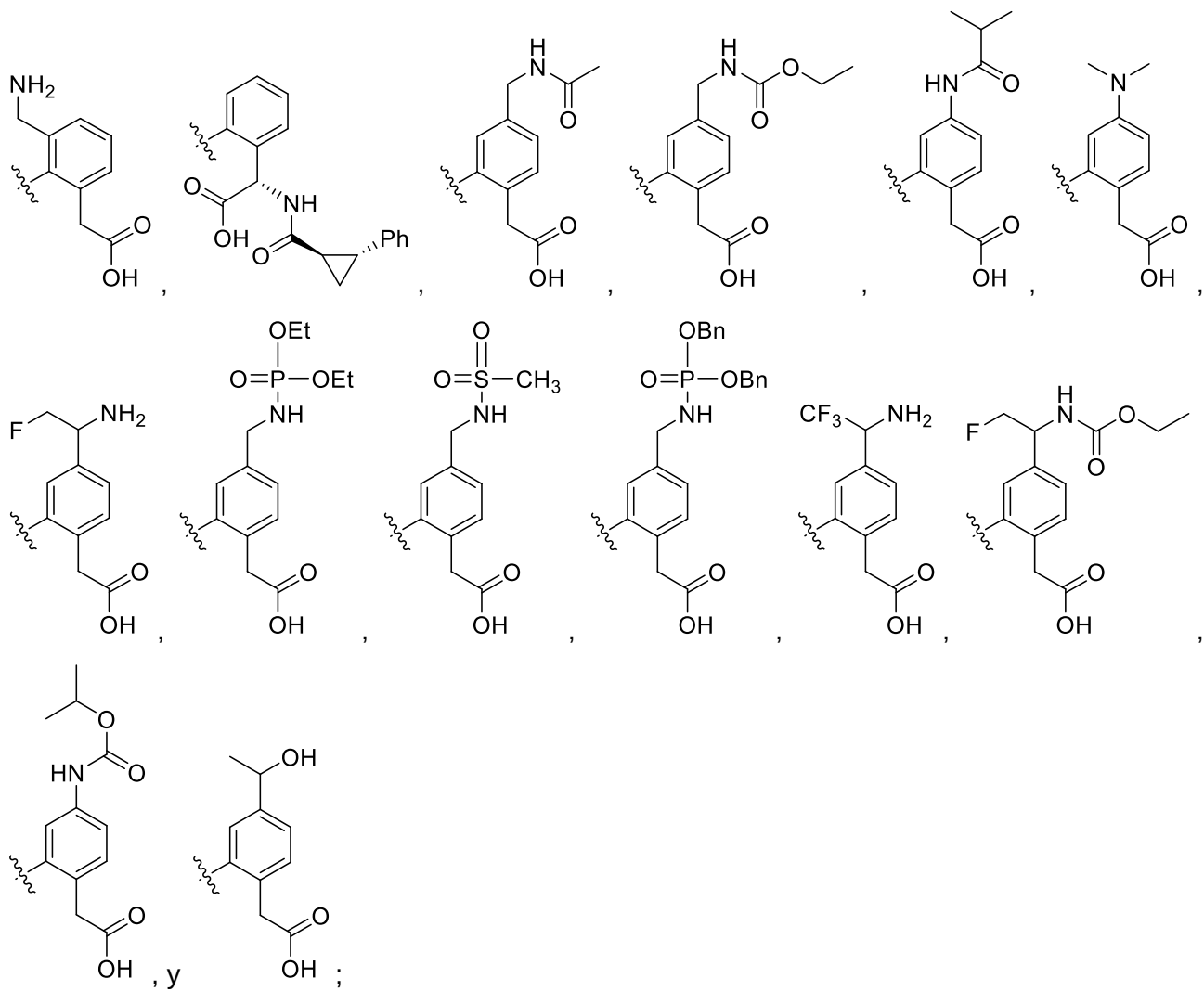


(III);

A

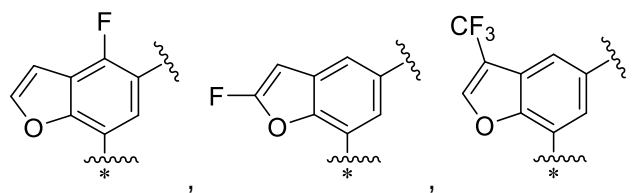
se selecciona entre el grupo que consiste en



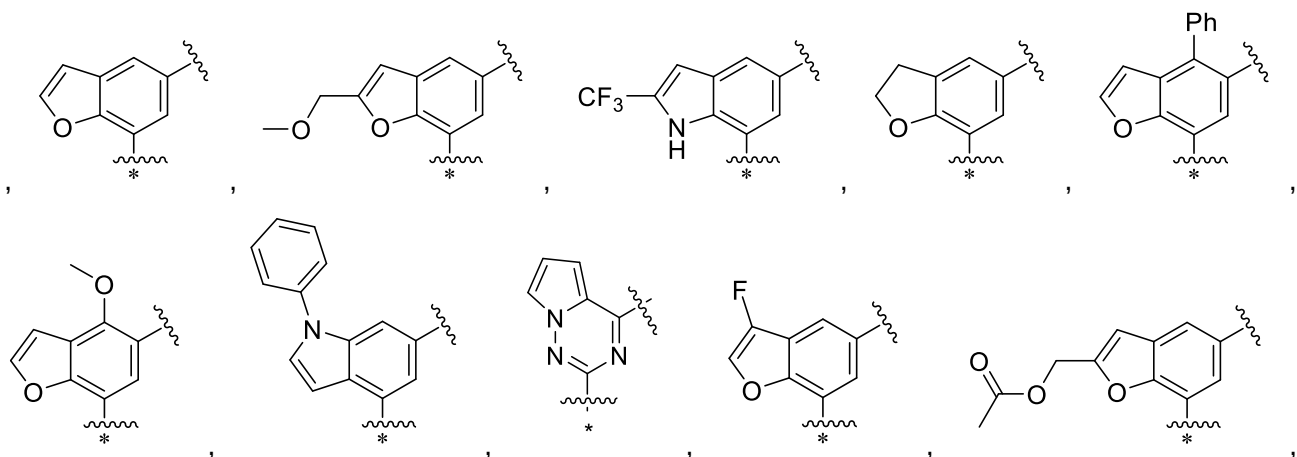


B

se selecciona entre el grupo que consiste en

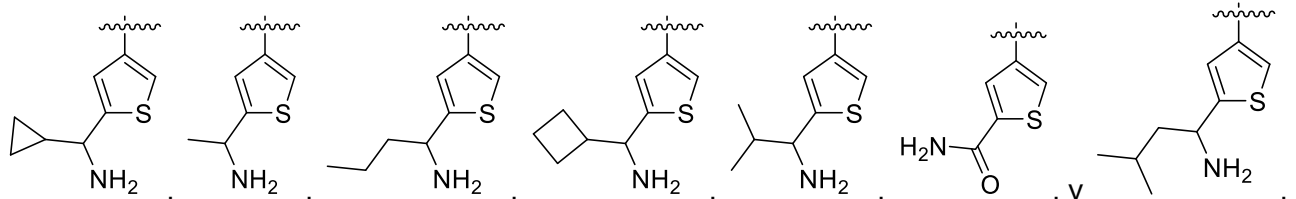
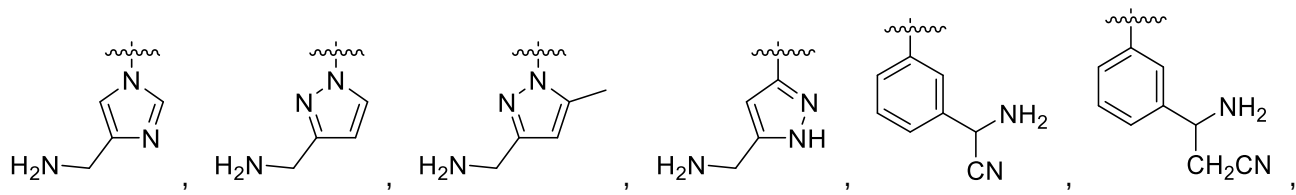
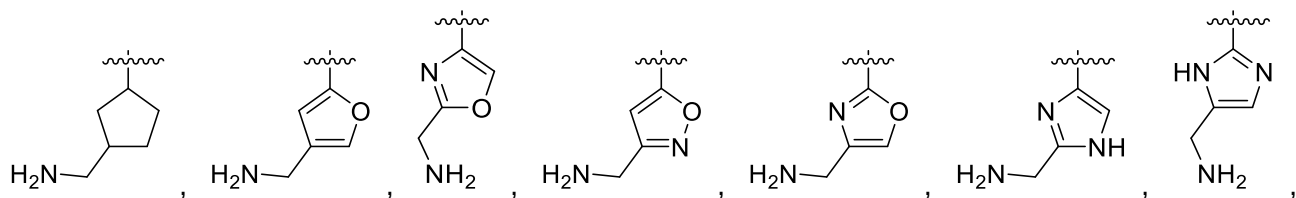
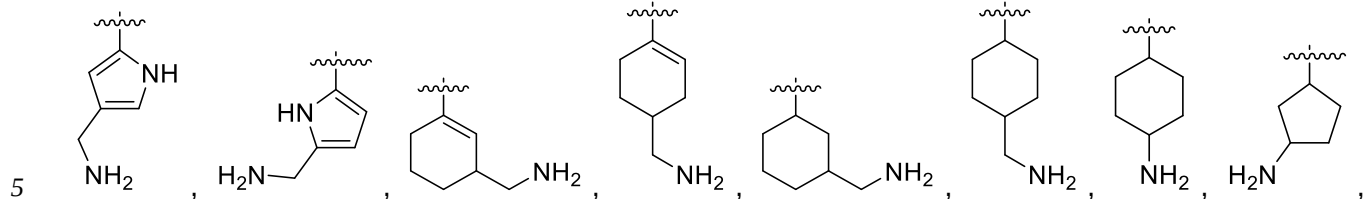
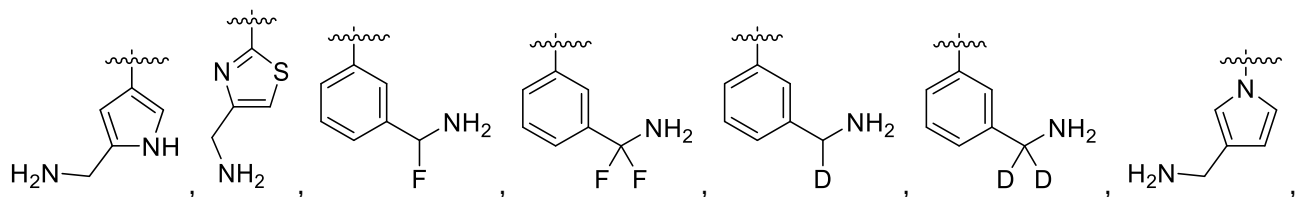
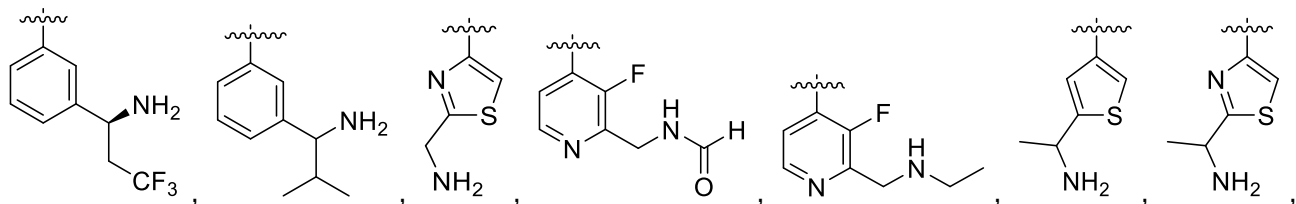
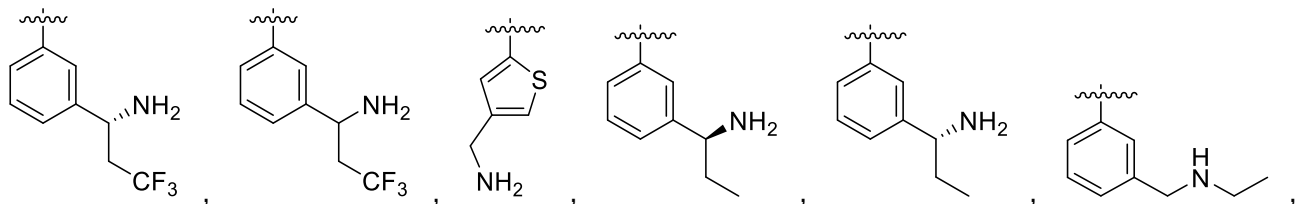
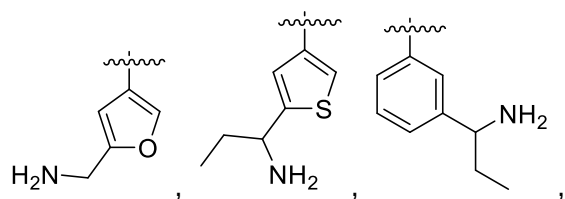


5

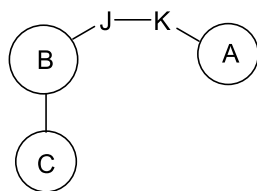


C

se selecciona entre el grupo que consiste en



En otras formas de realización, la invención provee compuestos de fórmula (IV), y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:



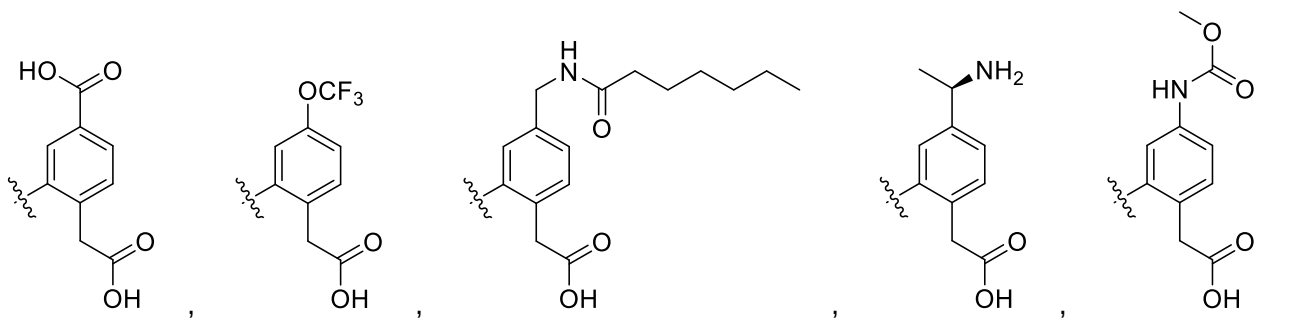
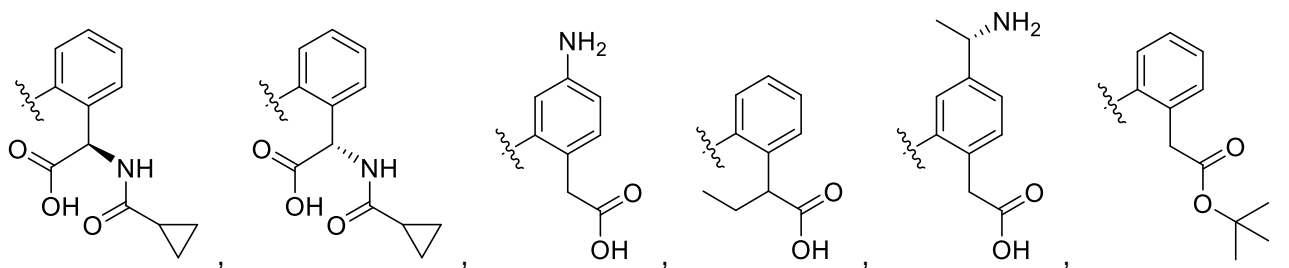
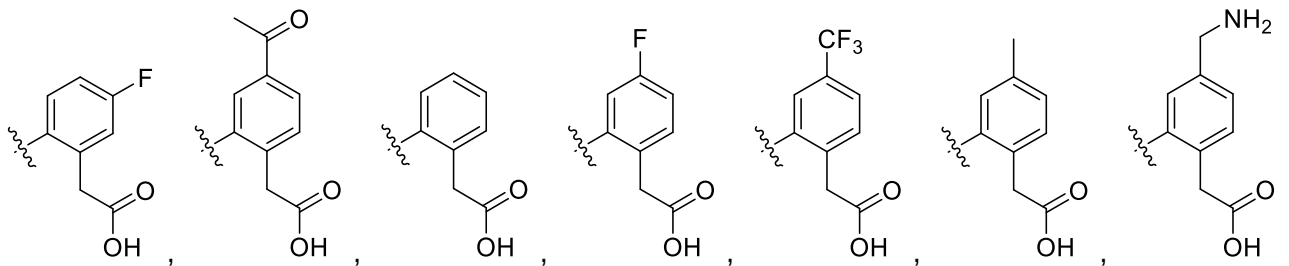
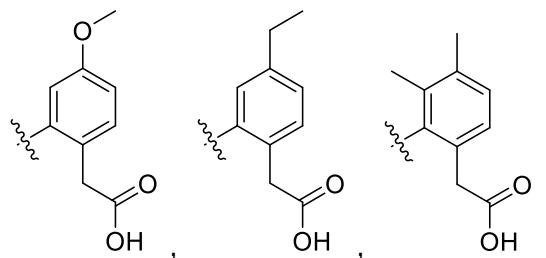
(IV);

donde:

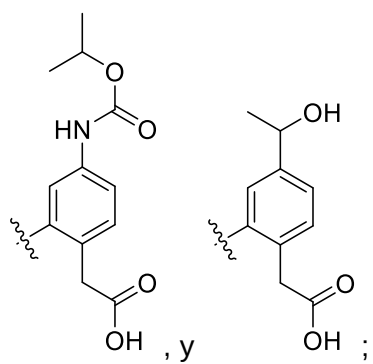
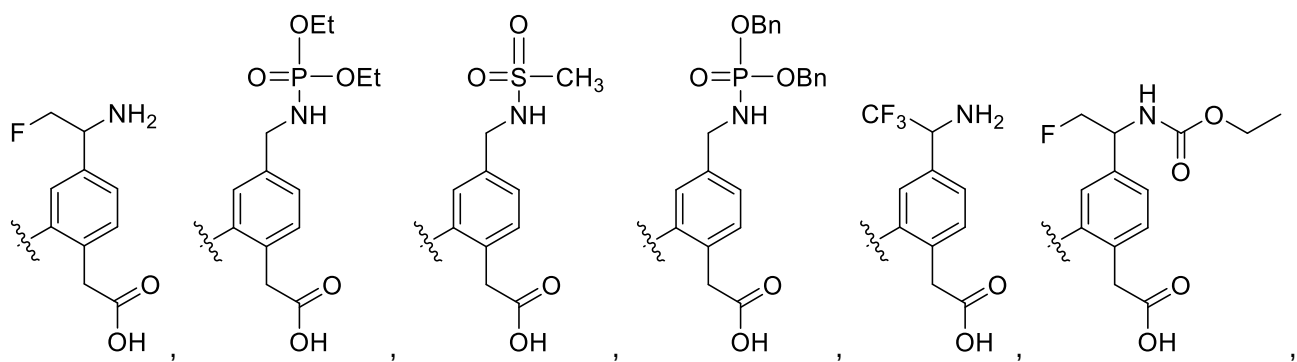
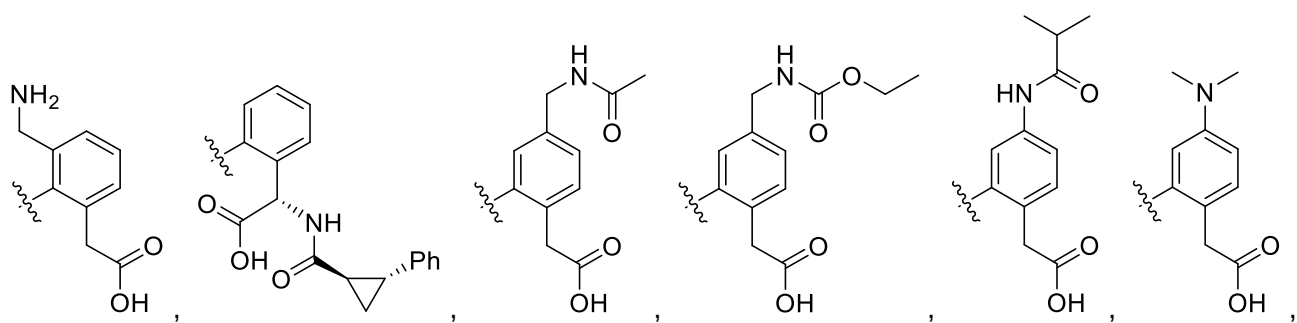
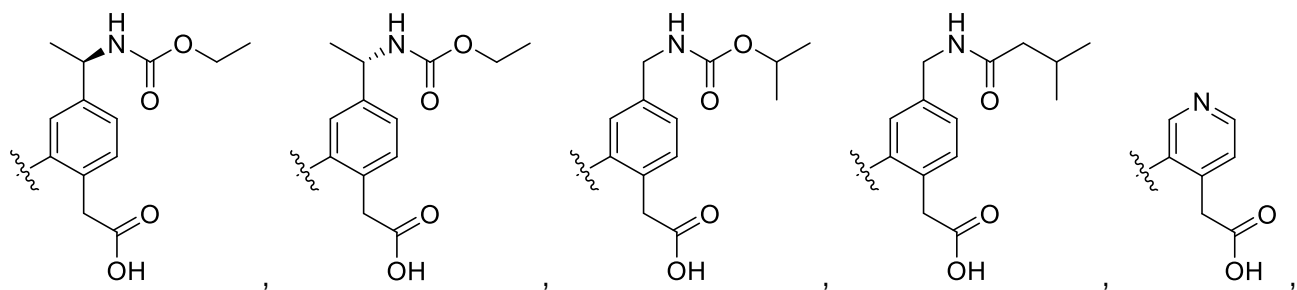
5



se selecciona entre el grupo que consiste en

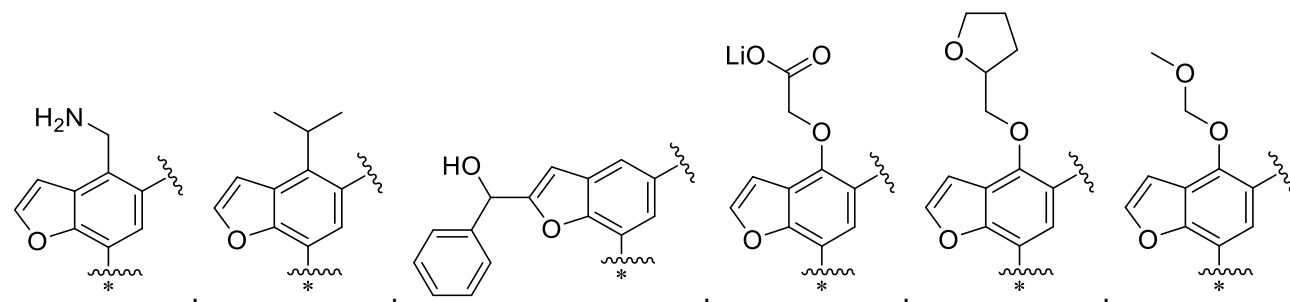
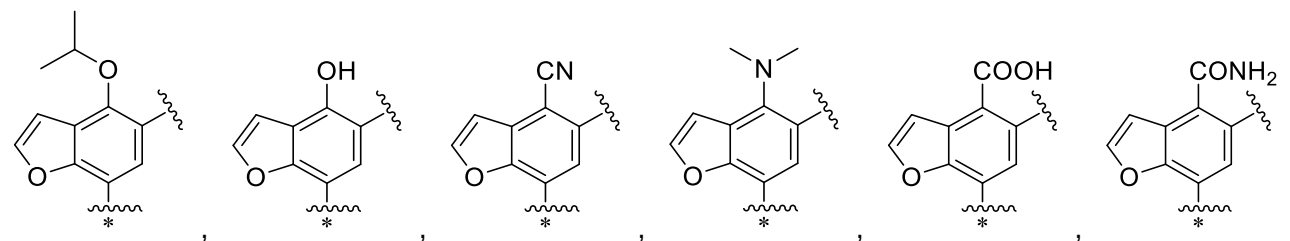
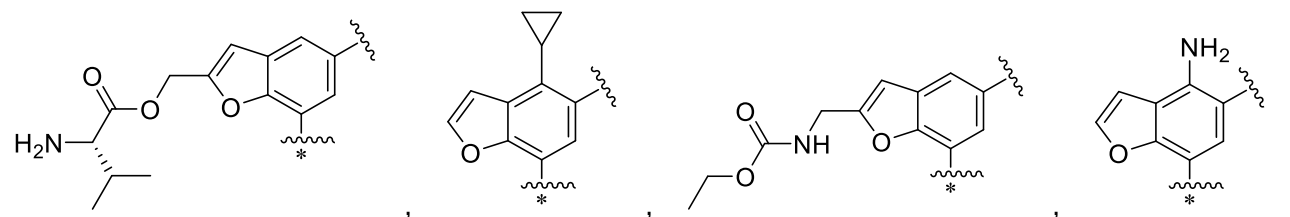
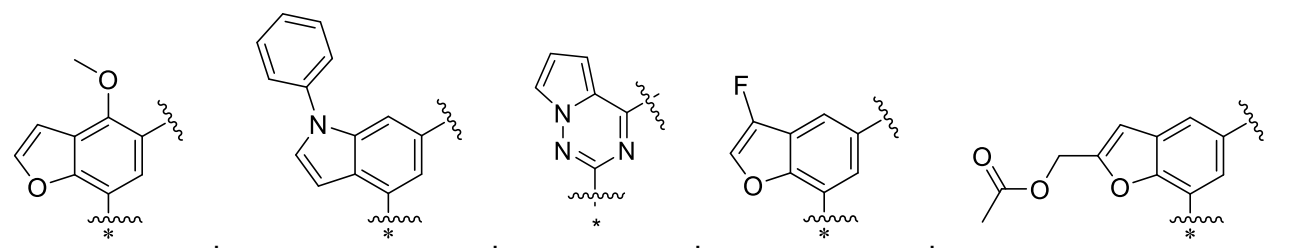
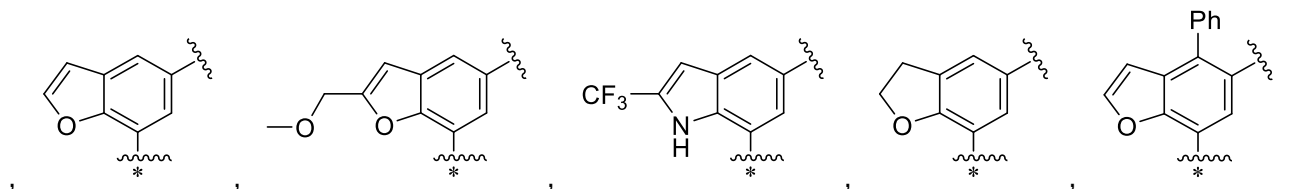
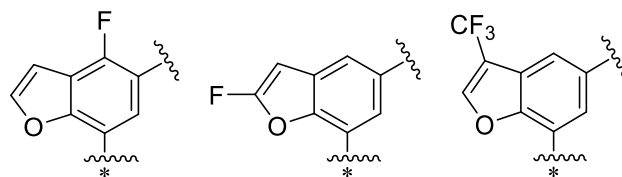


15



B

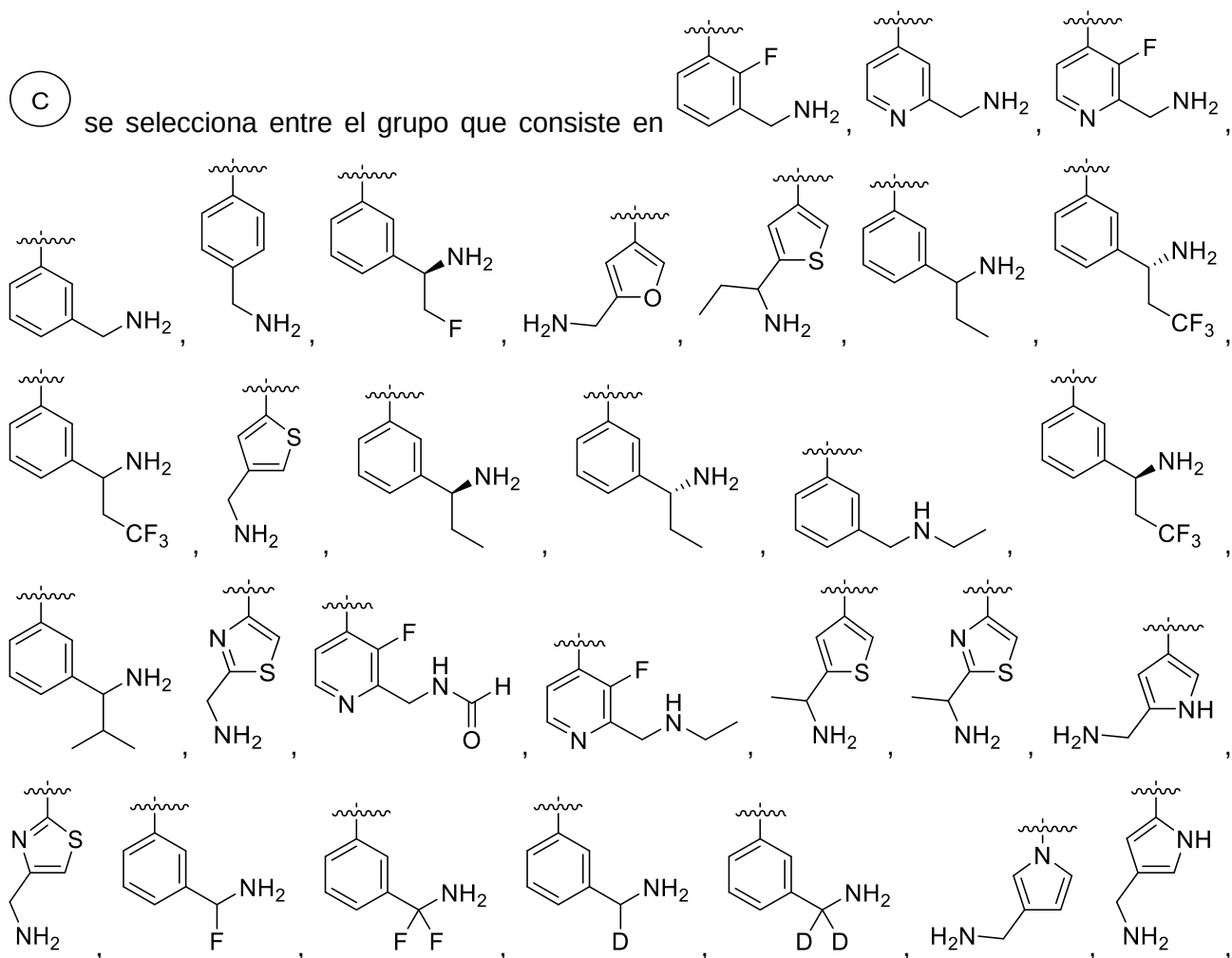
se selecciona entre el grupo que consiste en

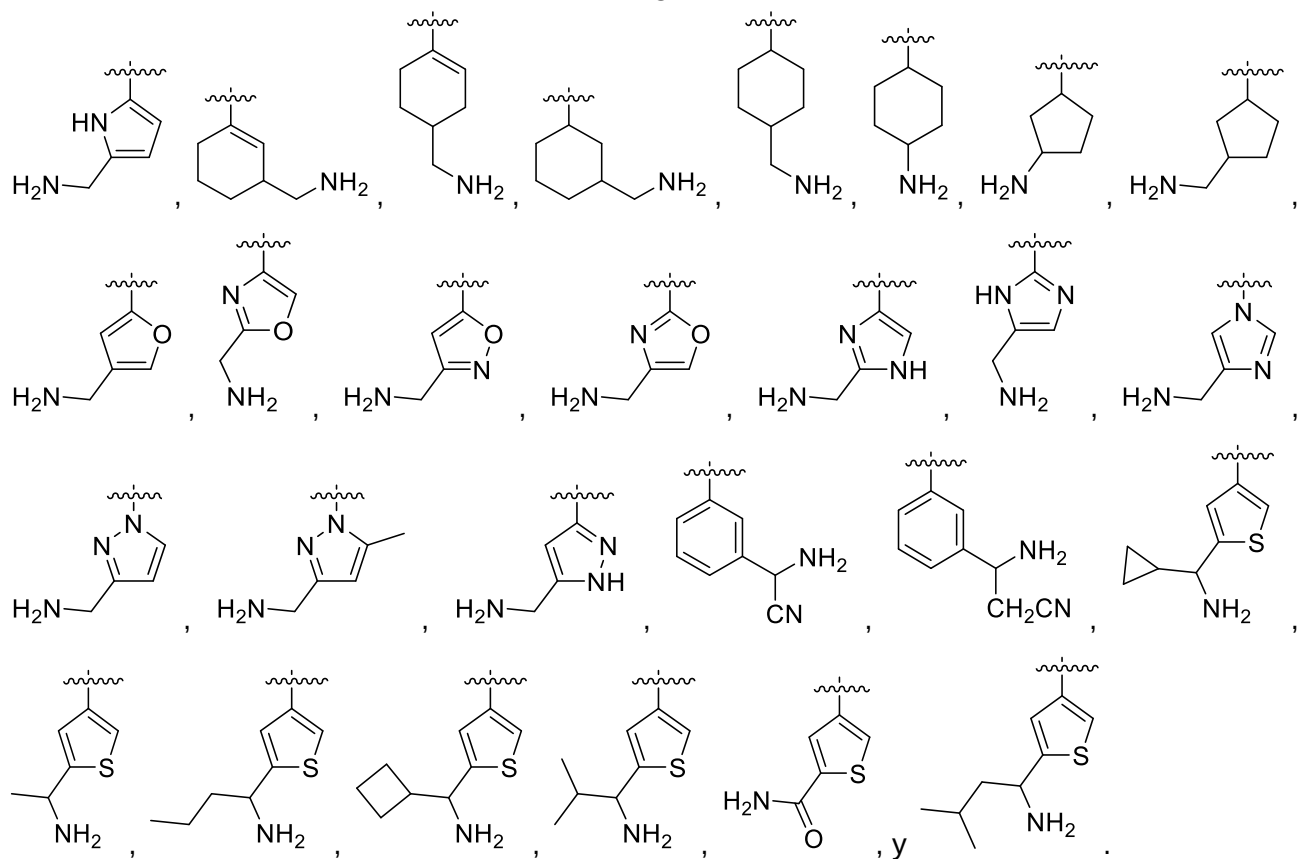


; donde el asterisco (*) indica el punto de unión a

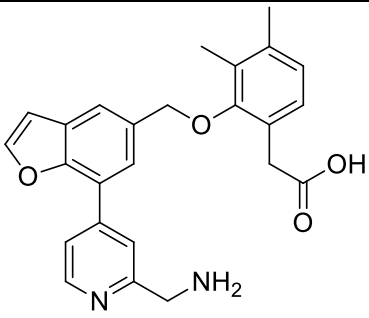
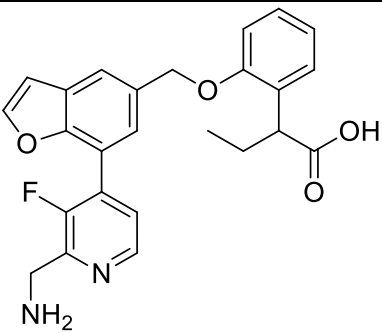
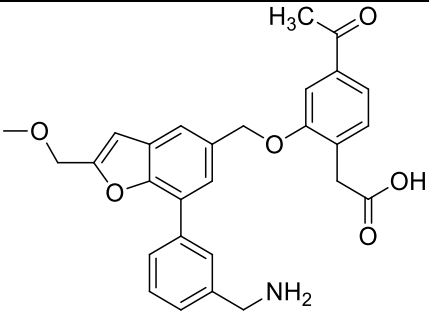
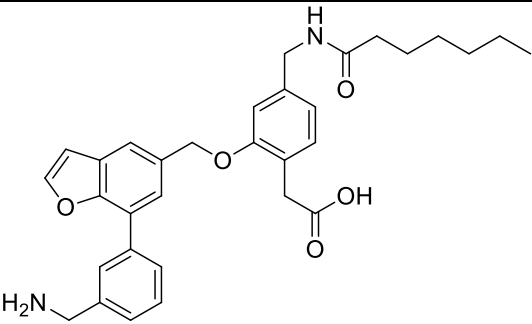
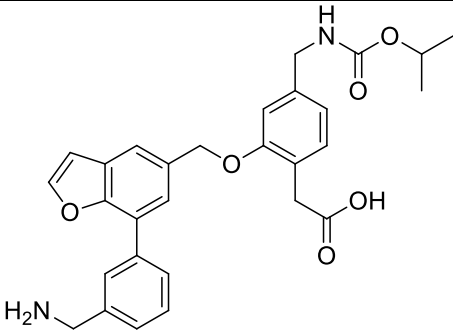
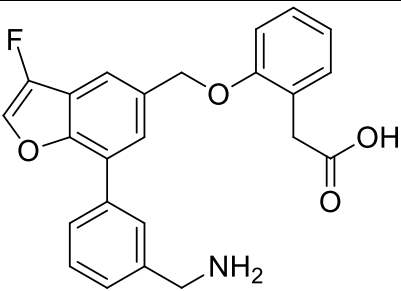
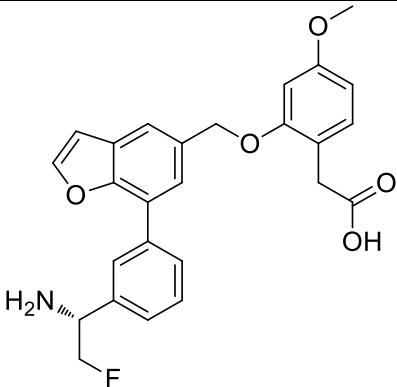
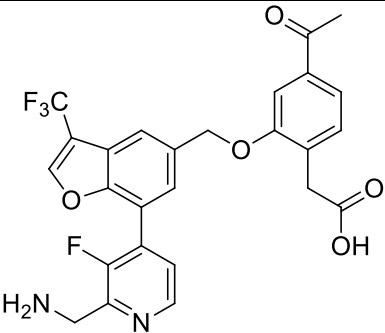
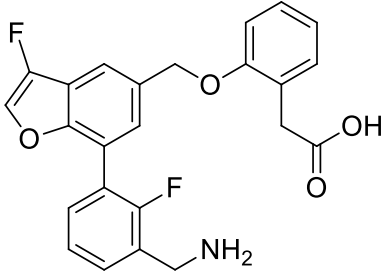
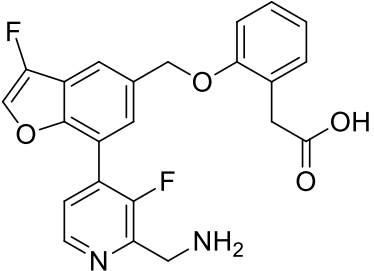


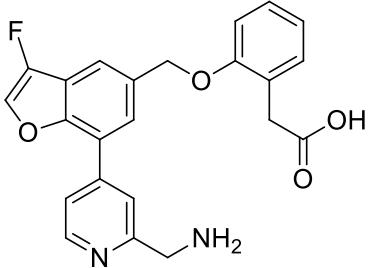
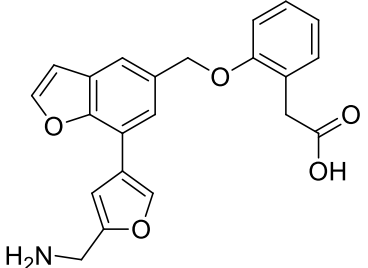
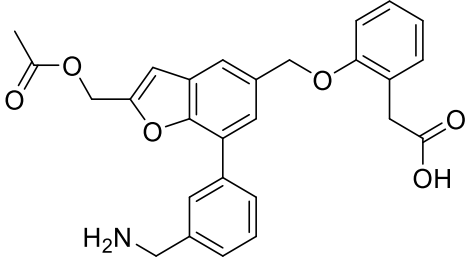
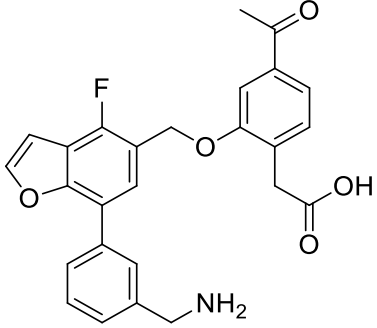
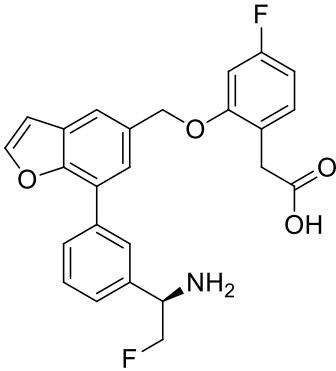
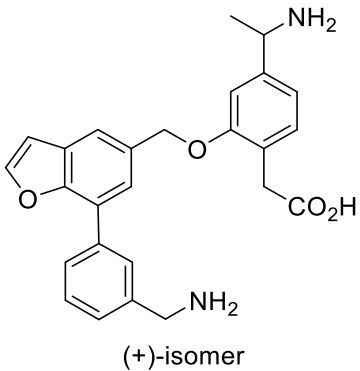
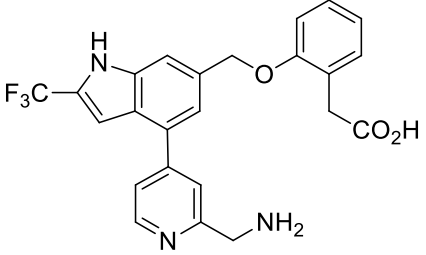
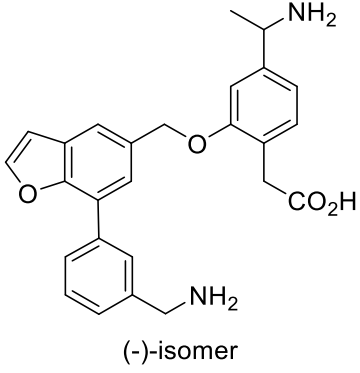
se selecciona entre el grupo que consiste en

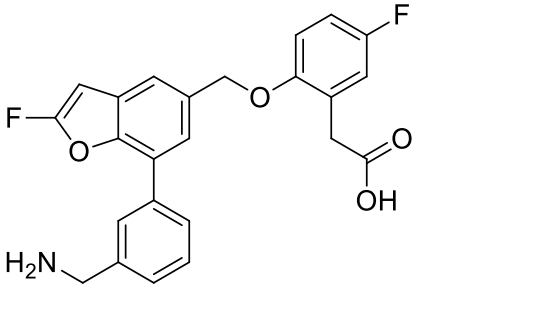
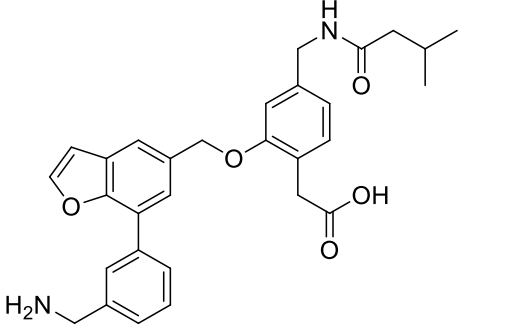
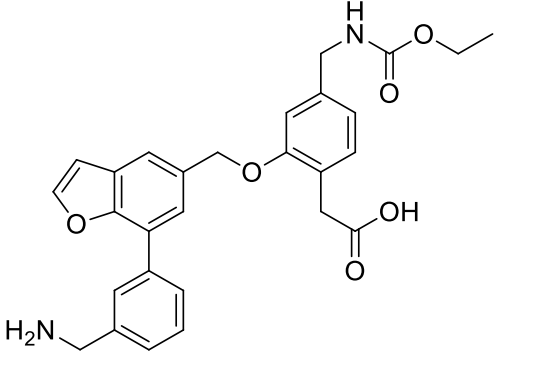
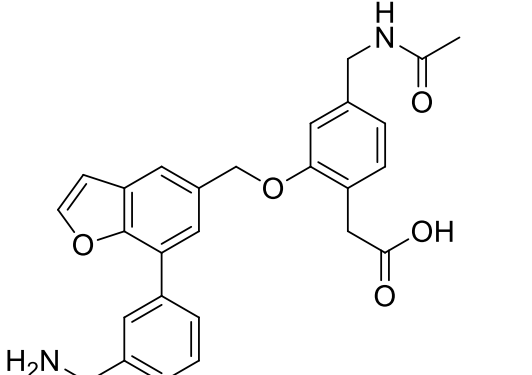
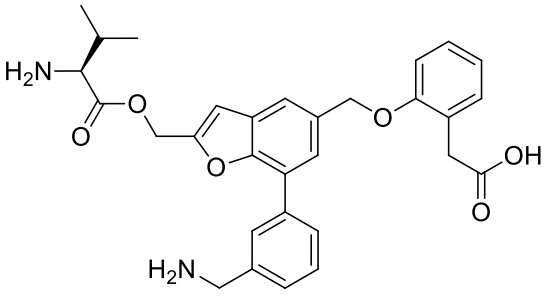
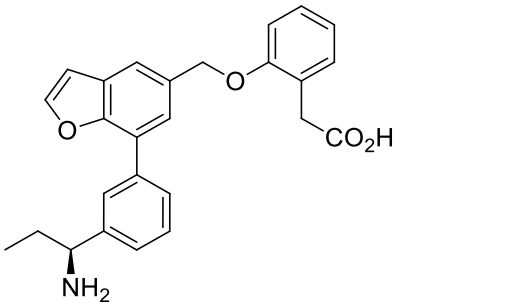
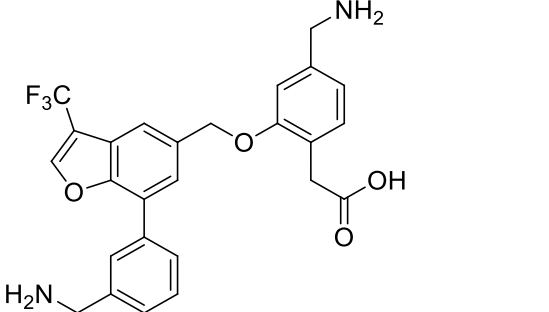
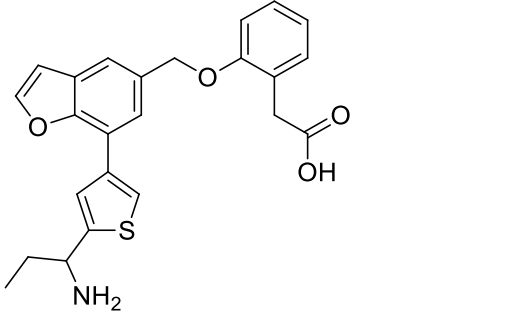


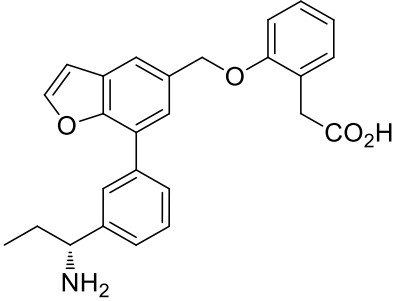
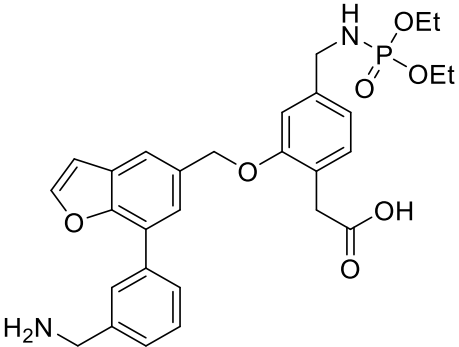
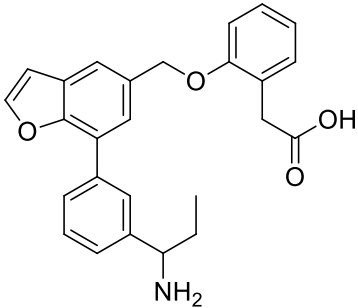
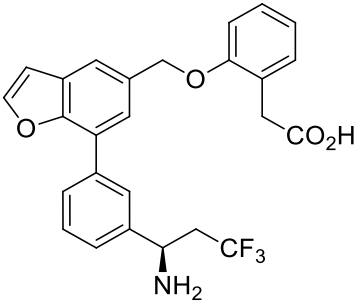
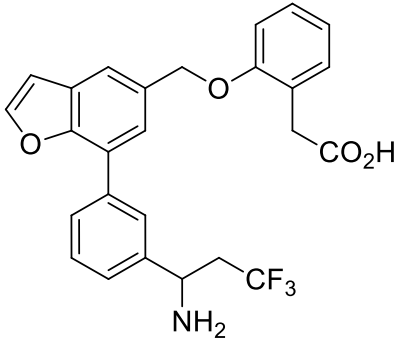
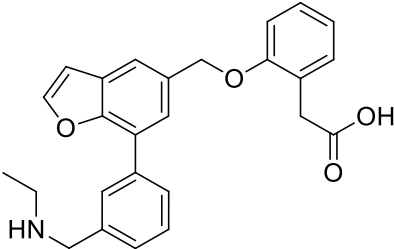
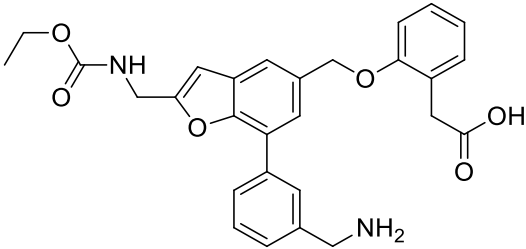
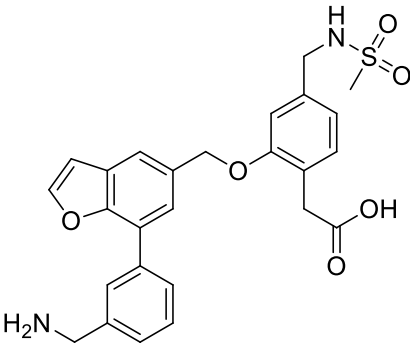


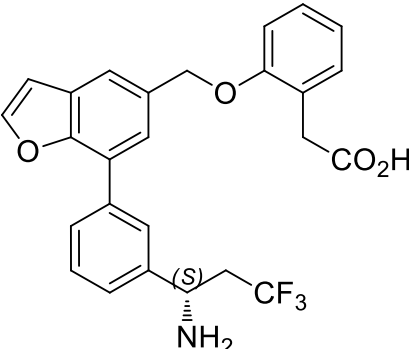
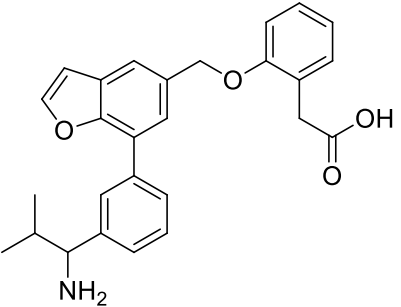
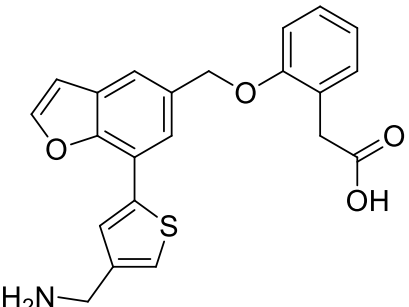
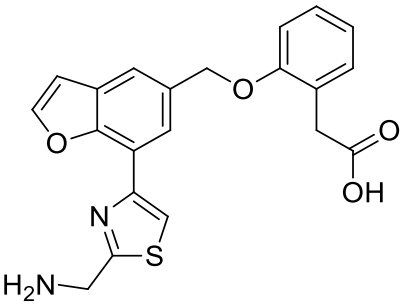
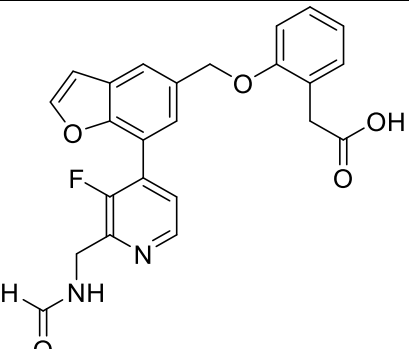
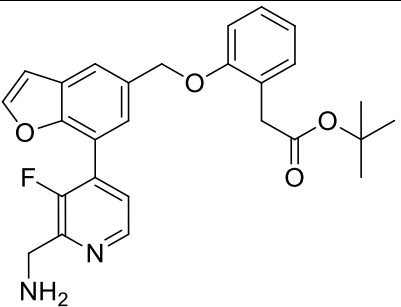
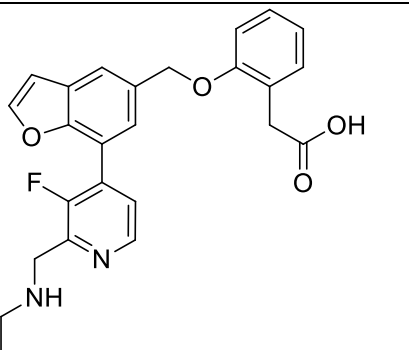
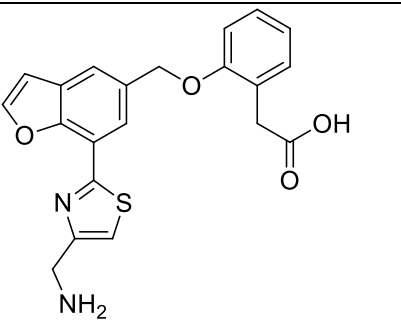
5 En aún otros aspectos, la invención provee a compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, que se selecciona entre los compuestos de la tabla siguiente:

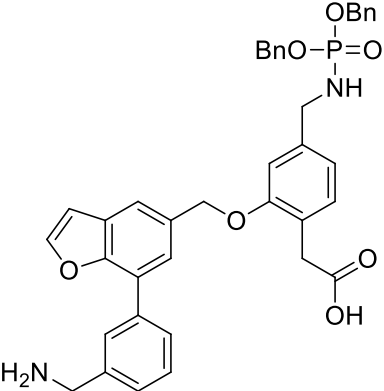
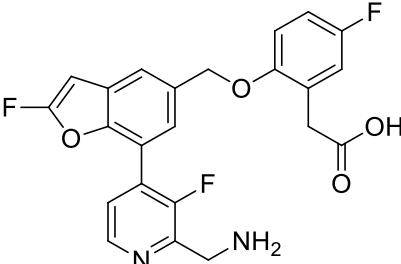
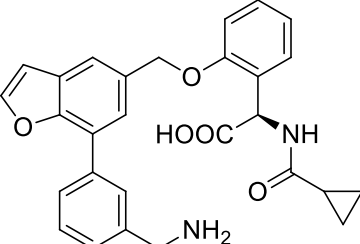
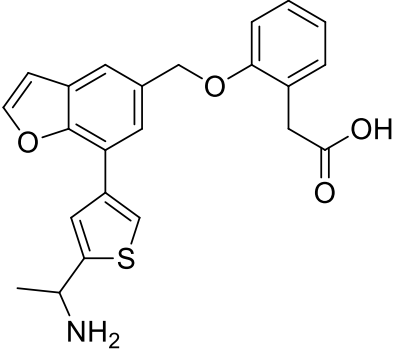
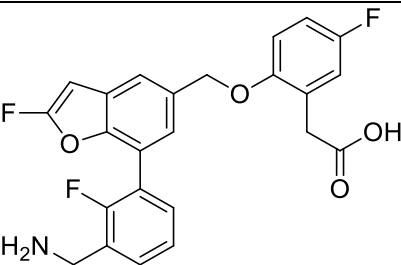
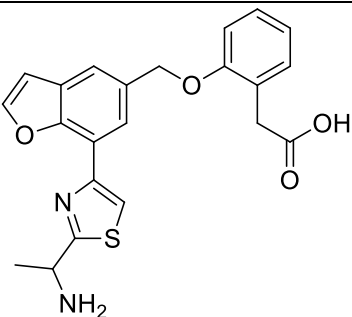
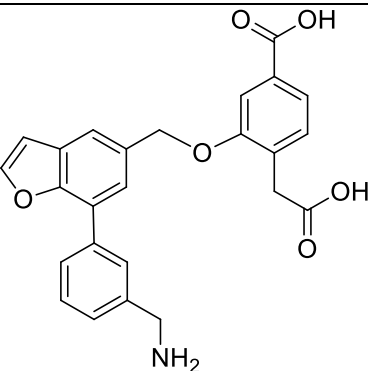
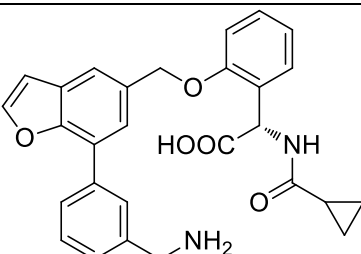
 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)O)COCc2cc3ccccc3oc2CNC</chem>	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)O)COCc2cc3ccccc3oc2C(F)=CNC</chem>
 <chem>COc1cc2cc3ccccc3oc2cc1C(=O)O</chem> <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)O)COCc2cc3ccccc3oc2CNC</chem>	 <chem>CCCCCNC(=O)Cc1ccc(OCc2cc3ccccc3oc2CNC)cc1C(=O)O</chem>
 <chem>CC(C)OC(=O)NCc1ccc(OCc2cc3ccccc3oc2CNC)cc1C(=O)O</chem>	 <chem>Fc1cc2cc3ccccc3oc2cc1C(=O)O</chem> <chem>CC1=CC=C(C=C1C(=O)O)COCc2cc3ccccc3oc2CNC</chem>
 <chem>COc1cc2cc3ccccc3oc2cc1C(=O)O</chem> <chem>N[C@@H](CCF)c1ccc(OCc2cc3ccccc3oc2CNC)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)c1cc2cc3ccccc3oc2cc1C(=O)O</chem> <chem>N[C@@H](Cc1ccc(F)cc1)c2cc3ccccc3oc2C(F)(F)F</chem>
 <chem>Fc1cc2cc3ccccc3oc2cc1C(=O)O</chem> <chem>Nc1ccc(F)cc1COCc2cc3ccccc3oc2C(F)=CNC</chem>	 <chem>Fc1cc2cc3ccccc3oc2cc1C(=O)O</chem> <chem>Nc1ccc(F)cc1COCc2cc3ccccc3oc2C(F)=CNC</chem>

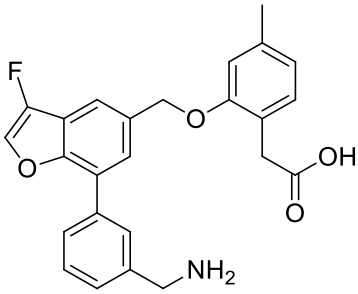
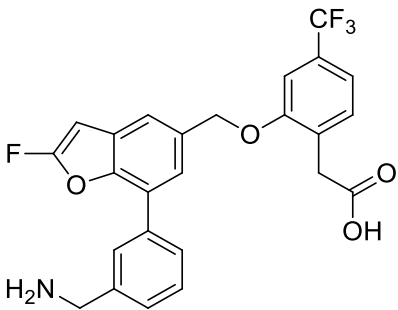
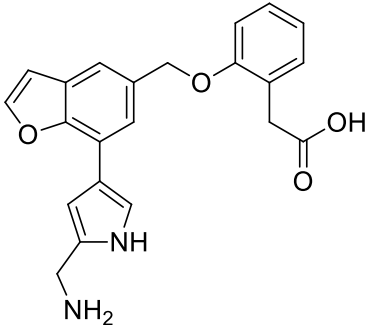
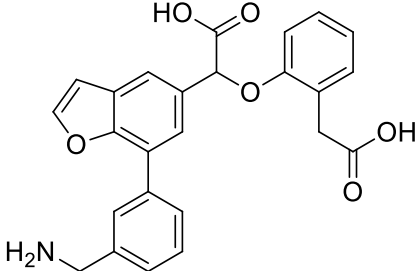
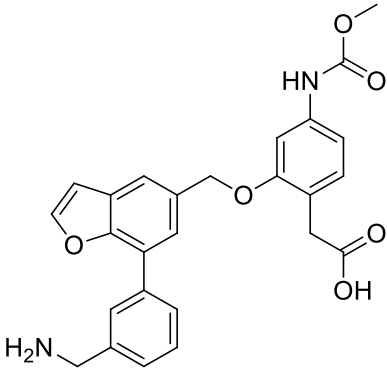
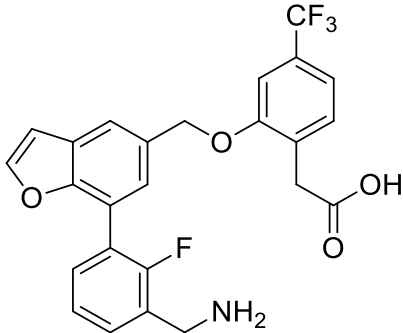
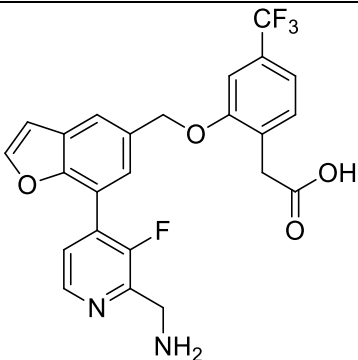
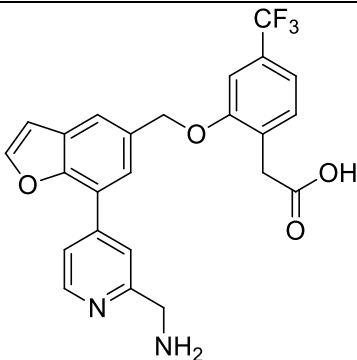
	
	
	 (+)-isomer
	 (-)-isomer

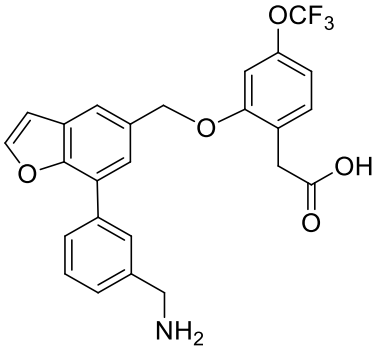
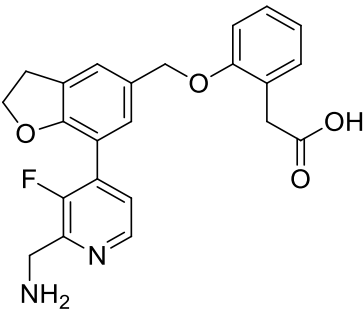
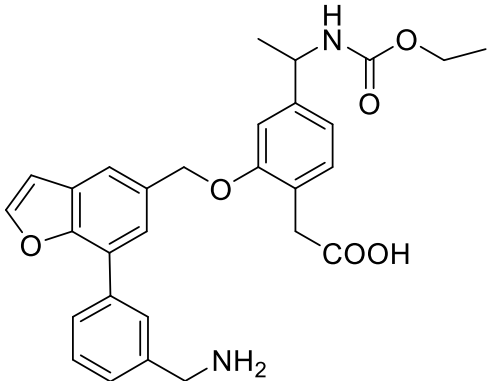
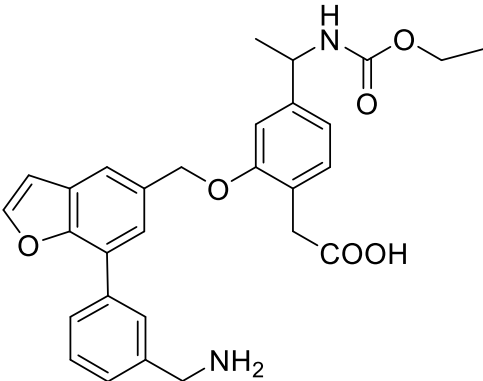
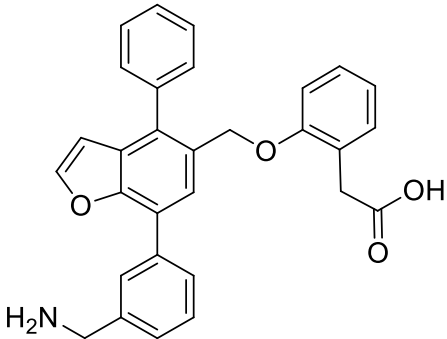
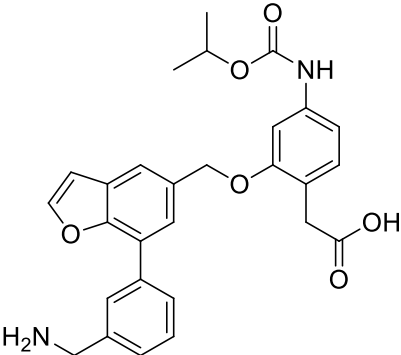
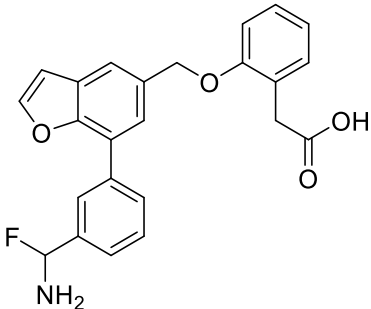
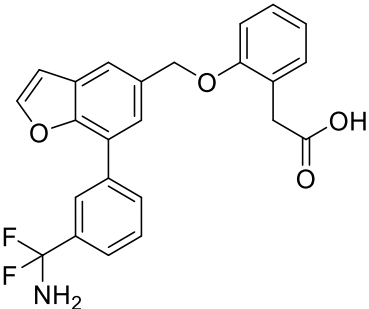
 <chem>O=C(O)Cc1ccc(OCc2cc3cc(F)coc3cc2Cc4ccccc4N)cc1F</chem>	 <chem>CC(C)CNC(=O)Cc1ccc(OCc2cc3cc(F)coc3cc2Cc4ccccc4N)cc1C(=O)O</chem>
 <chem>CCOC(=O)NCc1ccc(OCc2cc3cc(F)coc3cc2Cc4ccccc4N)cc1C(=O)O</chem>	 <chem>CC(=O)NCc1ccc(OCc2cc3cc(F)coc3cc2Cc4ccccc4N)cc1C(=O)O</chem>
 <chem>CC(C)[C@H](N)C(=O)OCc1cc2cc3cc(F)coc3cc2Cc4ccccc4Nc1C(=O)O</chem>	 <chem>CC[C@H](N)c1ccc(OCc2cc3cc(F)coc3cc2Cc4ccccc4C(=O)O)cc1</chem>
 <chem>NCCc1ccc(OCc2cc3cc(F)coc3cc2Cc4ccccc4C(=O)O)cc1C(F)(F)F</chem>	 <chem>CC[C@H](N)c1cc2cc3cc(F)coc3cc2Cc4ccccc4C(=O)O</chem>

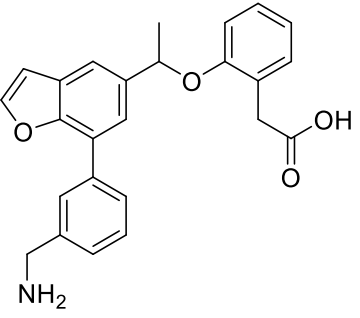
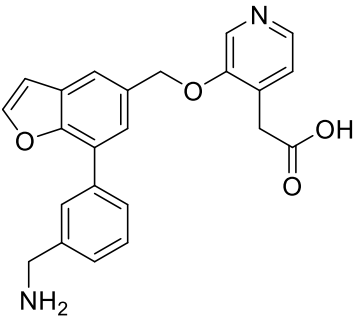
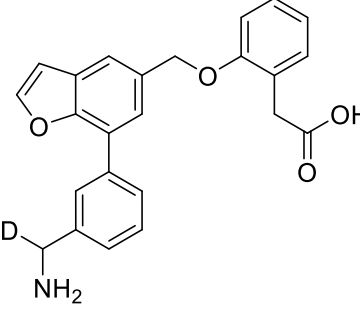
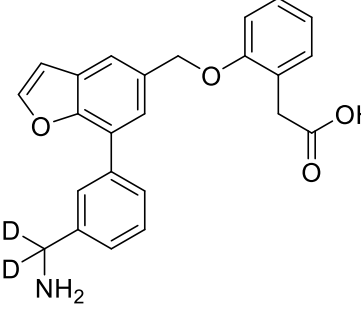
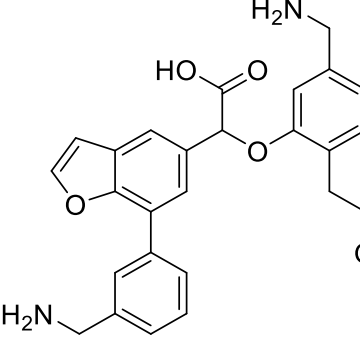
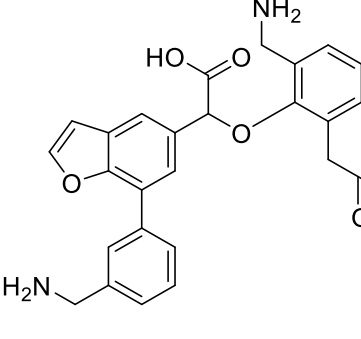
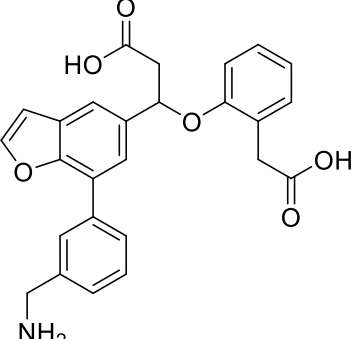
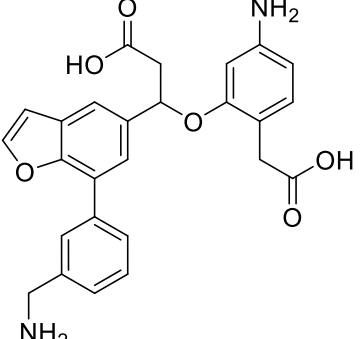
	
	
	
	

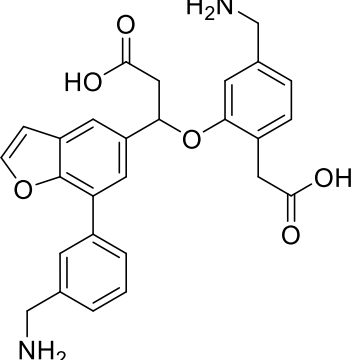
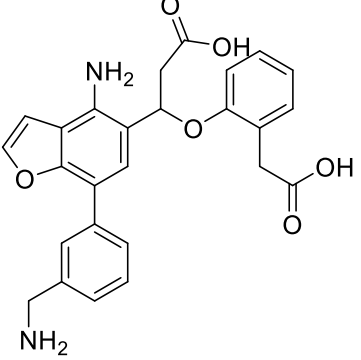
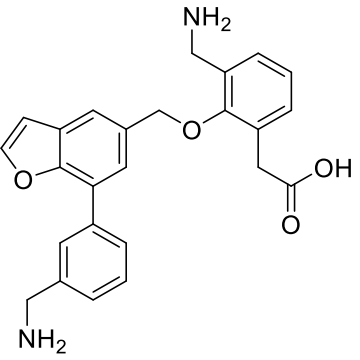
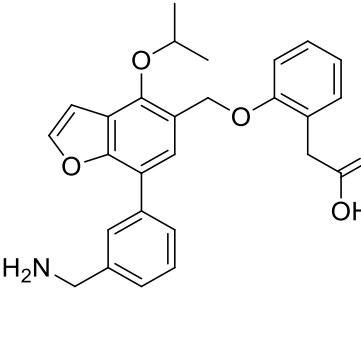
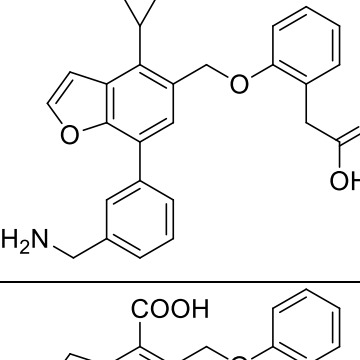
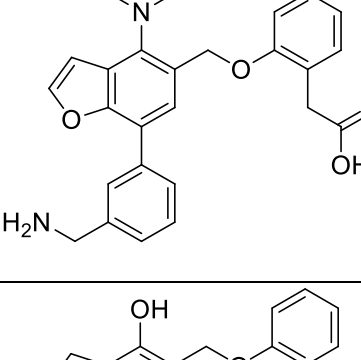
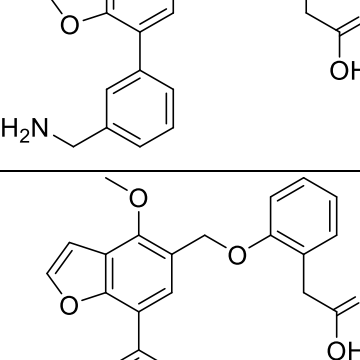
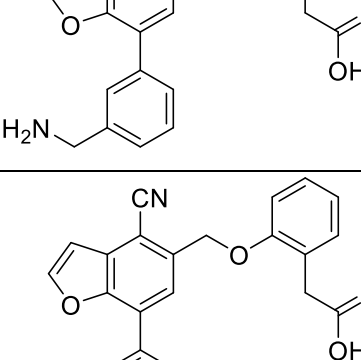
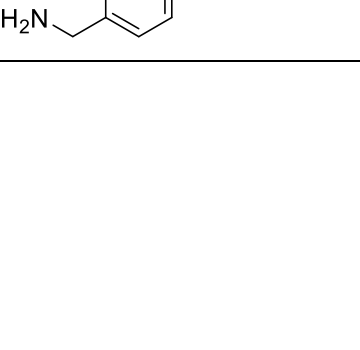
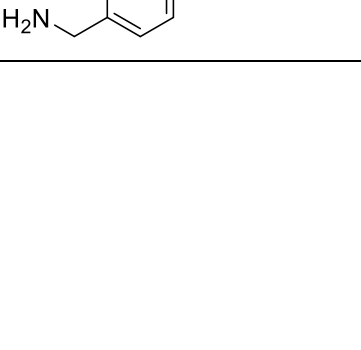
 <chem>CC(C)(N)C[C@H](c1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3oc2)Cc4ccc(cc4)COC(=O)c5ccccc5</chem>	 <chem>CC(C)(N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3oc2)Cc4ccc(cc4)COC(=O)c5ccccc5</chem>
 <chem>CC(C)(N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3oc2)Cc4ccc(cc4)COC(=O)c5ccccc5</chem>	 <chem>CC(C)(N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3oc2)Cc4ccc(cc4)COC(=O)c5ccccc5</chem>
 <chem>CC(C)(N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3oc2)Cc4ccc(cc4)COC(=O)c5ccccc5</chem>	 <chem>CC(C)(N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3oc2)Cc4ccc(cc4)COC(=O)c5ccccc5</chem>
 <chem>CC(C)(N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3oc2)Cc4ccc(cc4)COC(=O)c5ccccc5</chem>	 <chem>CC(C)(N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3ccccc3oc2)Cc4ccc(cc4)COC(=O)c5ccccc5</chem>

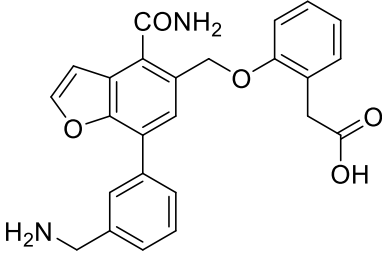
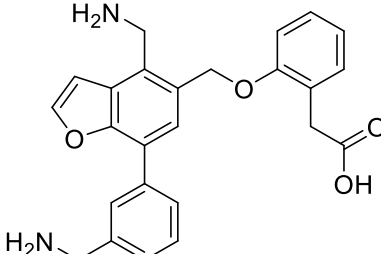
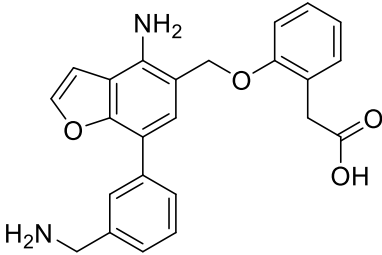
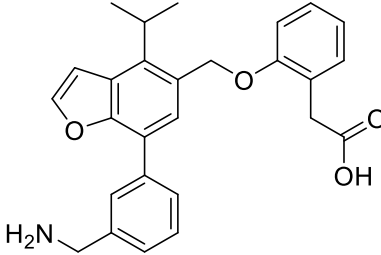
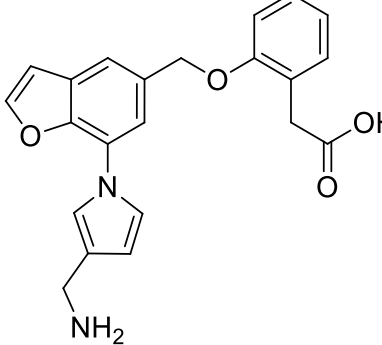
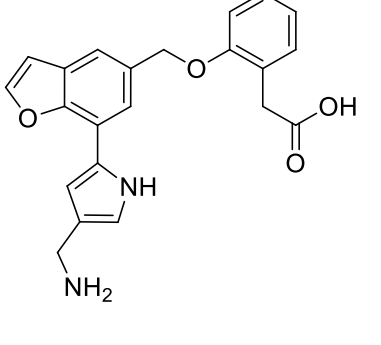
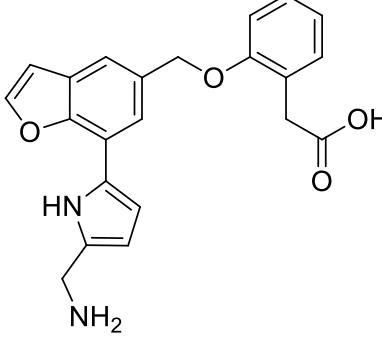
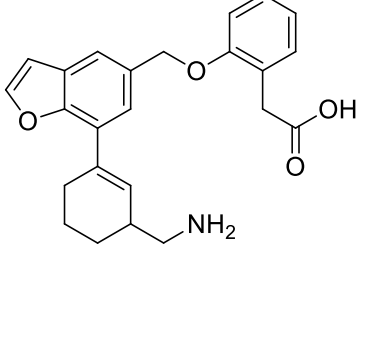
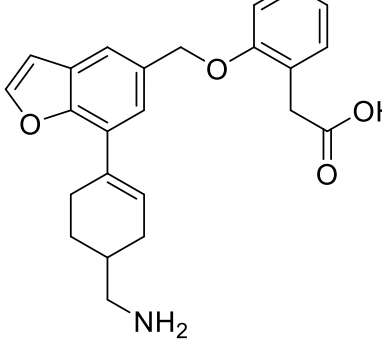
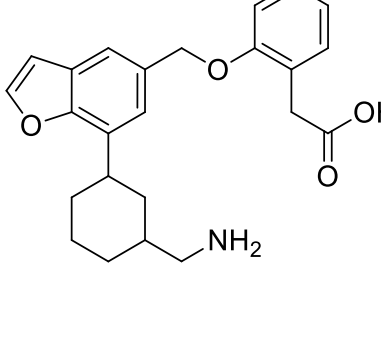
	
	
	
	

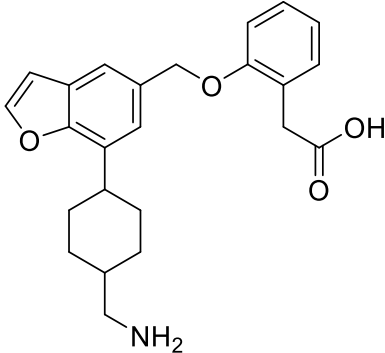
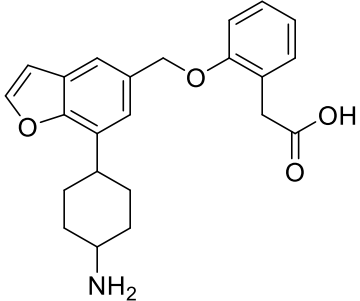
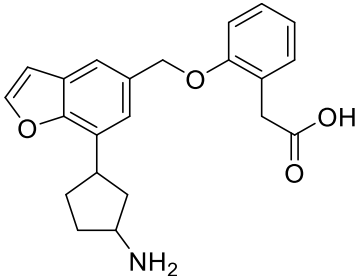
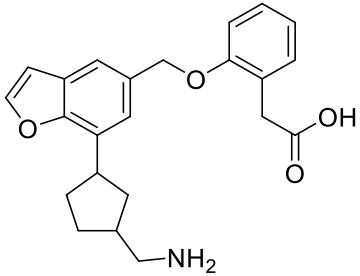
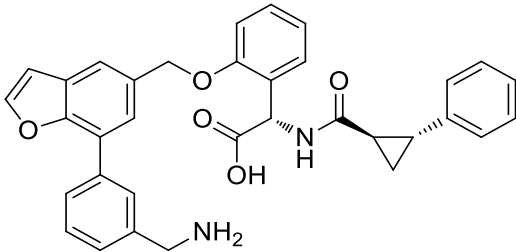
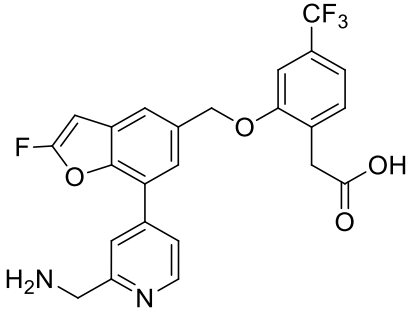
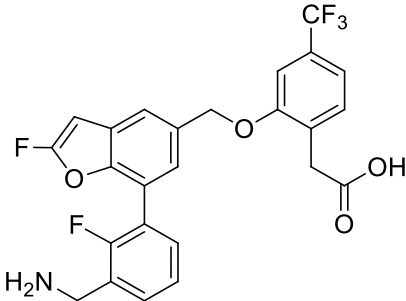
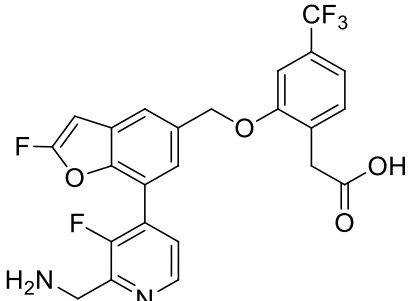
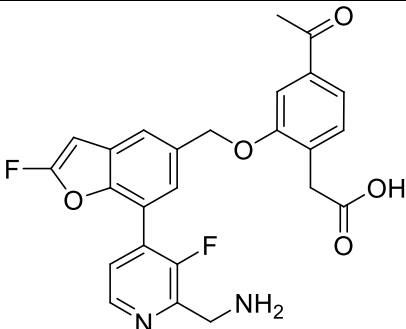
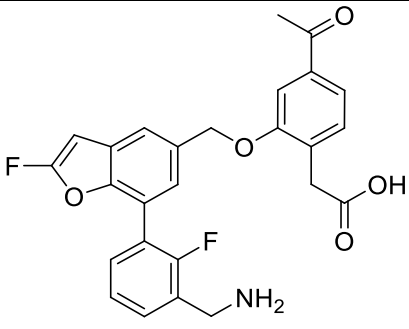
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(ccc2Oc3cc(F)c4ccccc34)CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(ccc2Oc3cc(C(F)(F)F)c4ccccc34)CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(ccc2Oc3cc4c(ccc3O4)NCN)CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(ccc2Oc3cc4c(ccc3O4)C(=O)O)CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(ccc2Oc3cc4c(ccc3O4)C(=O)O)CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(ccc2Oc3cc(C(F)(F)F)c4ccccc34)CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(ccc2Oc3cc(C(F)(F)F)c4ccccc34)CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(ccc2Oc3cc(C(F)(F)F)c4ccccc34)CC(=O)O</chem>

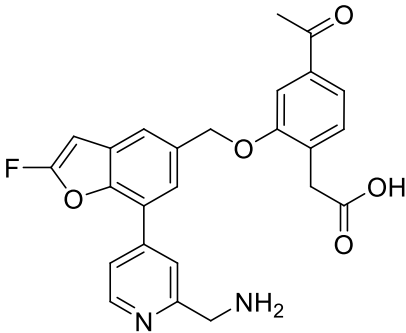
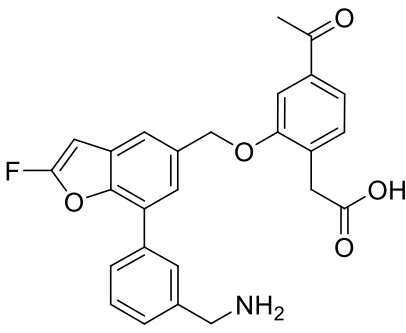
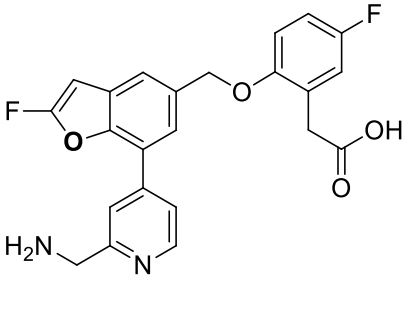
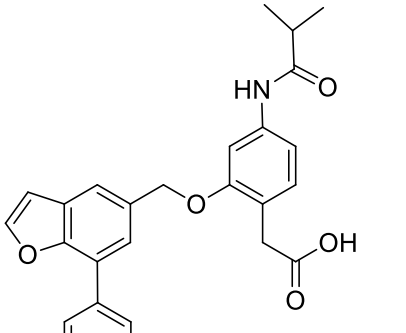
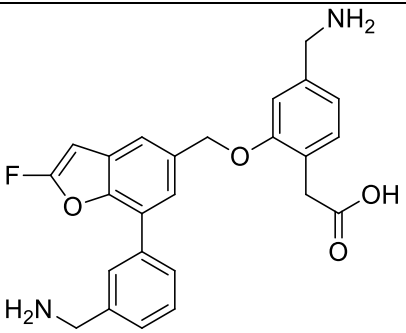
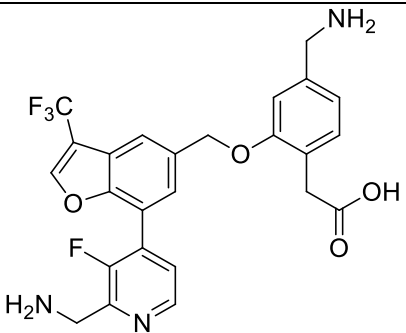
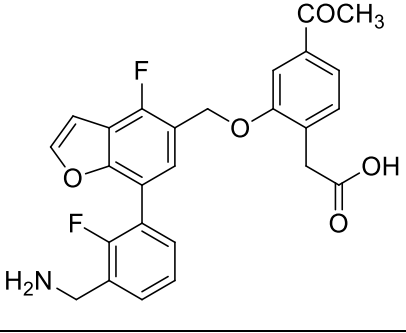
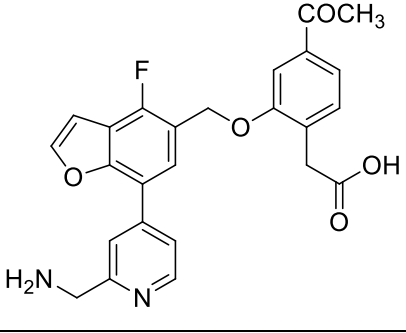
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)C)cc(OC(F)(F)F)c3cc2O1</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)C)cc(OCc4ccc5c(c3)nc(CN)c(F)c5)c2O1</chem>
 <chem>CCOC(=O)N(C)C1=CC=C(C=C1)C(C(=O)O)COCc2cc3cc4cc(NCC5=CC=C(C=C5))ccc4o3cc2O1</chem> (+)-isomer	 <chem>CCOC(=O)N(C)C1=CC=C(C=C1)C(C(=O)O)COCc2cc3cc4cc(NCC5=CC=C(C=C5))ccc4o3cc2O1</chem> (-)-isomer
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)C)cc(OCc4cc5cc6cc(NCC7=CC=C(C=C7))ccc6o5c2c1)cc3O1</chem>	 <chem>CC(C)OC(=O)NC1=CC=C(C=C1)C(C(=O)O)COCc2cc3cc4cc(NCC5=CC=C(C=C5))ccc4o3cc2O1</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)C)cc(OCc4cc5cc6cc(NCC7=CC=C(C=C7)C(F)=C7)ccc6o5c2c1)cc3O1</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)C)cc(OCc4cc5cc6cc(NCC7=CC=C(C=C7)C(F)(F)=C7)ccc6o5c2c1)cc3O1</chem>

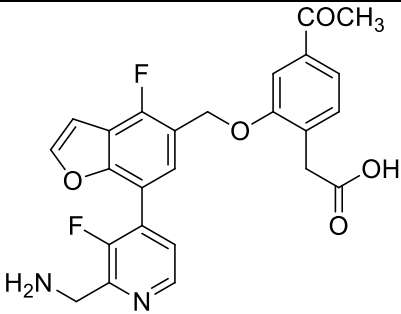
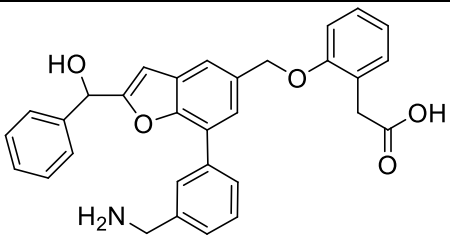
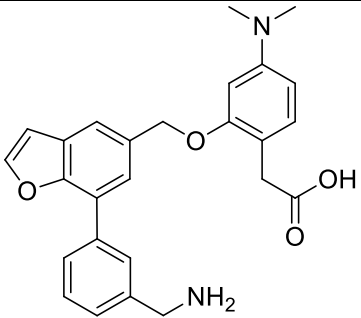
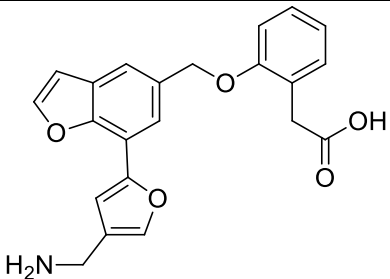
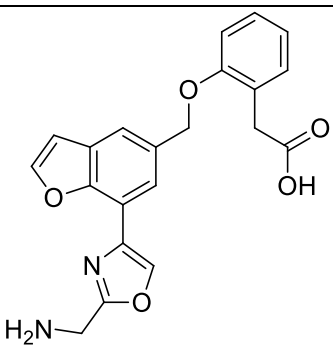
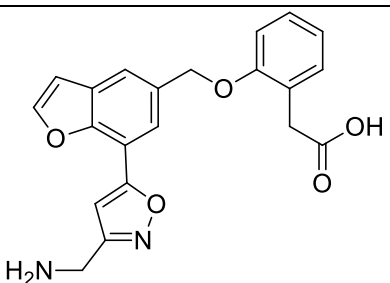
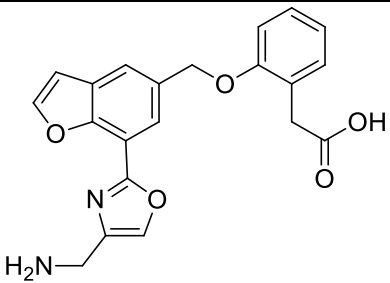
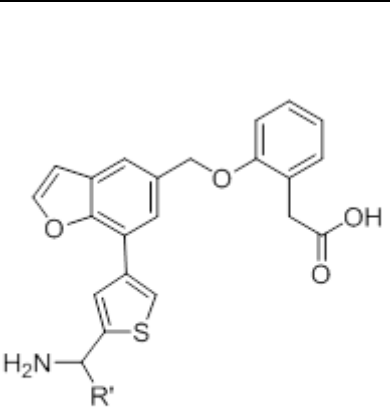
 Chemical structure of 2-(4-(aminomethyl)phenyl)-3-(4-(2-oxo-2-phenylacetoxy)butyl)furan. It features a furan ring substituted at the 2-position with a 4-(aminomethyl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-oxo-2-phenylacetoxy)butyl group.	 Chemical structure of 2-(4-(aminomethyl)phenyl)-3-(4-(2-oxo-2-(pyridin-2-ylmethoxy)acetoxy)butyl)furan. It features a furan ring substituted at the 2-position with a 4-(aminomethyl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-oxo-2-(pyridin-2-ylmethoxy)acetoxy)butyl group.
 Chemical structure of 2-(4-(aminomethyl)-3-deuteriophenyl)-3-(4-(2-oxo-2-phenylacetoxy)butyl)furan. It features a furan ring substituted at the 2-position with a 4-(aminomethyl)-3-deuteriophenyl group and at the 3-position with a 4-(2-oxo-2-phenylacetoxy)butyl group.	 Chemical structure of 2-(4-(aminomethyl)-3,3-dideuteriophenyl)-3-(4-(2-oxo-2-phenylacetoxy)butyl)furan. It features a furan ring substituted at the 2-position with a 4-(aminomethyl)-3,3-dideuteriophenyl group and at the 3-position with a 4-(2-oxo-2-phenylacetoxy)butyl group.
 Chemical structure of 2-(4-(aminomethyl)phenyl)-3-(4-(2-oxo-2-((4-(aminomethyl)-3-oxo-3-oxopropoxy)methyl)phenyl)butyl)furan. It features a furan ring substituted at the 2-position with a 4-(aminomethyl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-oxo-2-((4-(aminomethyl)-3-oxo-3-oxopropoxy)methyl)phenyl)butyl group.	 Chemical structure of 2-(4-(aminomethyl)phenyl)-3-(4-(2-oxo-2-((4-(aminomethyl)-3-oxo-3-oxopropoxy)methyl)phenyl)butyl)furan. It features a furan ring substituted at the 2-position with a 4-(aminomethyl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-oxo-2-((4-(aminomethyl)-3-oxo-3-oxopropoxy)methyl)phenyl)butyl group.
 Chemical structure of 2-(4-(aminomethyl)phenyl)-3-(4-(2-oxo-2-((4-(aminomethyl)-3-oxo-3-oxopropoxy)methyl)phenyl)butyl)furan. It features a furan ring substituted at the 2-position with a 4-(aminomethyl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-oxo-2-((4-(aminomethyl)-3-oxo-3-oxopropoxy)methyl)phenyl)butyl group.	 Chemical structure of 2-(4-(aminomethyl)phenyl)-3-(4-(2-oxo-2-((4-(aminomethyl)-3-oxo-3-oxopropoxy)methyl)phenyl)butyl)furan. It features a furan ring substituted at the 2-position with a 4-(aminomethyl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-oxo-2-((4-(aminomethyl)-3-oxo-3-oxopropoxy)methyl)phenyl)butyl group.

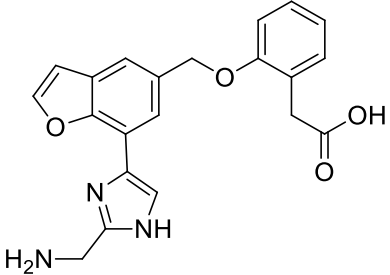
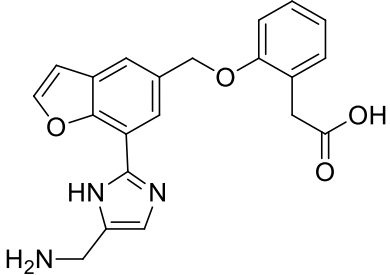
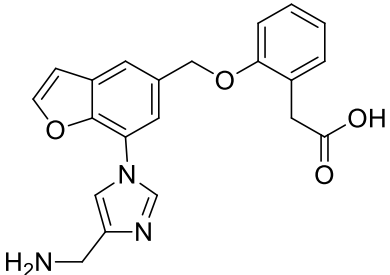
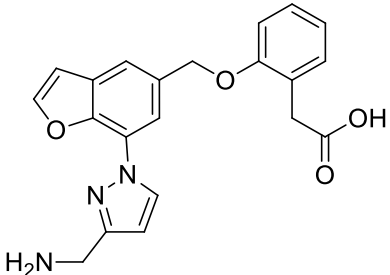
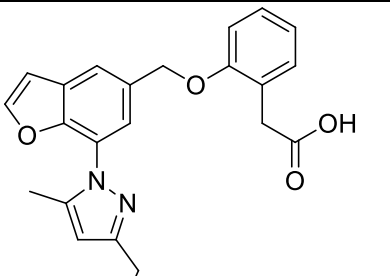
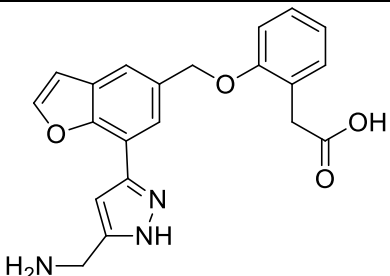
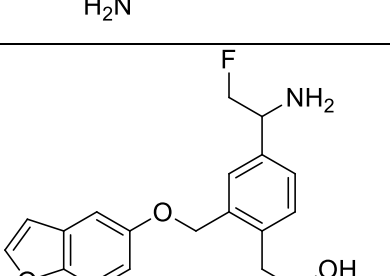
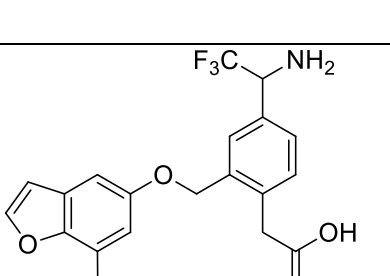
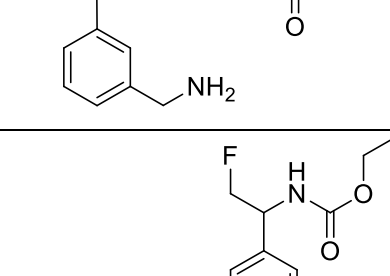
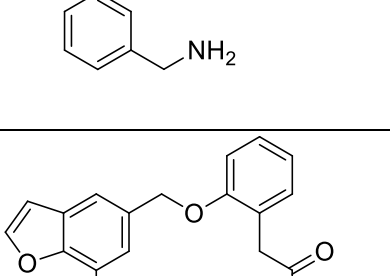
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)COC(C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)c3ccoc3c4ccccc4CN</chem>

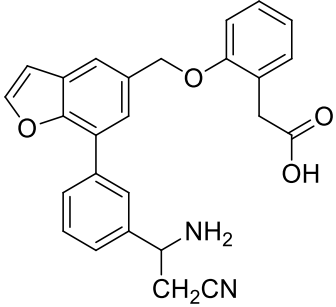
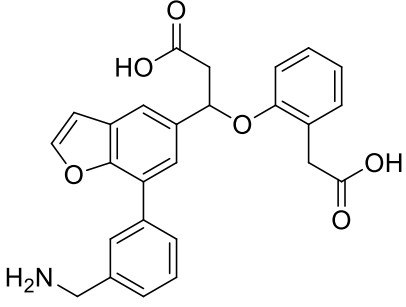
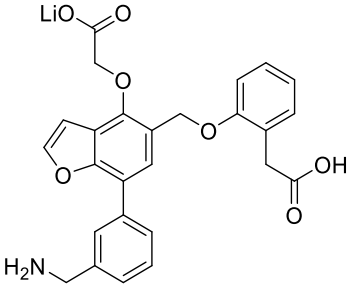
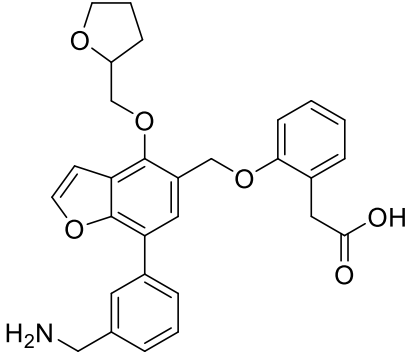
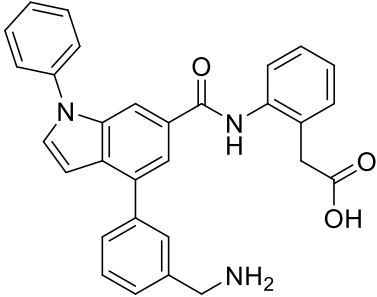
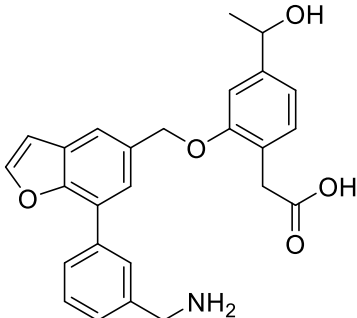
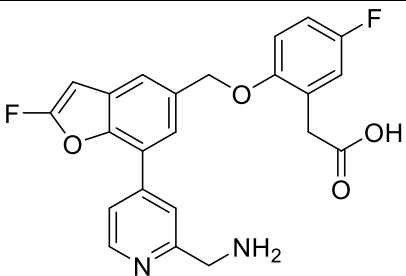
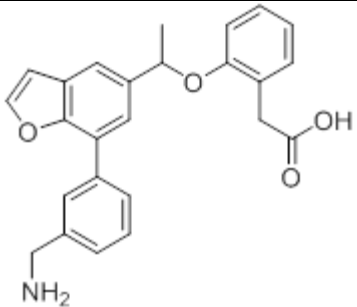
 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4CN</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>	 <chem>CC(C)c1cc2cc(OC(=O)N)ccc2oc1c3ccccc3CN</chem>
 <chem>NCCc1cc2cc(OC(=O)N)ccc2oc1c3cc[nH]3CCN</chem>	 <chem>NCCc1cc2cc(OC(=O)N)ccc2oc1c3cc[nH]3CCN</chem>
 <chem>NCCc1cc2cc(OC(=O)N)ccc2oc1c3cc[nH]3CCN</chem>	 <chem>NCCc1cc2cc(OC(=O)N)ccc2oc1c3ccccc3CCN</chem>
 <chem>NCCc1cc2cc(OC(=O)N)ccc2oc1c3ccccc3CCN</chem>	 <chem>NCCc1cc2cc(OC(=O)N)ccc2oc1c3ccccc3CCN</chem>

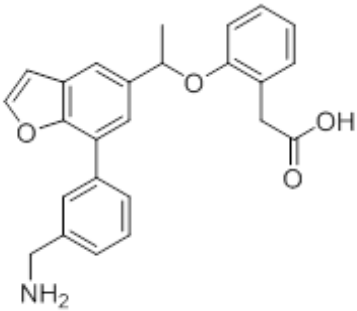
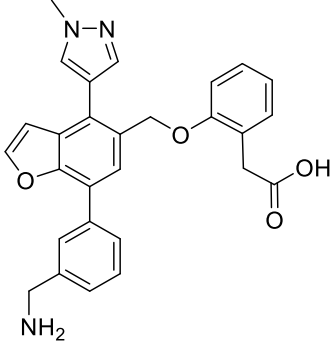
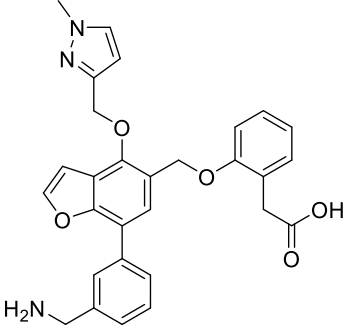
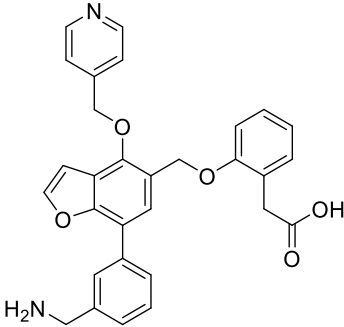
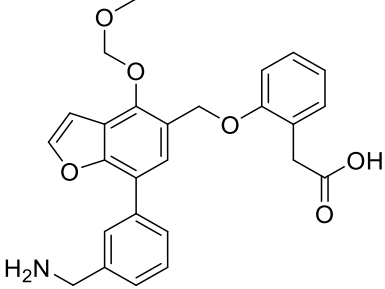
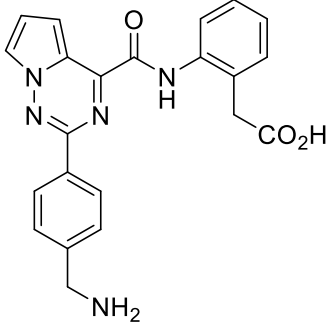
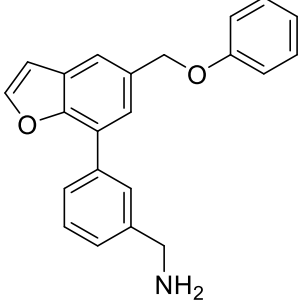
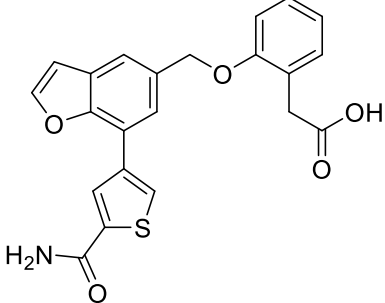
 <chem>NCC1CCCCC1c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1CCCCC1c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>
 <chem>NCC1CCCC1c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1CCCC1c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(oc3cc2)COC(=O)Cc4ccccc4C(=O)O</chem>

 <chem>CC(=O)c1ccc(OCc2cc3cc(F)oc3cc2c2ccc(CN)cn2)cc1CC(=O)O</chem>	 <chem>CC(=O)c1ccc(OCc2cc3cc(F)oc3cc2c2ccccc2CN)cc1CC(=O)O</chem>
 <chem>Fc1ccc(OCc2cc3cc(F)oc3cc2c2ccc(CN)cn2)cc1CC(=O)O</chem>	 <chem>CC(C)C(=O)Nc1ccc(OCc2cc3cc(F)oc3cc2c2ccccc2CN)cc1CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)c3cc4cc(F)oc4cc3OCc5ccc(CN)cc5CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(F)nc2C3=CC=C(C=C3)c4cc5cc(F)(C(F)(F)F)oc5cc4OCc6ccc(CN)cc6CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(F)nc2C3=CC=C(C=C3)c4cc5cc(F)oc5cc4OCc6ccc(CN)cc6CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc(F)nc2C3=CC=C(C=C3)c4cc5cc(F)oc5cc4OCc6ccc(CN)cc6CC(=O)O</chem>

	
	
	
	 donde R' es metilo, propilo isopropilo, isobutilo, ciclopropilo o ciclobutilo

 <chem>NCC1=NC=C(N1)COCc2cc3ccccc3c2C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=NC=NC=C1COCc2cc3ccccc3c2C(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=NC=NC=N1COCc2cc3ccccc3c2C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=NC=CC=N1COCc2cc3ccccc3c2C(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=NC=C(C)N1COCc2cc3ccccc3c2C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=NC=NC=N1COCc2cc3ccccc3c2C(=O)O</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2OC2c3cc4ccccc4c3C(=O)O)C(F)CN</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2OC2c3cc4ccccc4c3C(=O)O)C(F)C(F)(F)N</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2OC2c3cc4ccccc4c3C(=O)O)C(F)C(F)C(=O)OCC</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)C2=CC(=CC=C2OC2c3cc4ccccc4c3C(=O)O)C(F)CN</chem>

	
	
	
	 (+)-isómero

 (-)-isómero	
	
	
	

En determinados aspectos, la invención provee una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En determinados aspectos, la invención provee métodos para tratar una enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento, que comprende administrar a un

sujeto que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es un trastorno inmunológico. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad del sistema nervioso central. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad neurodegenerativa o enfermedad neurológica. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad renal. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad cardiovascular. En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento se selecciona del grupo que consiste en hemoglobinuria nocturna paroxística, síndrome urémico hemolítico atípico, rechazo de trasplante de órgano, miastenia gravis, neuromielitis óptica, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de depósitos densos, enfermedad de aglutininas frías, y síndrome antifosfolípidos catastrófico. En algunos otros aspectos, la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento se selecciona entre el grupo que consiste en: vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) (AAV), anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, nefropatía por IgA, glomerulonefritis C3 y glomerulosclerosis focal y segmentaria. En ciertos aspectos adicionales, la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es un trastorno hematológico. En otros aspectos adicionales, la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es un trastorno ocular o un trastorno de los ojos. En otros aspectos adicionales, la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es degeneración macular, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), edema macular, edema macular diabético, neovascularización coroidea (NVC), uveítis, uveítis de Behcet, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía diabética no proliferativa, glaucoma, retinopatía hipertensiva, enfermedad de neovascularización de la córnea, rechazo posterior a trasplante de córnea, enfermedad distrófica de la córnea, enfermedad del ojo seco por autoinmunidad, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjogren, enfermedad del ojo seco ambiental, distrofia endotelial de Fuchs, oclusión de la vena retiniana, o inflamación postoperatoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los inhibidores del sistema del complemento son útiles en métodos y composiciones terapéuticas adecuadas para usar en el tratamiento de trastornos del sistema inmunológico, renal, cardiovascular

y neurológico. En la presente se proveen compuestos con las fórmulas (I) – (IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento.

Definiciones

- 5 Los artículos “uno/a” y “un” se usan en la presente para referirse a uno o a más de uno (es decir, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” se refiere a un elemento o más de un elemento.

Determinados compuestos contenidos en composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Además, los compuestos de la presente
10 invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos estos compuestos, que incluyen los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereoisómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que caen dentro del alcance de la invención. Puede haber presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así
15 como mezclas de los mismos, se encuentran incluidos en esta invención.

Si se desea, por ejemplo, un enantiómero particular del compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, en donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proveer los enantiómeros deseados puros. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como
20 amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por resolución de los diastereómeros formados de esa manera con medios de cristalización fraccional o cromatográficos bien conocidos en el arte, y la recuperación posterior de los enantiómeros puros.

La expresión “grupo protector”, como se usa en la presente, se refiere a sustituyentes temporales
25 que protegen a un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres de sililo de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de los grupos protectores ha sido revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^{da} ed.; Wiley: New York, 1991). Las formas protegidas de los
30 compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Para los propósitos de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67^{ta} Ed., 1986-87, cubierta interior.

En la presente se usan otros términos de química de acuerdo con el uso convencional en el arte,
35 como se ejemplifica en The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985),

McGraw-Hill, San Francisco, que se incorpora a la presente a modo de referencia). A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido por una persona con experiencia en el arte al cual pertenece esta invención.

- 5 El término “sal farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftaleno-2-sulfónico, y otros ácidos. Las formas salinas farmacéuticamente
- 10 aceptables pueden incluir formas en donde la proporción de moléculas que comprenden la sal no es 1:1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de Fórmula I. Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de compuesto de Fórmula I por molécula
- 15 de ácido tartárico.

El término “profármaco” como se usa en la presente se refiere a un compuesto que puede ser metabolizado *in vivo* para proveer un compuesto de la invención. Por lo tanto los profármacos incluyen compuestos que pueden prepararse mediante modificación de uno o más grupos

funcionales en un compuesto de la invención para proveer un compuesto correspondiente que puede

20 ser metabolizado *in vivo* para proveer un compuesto de la invención. Dichas modificaciones son conocidas en el arte. Por ejemplo, uno o más grupos hidroxilo o grupos amina en un compuesto de la invención pueden ser acilados con grupos alquil-C(=O)- o con residuos de aminoácidos para proveer un profármaco.

Las formas profármaco de un compuesto que porta diferentes grupos funcionales que contienen

25 nitrógeno (amino, hidroxiamino, amida, etc.) pueden incluir los siguientes tipos de derivados, en donde cada grupo R_p puede ser individualmente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo, alquenilo, alquinilo, heterociclo, alquilarilo, arilalquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo o cicloalquenilo.

- (a) Carboxamidas, representadas como $\text{—NHC(O)}R_p$
- 30 (b) Carbamatos, representados como —NHC(O)OR_p
- (c) Carbamatos de (acilooxi)alquilo, representados como $\text{NHC(O)OROC(O)}R_p$
- (d) Enaminas, representadas como $\text{—NHCR(=CHCO}_2R_p\text{)}$ o $\text{—NHCR(=CHCONR}_pR_p\text{)}$
- (e) Bases de Schiff, representadas como —N=CR_pR_p
- (f) Bases de Mannich (de compuestos carboximida), representadas como $\text{RCONHCH}_2\text{NR}_pR_p$

35 Las preparaciones de dichos derivados de profármaco se escriben en diferentes fuentes de la

literatura (son ejemplos: Alexander y col., J. Med. Chem. 1988, 31, 318; Aligas-Martin y col., PCT WO0041531, p. 30).

Las formas profármaco de compuestos que portan carboxilo incluyen ésteres ($-\text{CO}_2\text{R}_m$), en donde el grupo R_m corresponde a cualquier alcohol cuya liberación en el cuerpo a través de procesos enzimáticos o hidrolíticos podría ser en niveles farmacéuticamente aceptables. Otro profármaco derivado de una forma de ácido carboxílico de la divulgación puede ser un tipo de sal cuaternaria de la estructura descrita por Bodor y col., J. Med. Chem. 1980, 23, 469.

Los términos “vehículo” y “vehículo farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o transportador con que se administra o formula un compuesto para la administración. Los ejemplos no limitantes de dichos vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen líquidos, tales como agua, solución salina, y aceites; y sólidos, tales como goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea, y similares. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, saborizantes, y colorantes. Otros ejemplos de vehículos farmacéuticamente adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* de E.W. Martin, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

El término “tratar” como se usa en la presente se refiere a prevenir, detener o enlentecer la progresión de, o eliminar una enfermedad o condición en un sujeto. En una forma de realización “tratar” se refiere a detener o enlentecer la progresión de, o eliminar una enfermedad o condición en un sujeto. En una forma de realización, “tratar” se refiere a reducir por lo menos una manifestación objetiva de una enfermedad o condición en un sujeto.

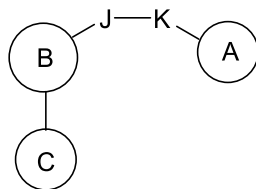
El término “cantidad eficaz” como se usa en la presente se refiere a una cantidad que es suficiente para generar un efecto deseado.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en la presente se refiere a una cantidad que es suficiente para generar un efecto terapéutico deseado.

El término “inhibir” como se usa en la presente se refiere a disminuir en una cantidad o medida que puede medirse de manera objetiva. En diferentes formas de realización “inhibir” se refiere a disminuir en por lo menos 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, o 95 por ciento en comparación con un control relevante. En una forma de realización “inhibir” se refiere a disminuir 100 por ciento, es decir, detener o eliminar.

El término “sujeto” como se usa en la presente se refiere a un mamífero. En diferentes formas de realización, un sujeto es un ratón, rata, conejo, gato, perro, cerdo, oveja, caballo, vaca, o primate no humano. En una forma de realización, un sujeto es un ser humano..

La presente invención provee compuestos con la estructura de Fórmula (I), y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:

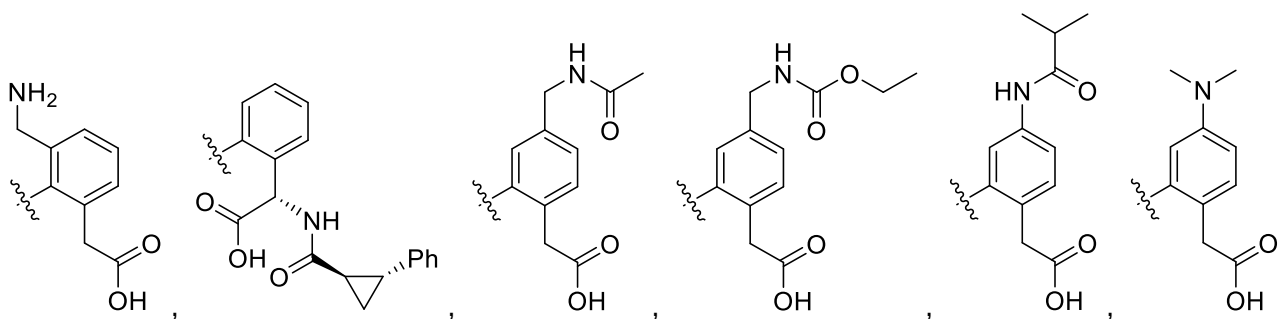
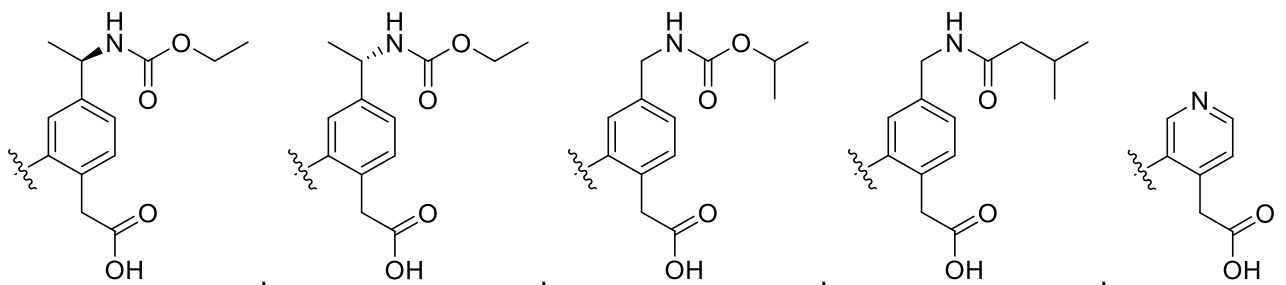
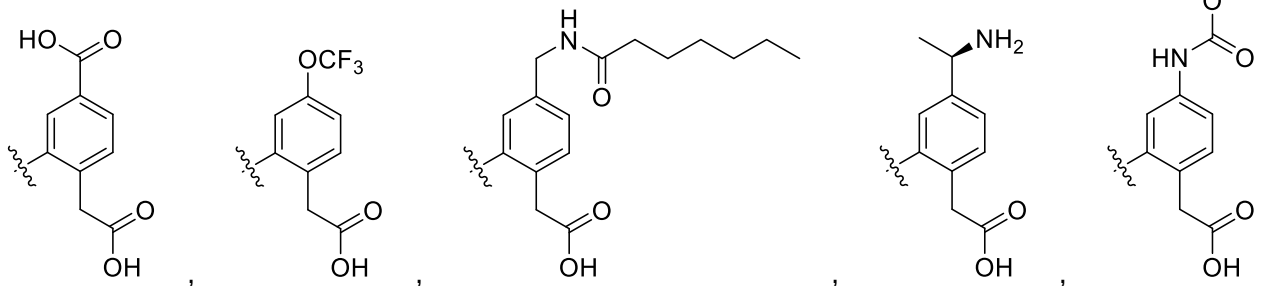
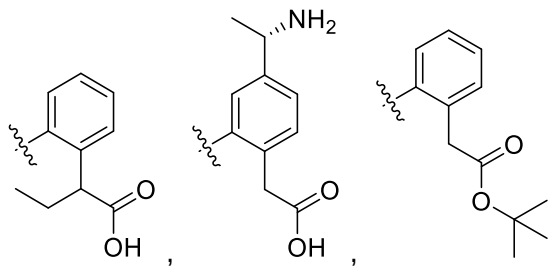


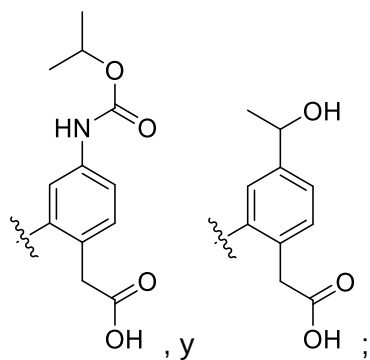
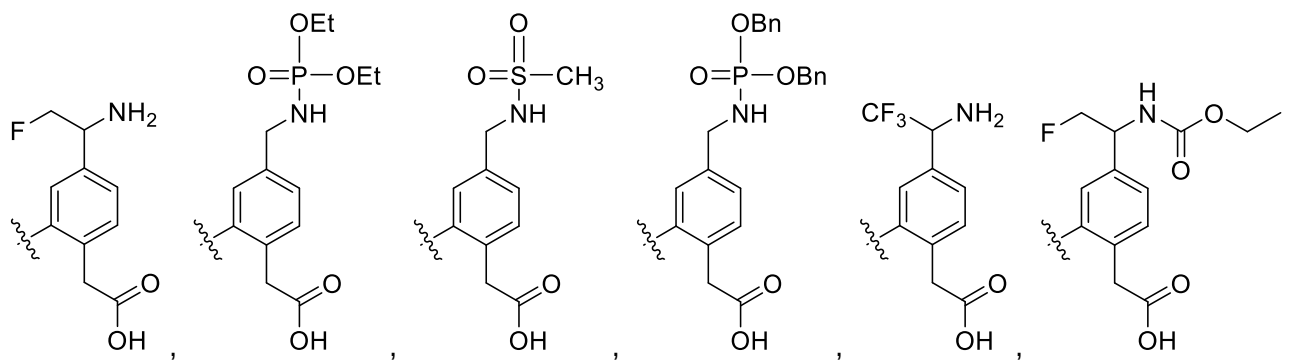
donde:

5



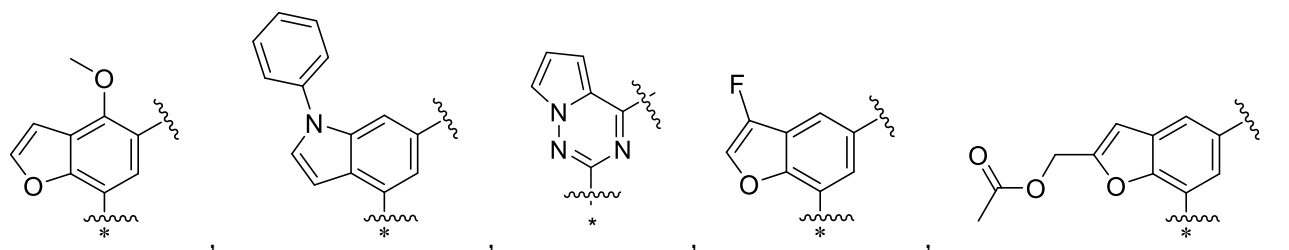
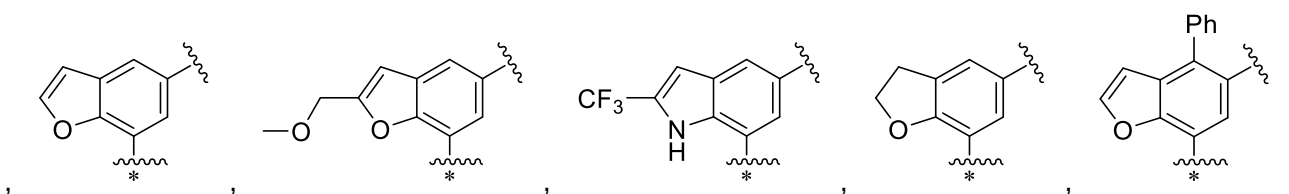
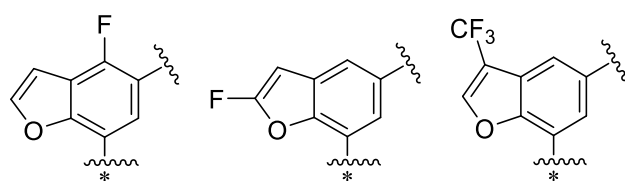
se selecciona entre el grupo que consiste en



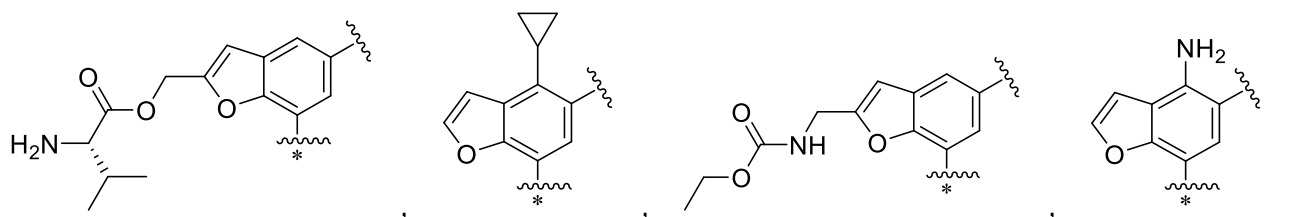


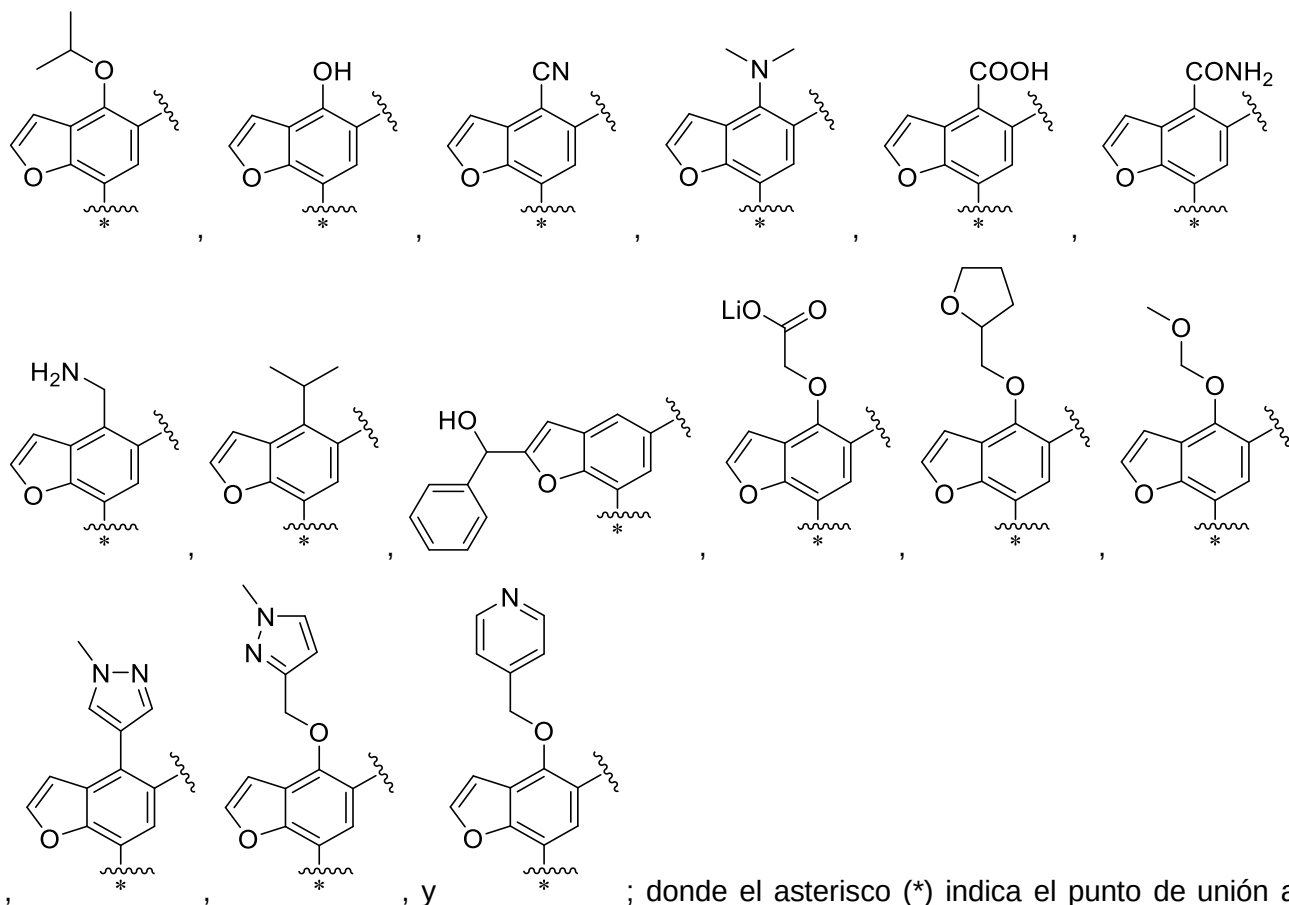
B

se selecciona entre el grupo que consiste en

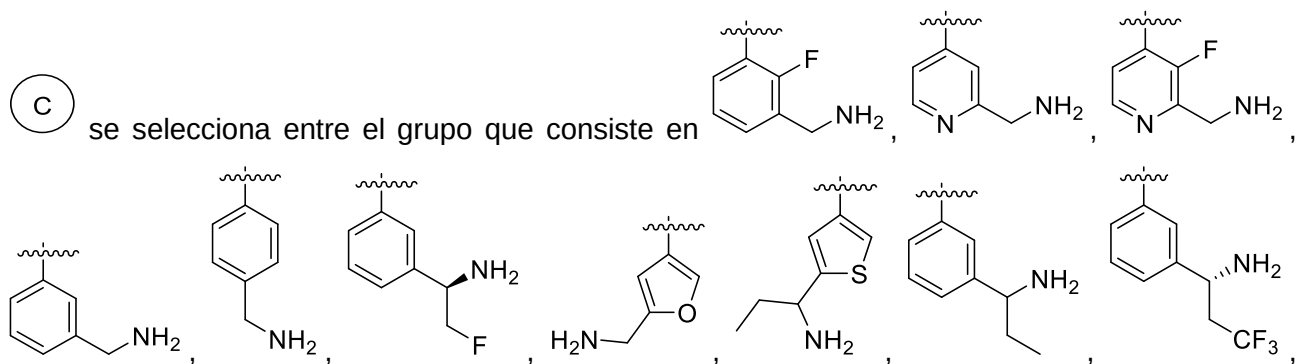
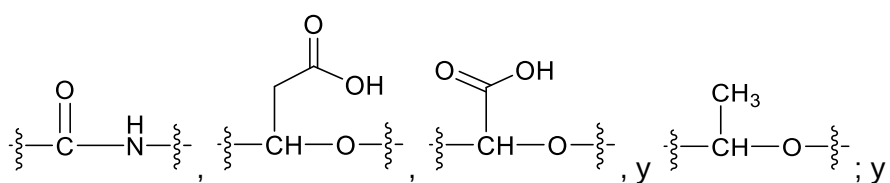


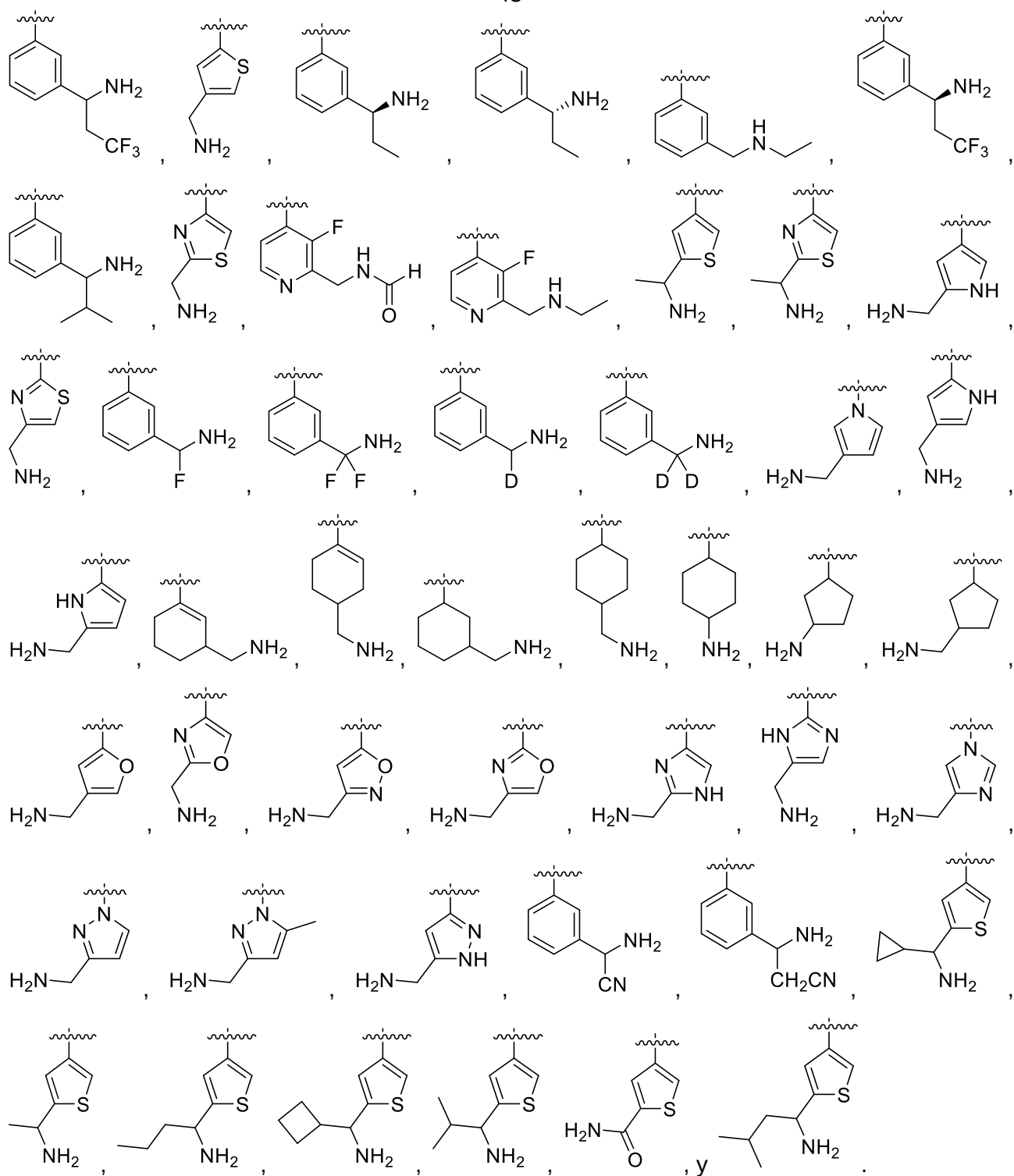
5





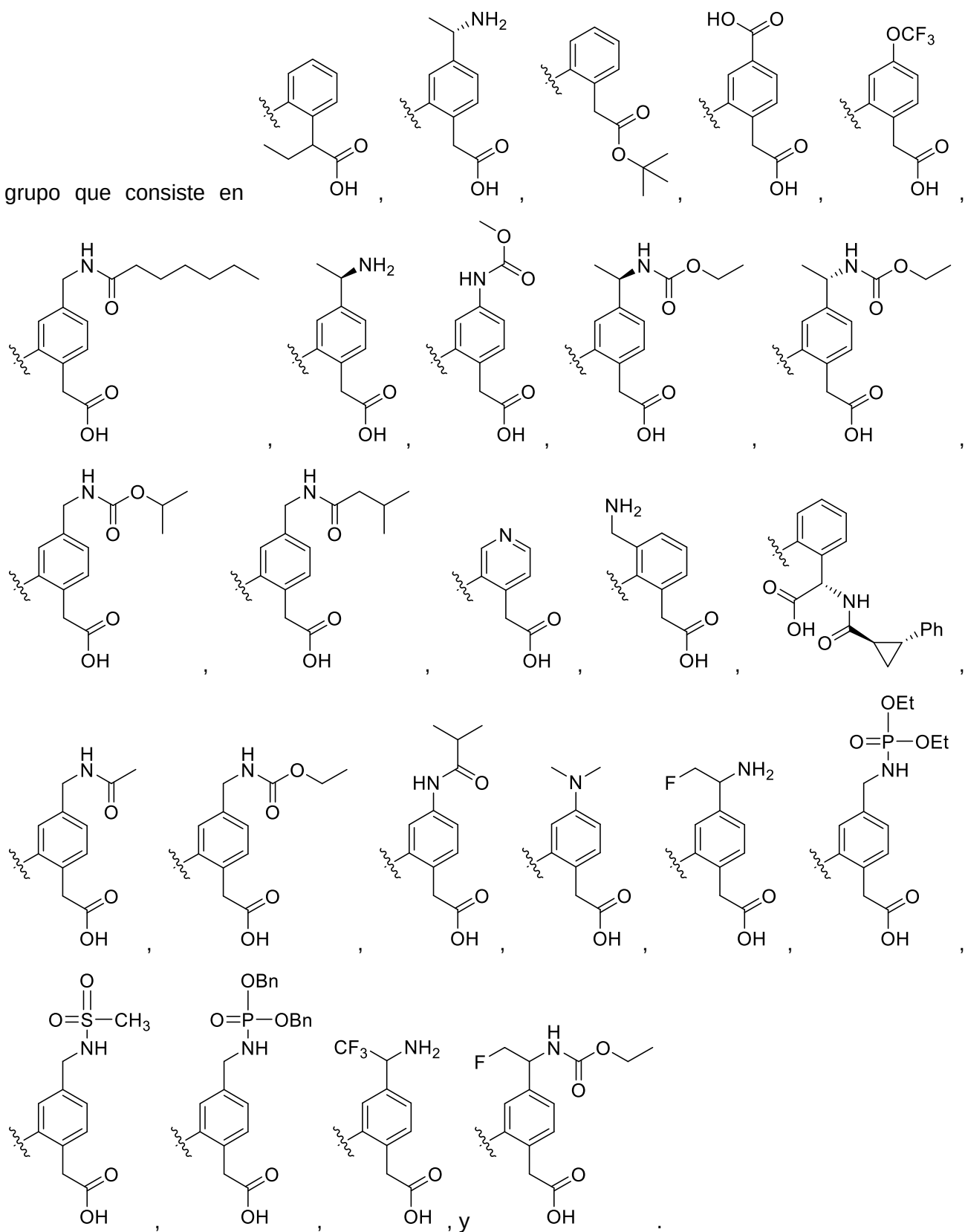
5 ---J---K--- se selecciona entre el grupo que consiste en $\text{---CH}_2\text{---O---}$, $\text{---O---CH}_2\text{---}$,



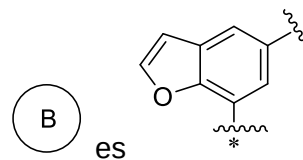


En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (I) A se selecciona entre el

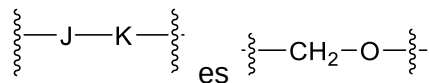
grupo que consiste en



En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (I),



En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (I),

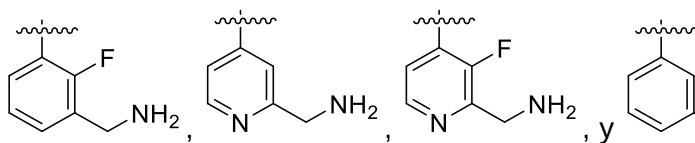


En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (I),



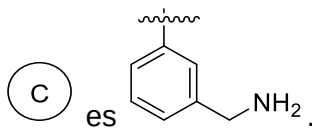
se selecciona entre el

5 grupo que consiste en

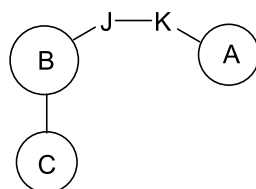


, y

realización preferidas,



La presente invención provee compuestos con la estructura de Fórmula (II), y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:

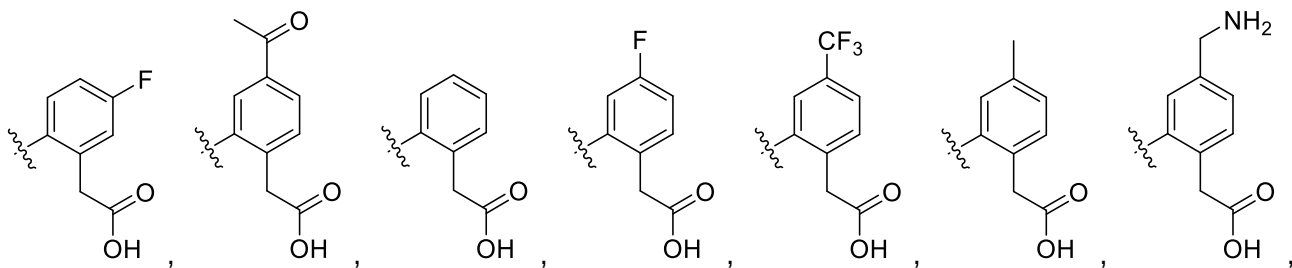
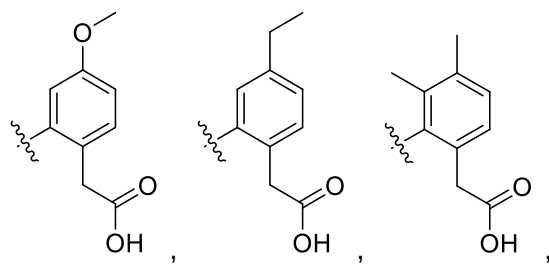


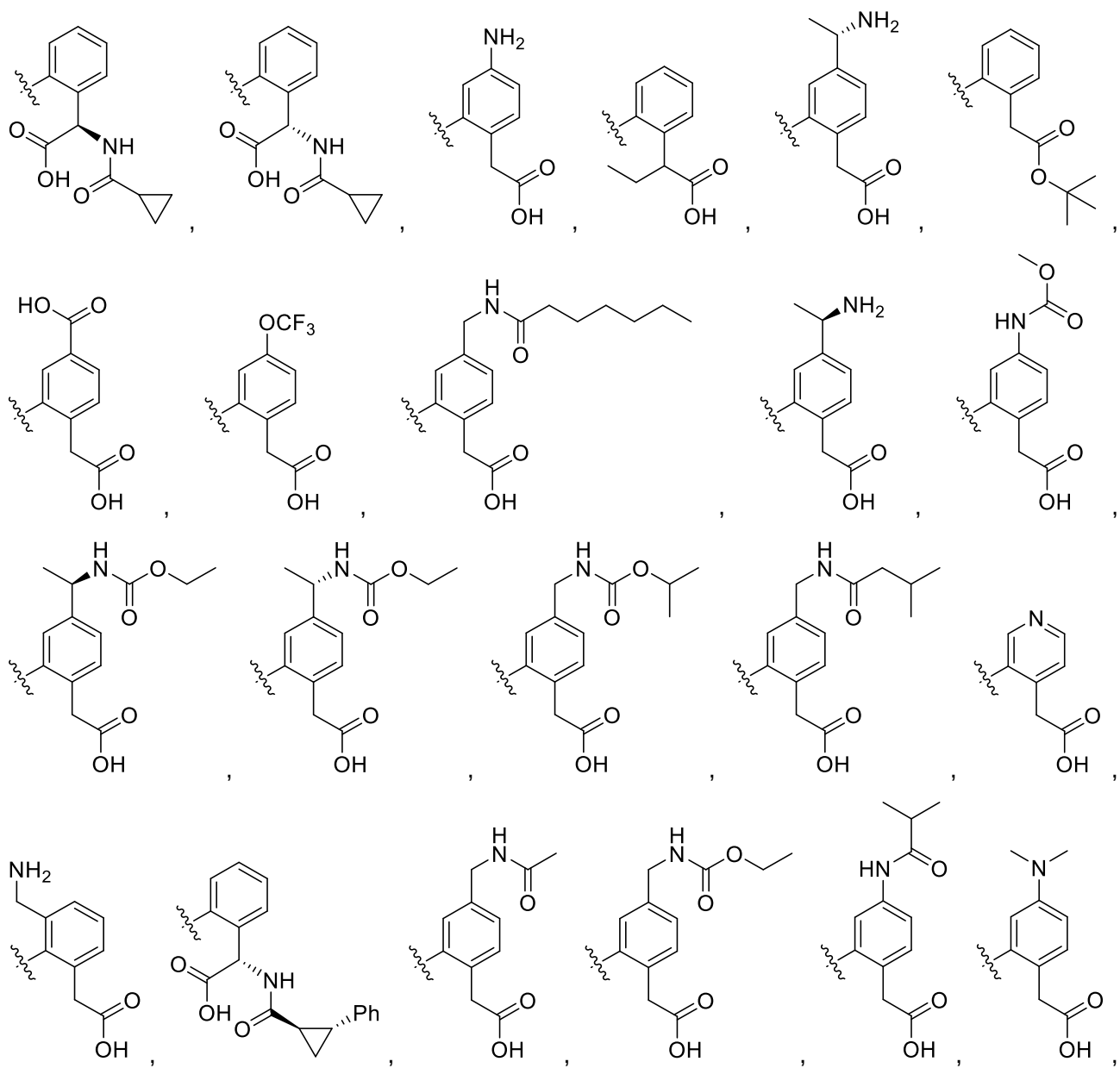
(II);

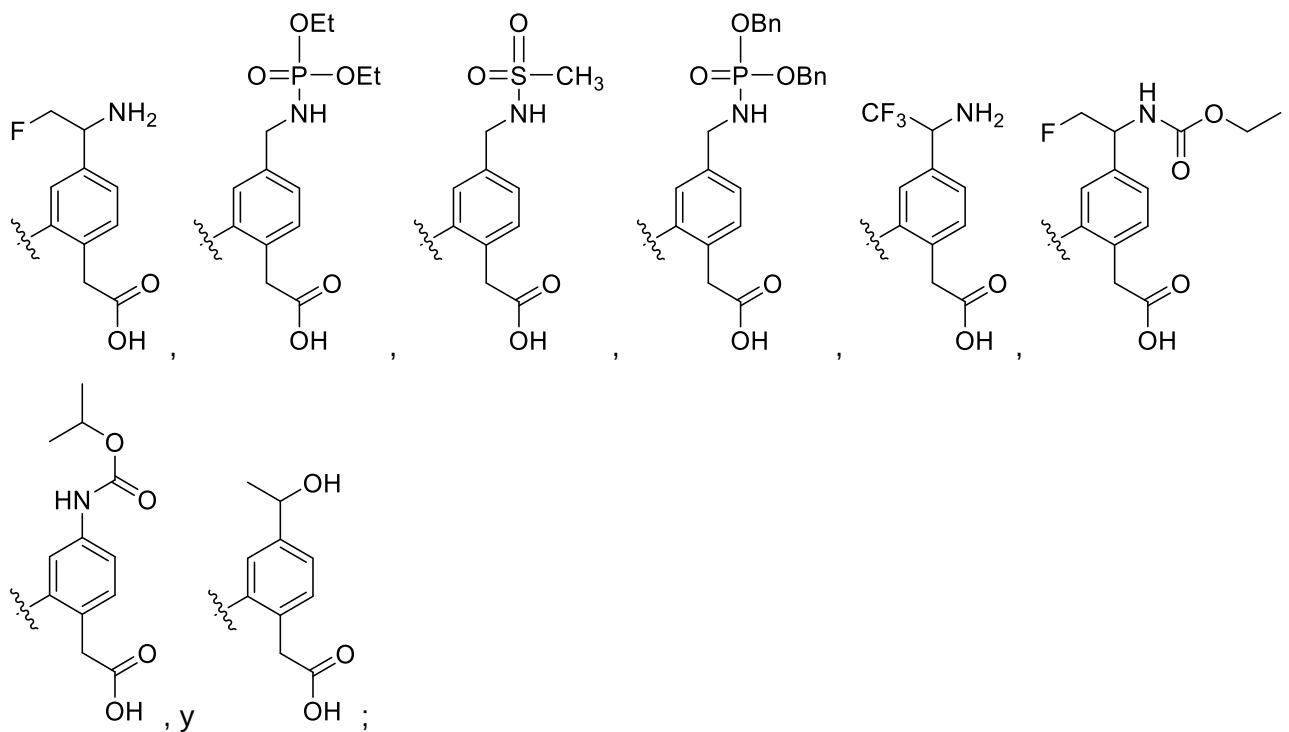
10 donde:



se selecciona entre el grupo que consiste en

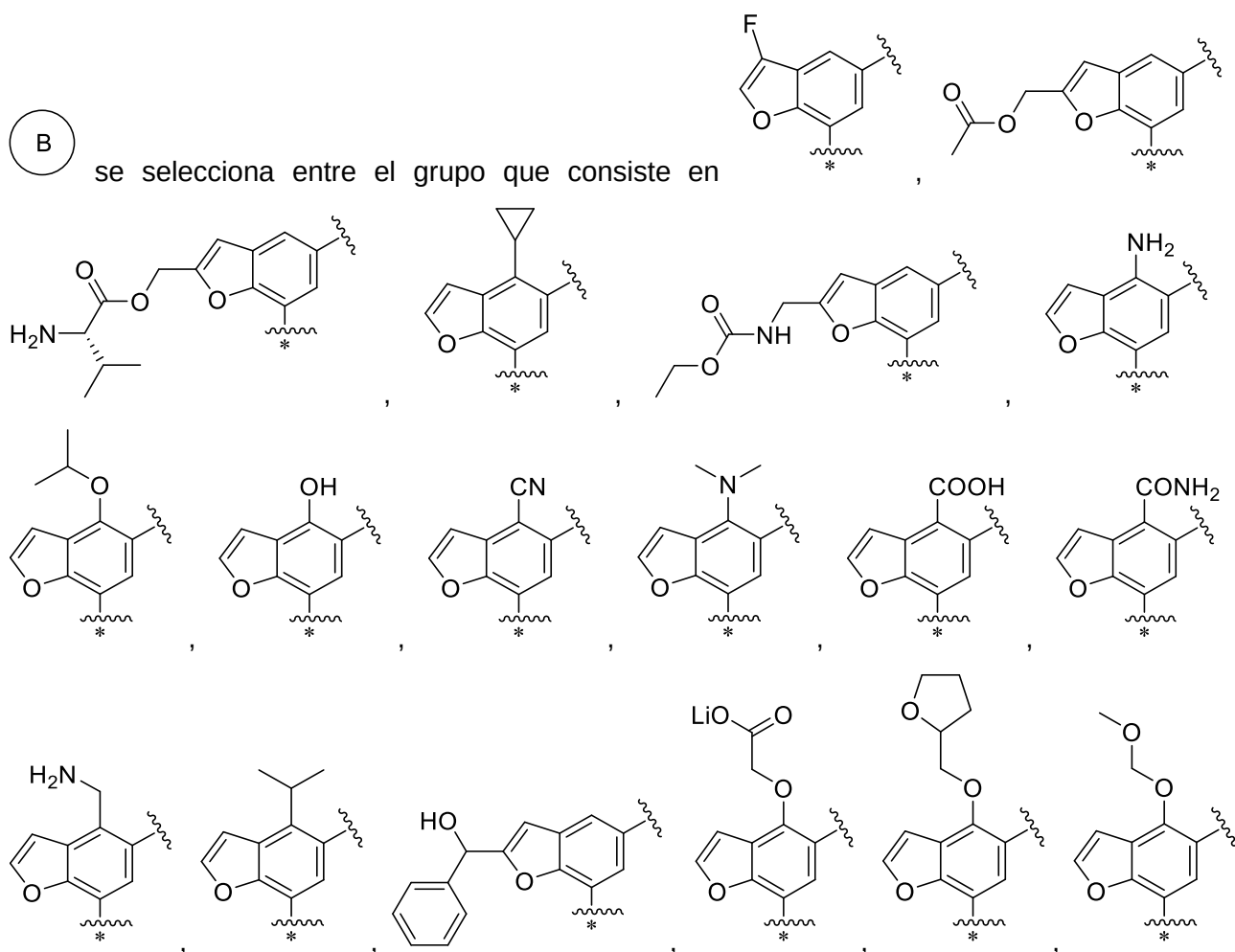


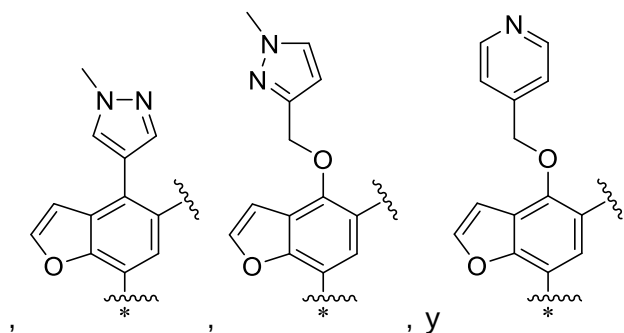




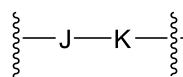
B

se selecciona entre el grupo que consiste en

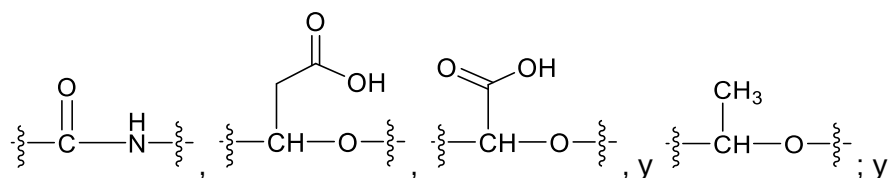
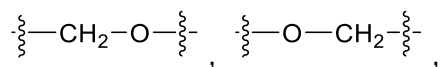




; donde el asterisco (*) indica el punto de unión a



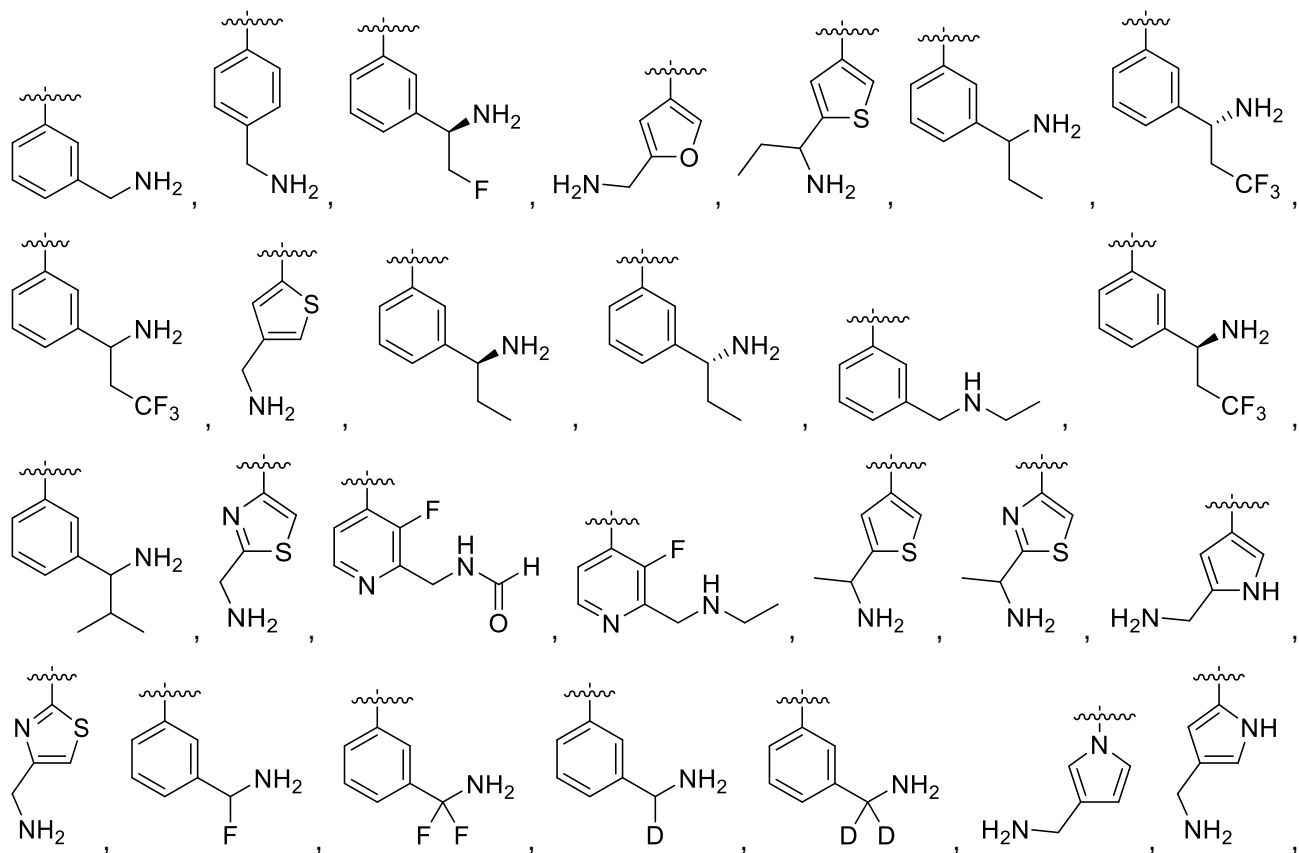
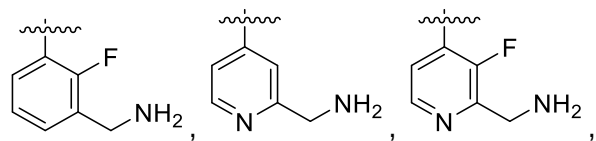
se selecciona entre el grupo que consiste en



5

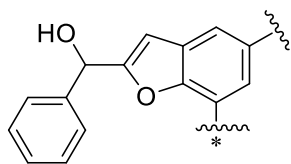
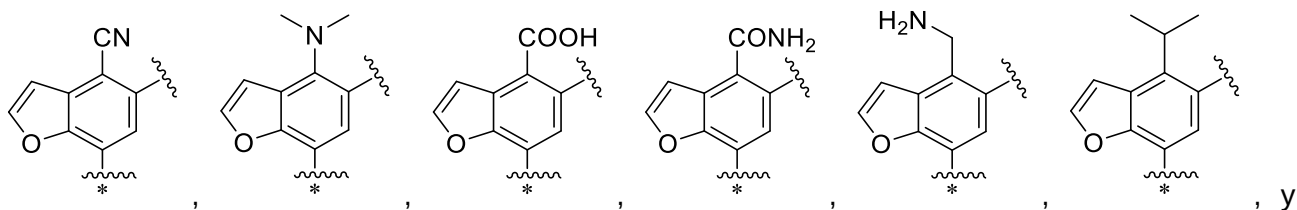


se selecciona entre el grupo que consiste en



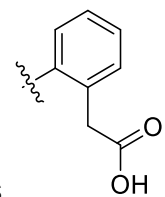


grupo que consiste en

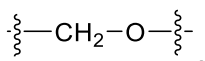


; donde el asterisco (*) indica el punto de unión a (C).

En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (II), (A) es



En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (II), ---J---K--- es

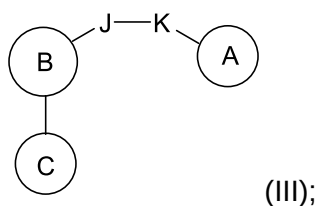


En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (II), (C) se selecciona entre el

grupo que consiste en , , , y . En formas de

realización preferidas, (C) es .

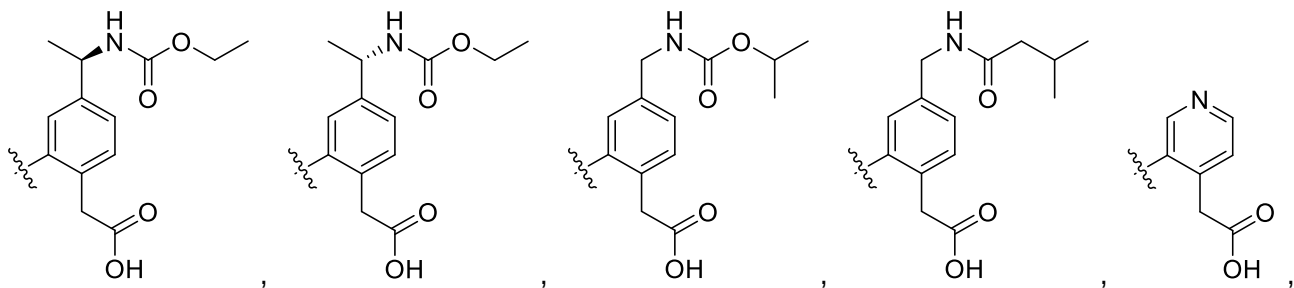
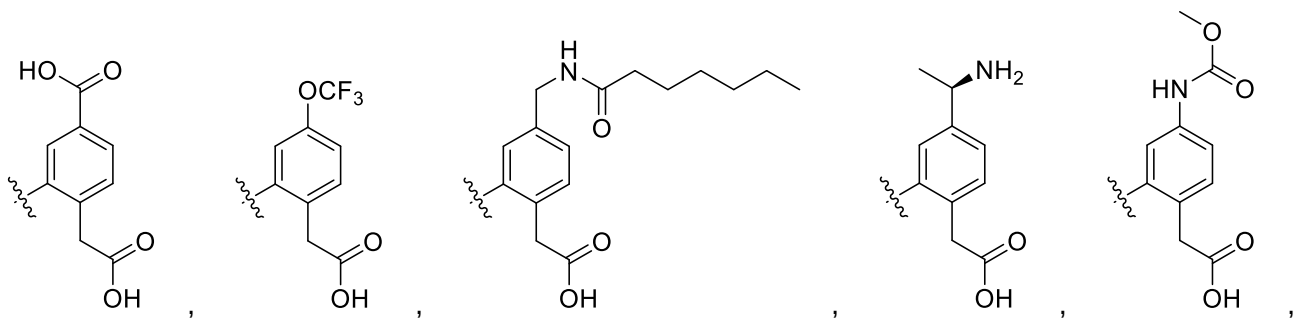
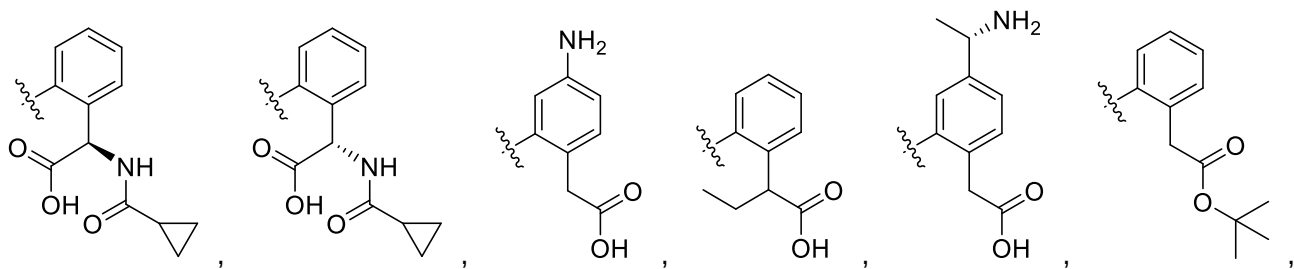
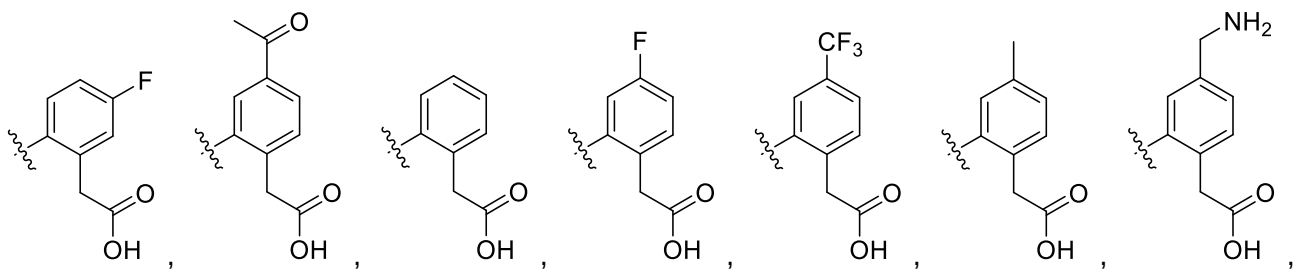
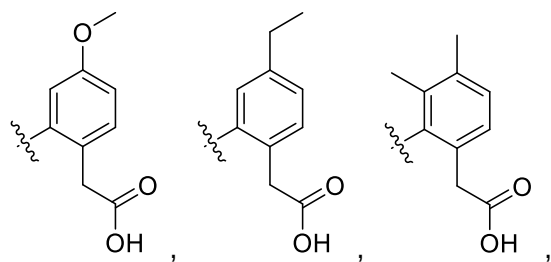
La presente invención provee compuestos con la estructura de Fórmula (III), y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:

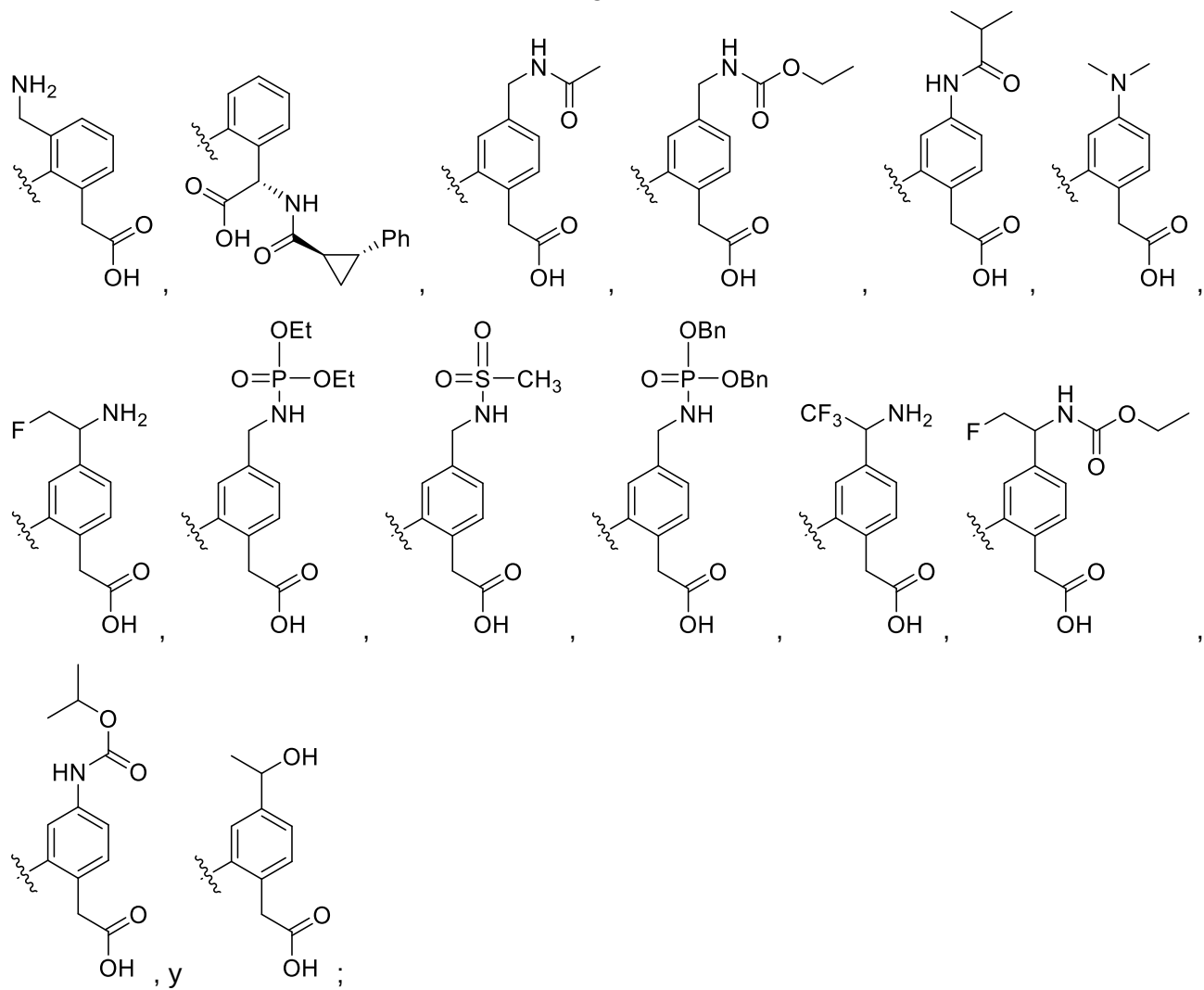


donde:

A

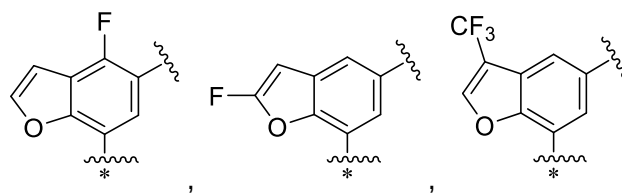
se selecciona entre el grupo que consiste en



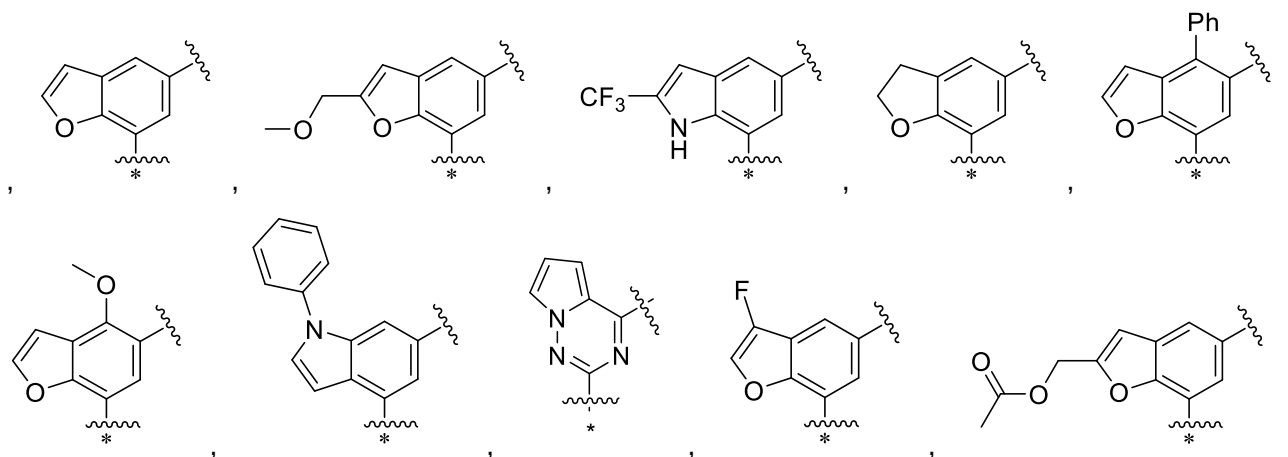


B

se selecciona entre el grupo que consiste en

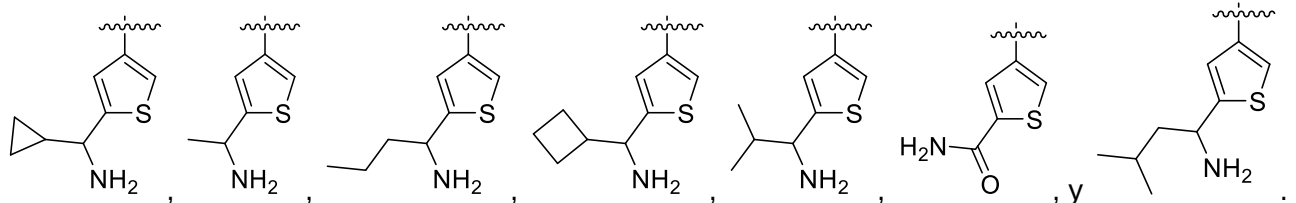
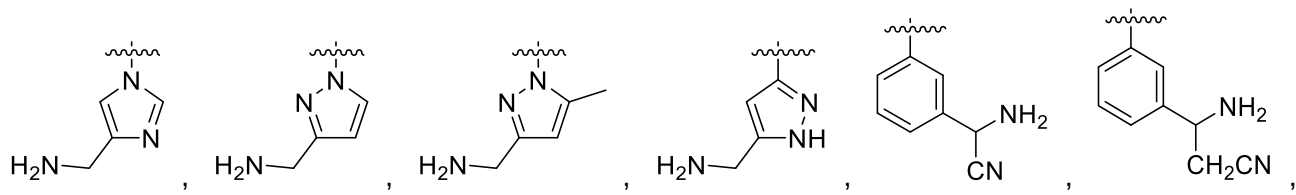
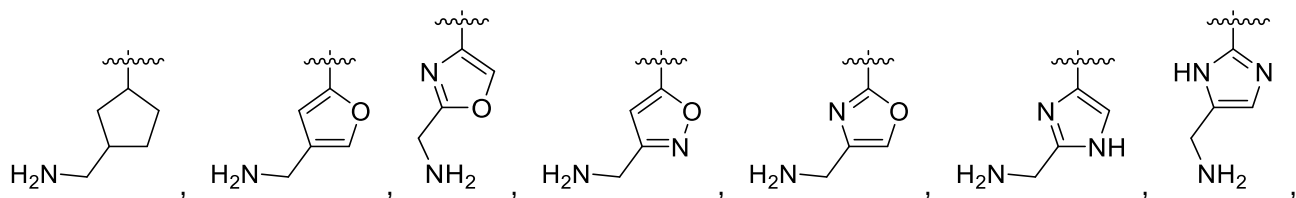
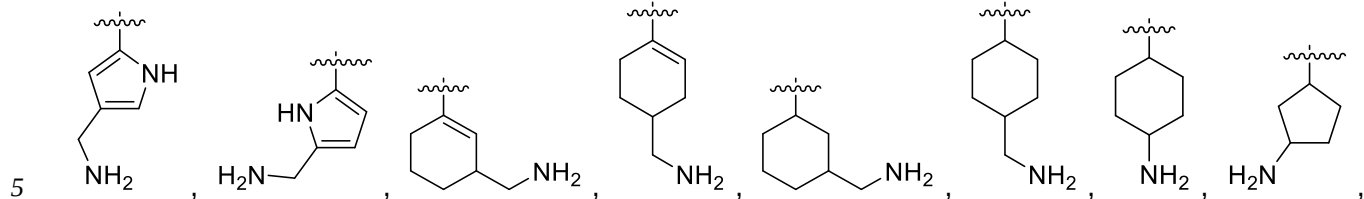
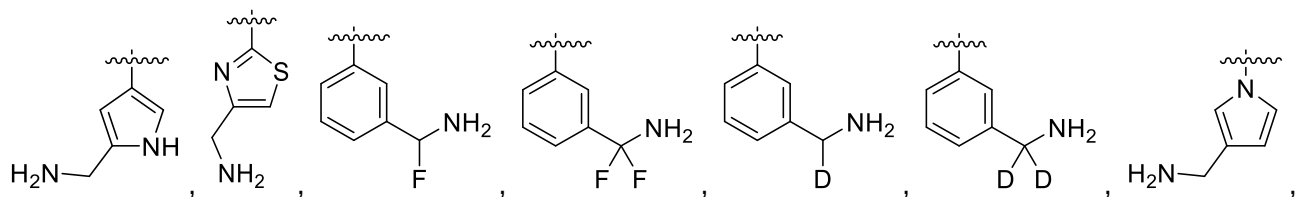
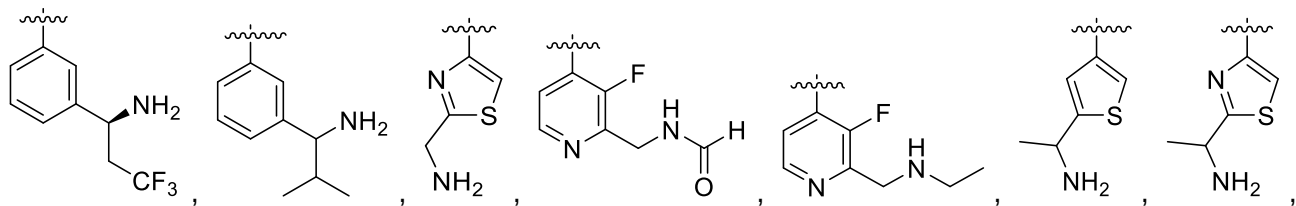
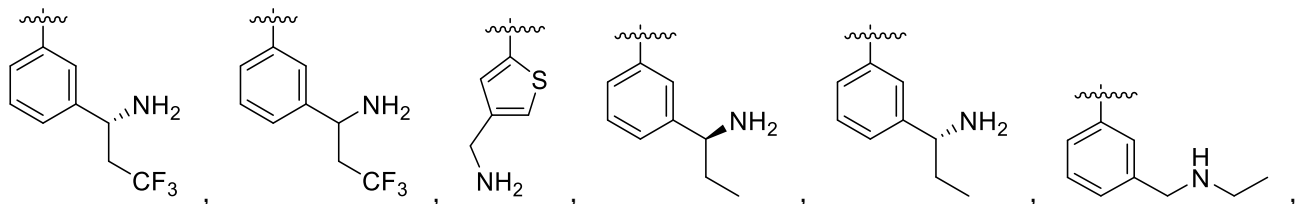
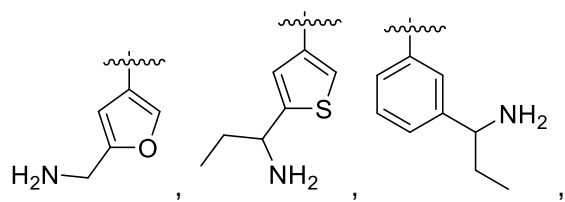


5



C

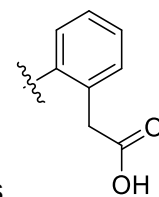
se selecciona entre el grupo que consiste en



En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (III),

(A)

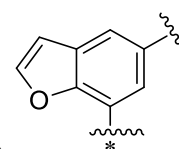
es



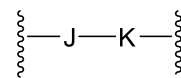
En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (III),

(B)

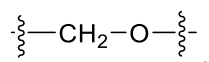
es



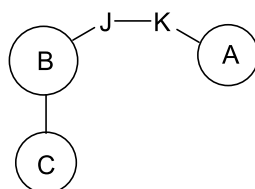
En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (III),



es



- 5 La presente invención provee compuestos con la estructura de Fórmula (IV), y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:



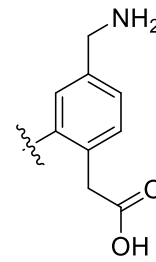
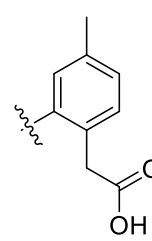
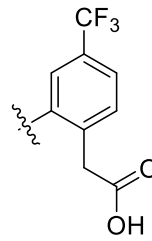
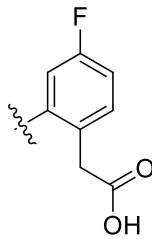
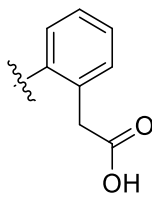
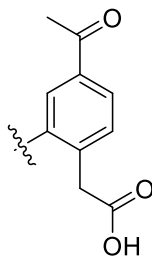
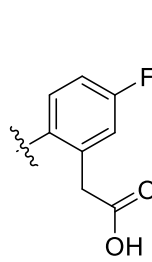
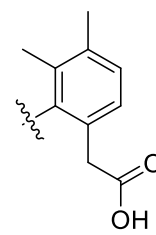
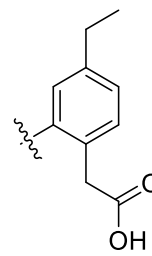
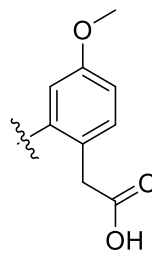
(IV);

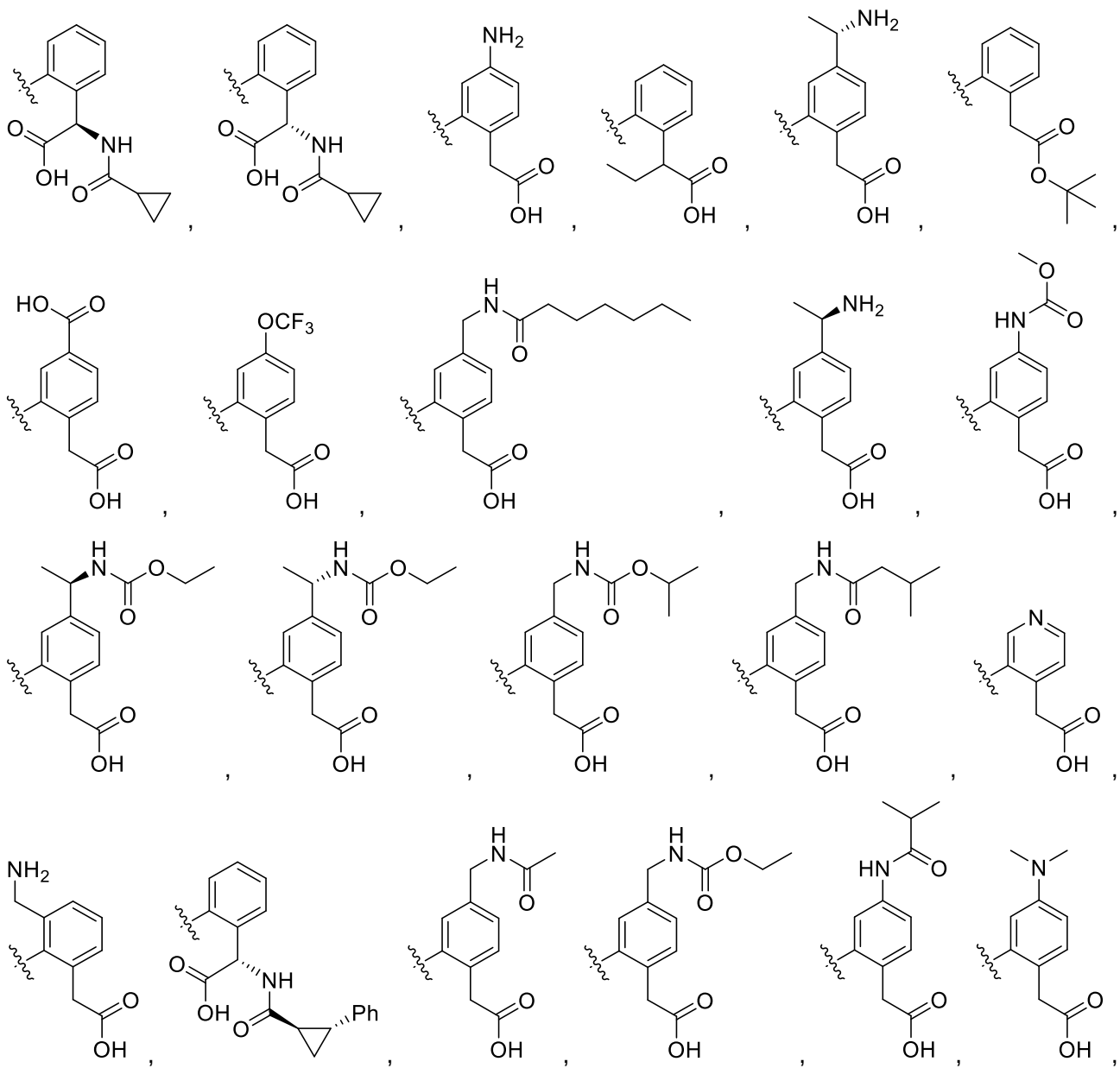
donde:

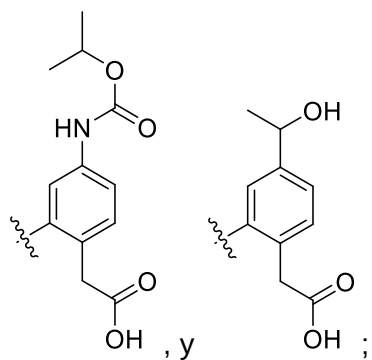
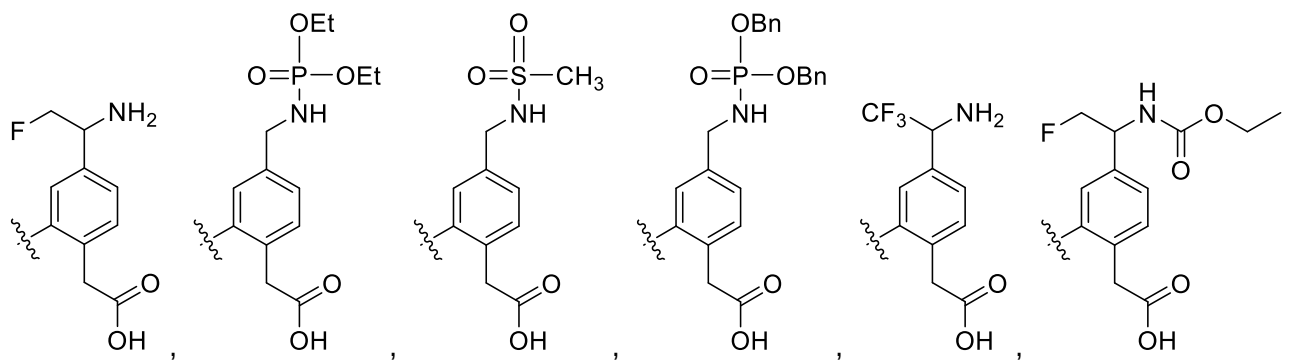
10

(A)

se selecciona entre el grupo que consiste en

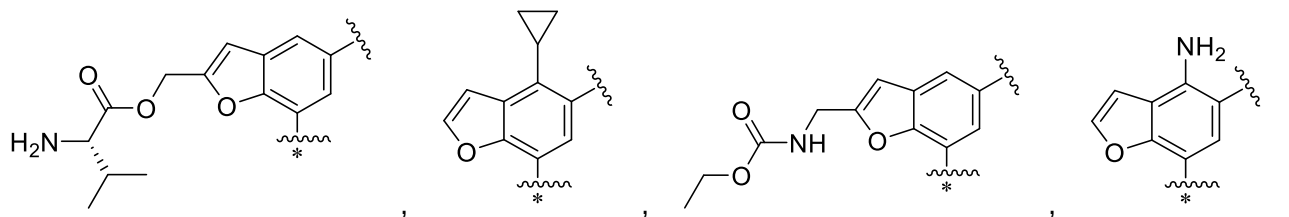
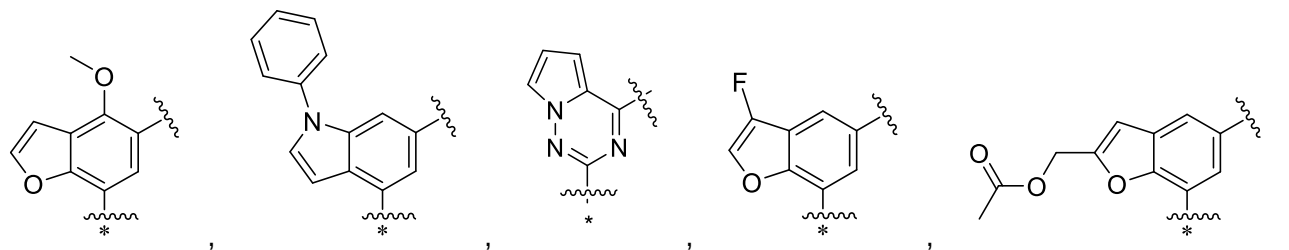
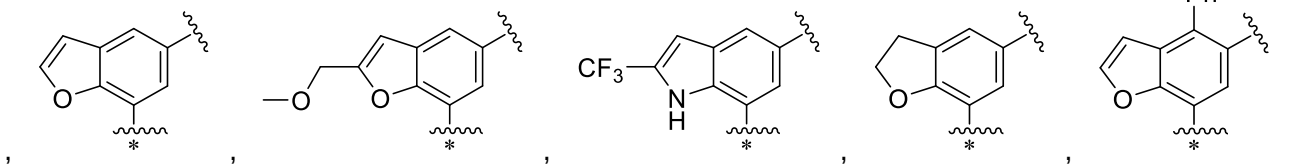
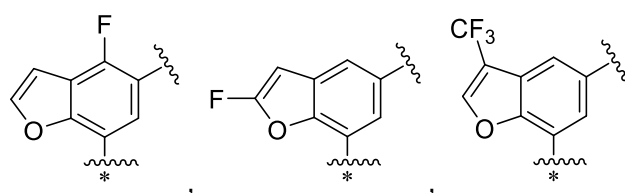


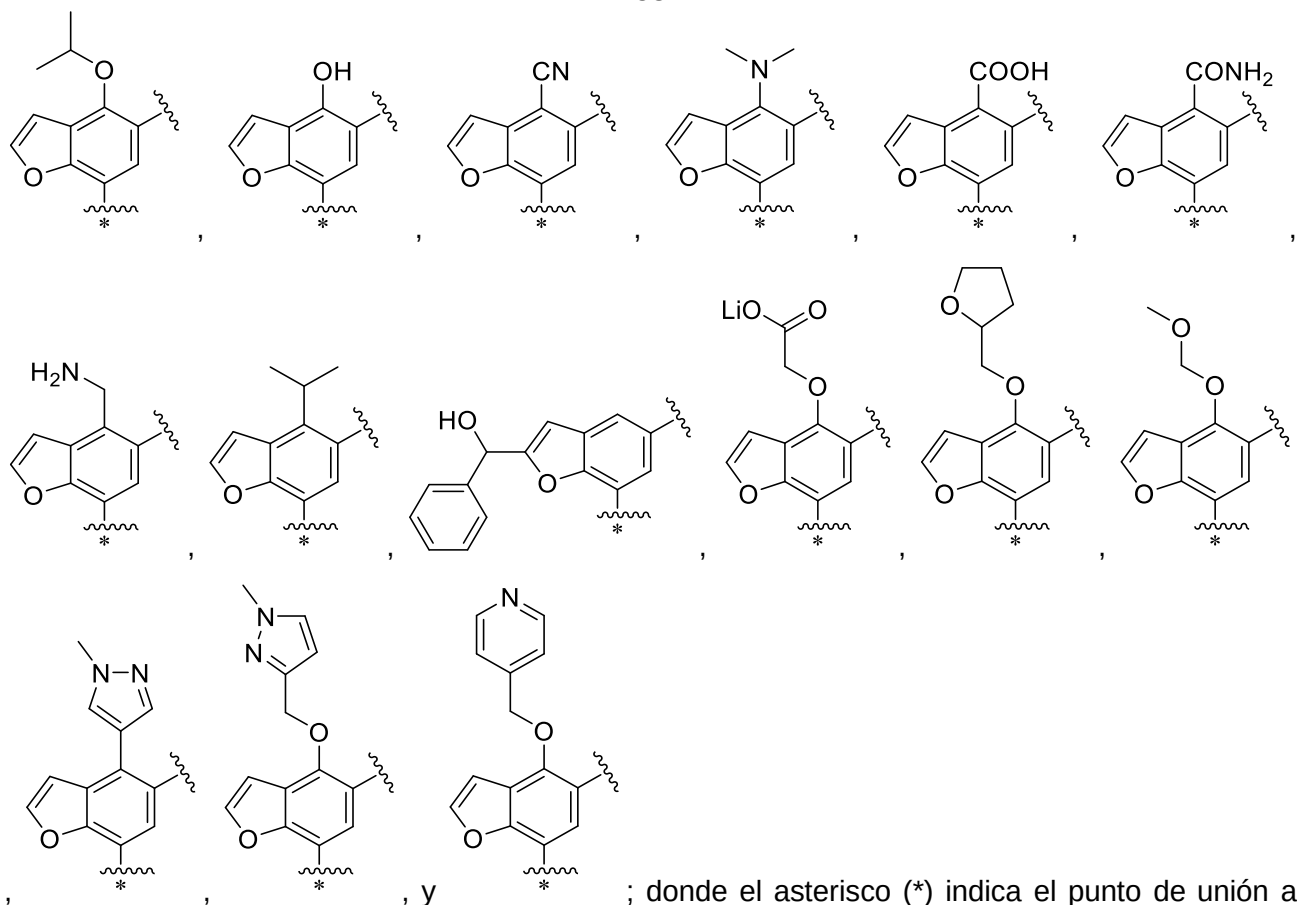




B

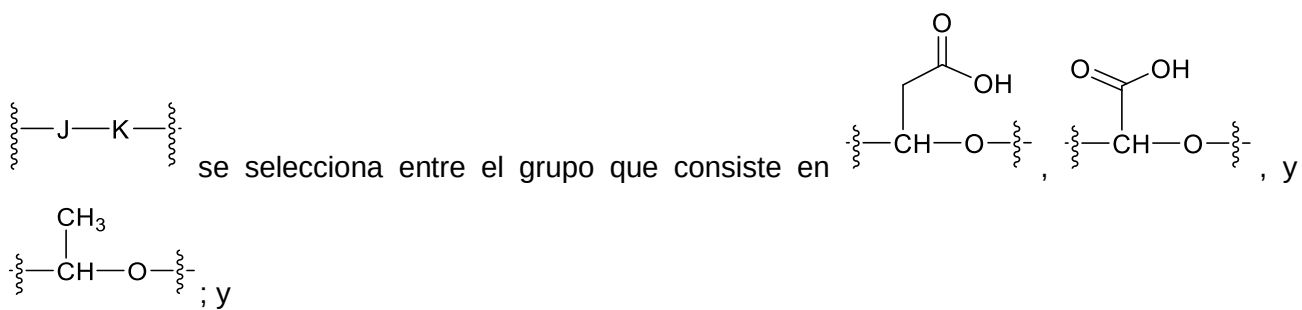
se selecciona entre el grupo que consiste en





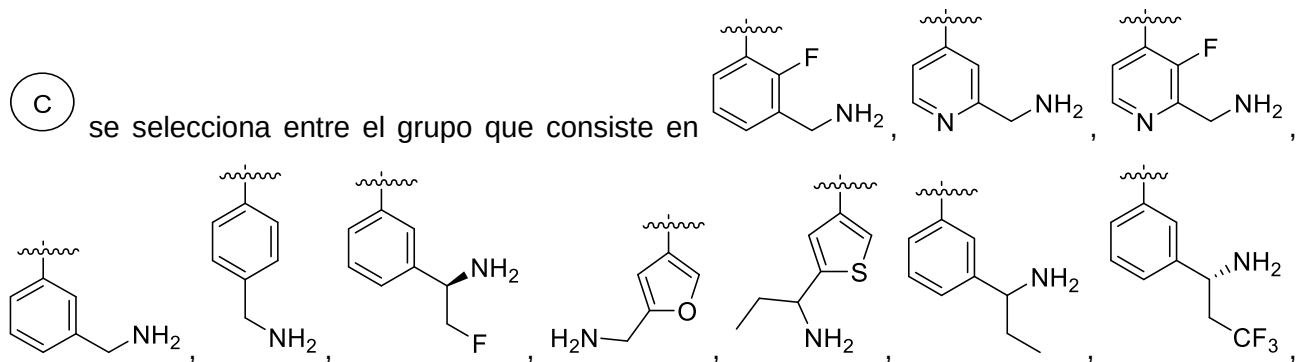
(C);

5

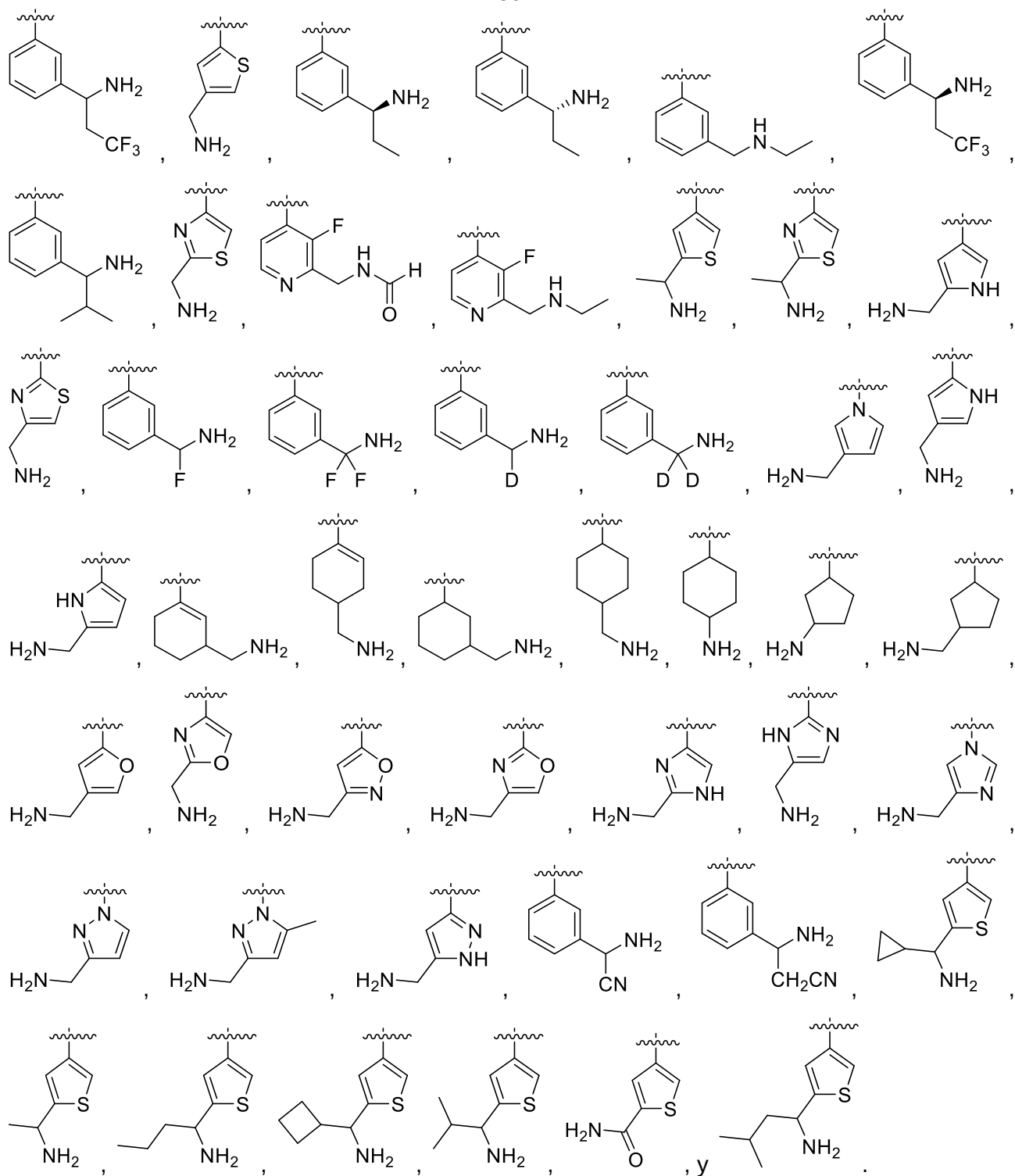


(C)

se selecciona entre el grupo que consiste en



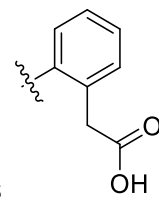
59



En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (IV),

(A)

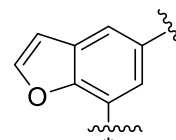
es



En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (IV),



es



En algunas formas de realización de los compuestos de fórmula (IV),



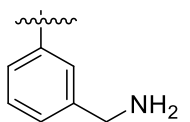
se selecciona entre el

grupo que consiste en , , , y . En formas de

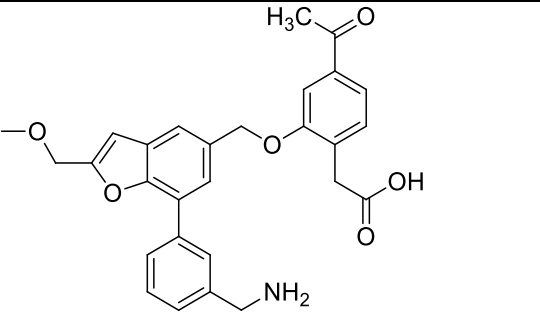
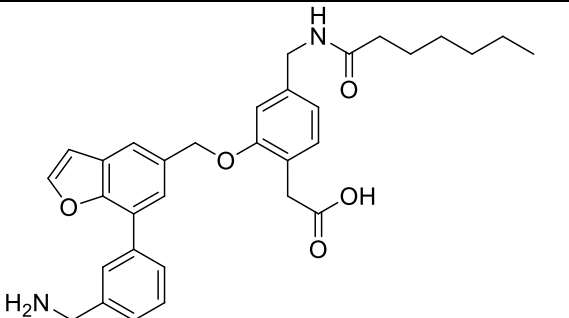
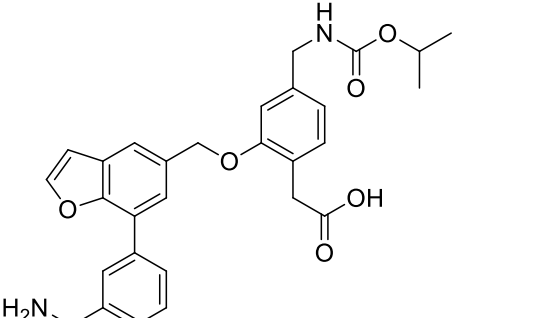
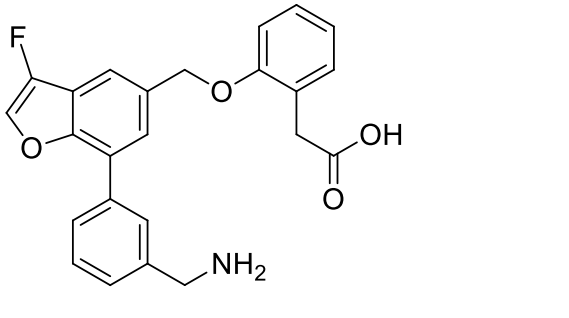
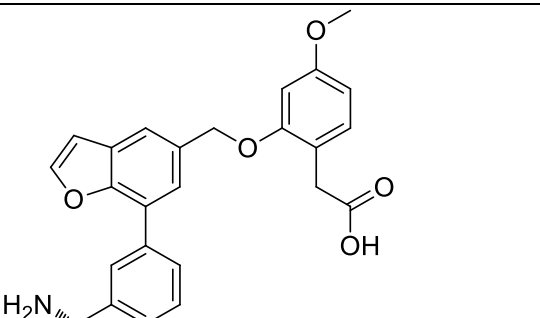
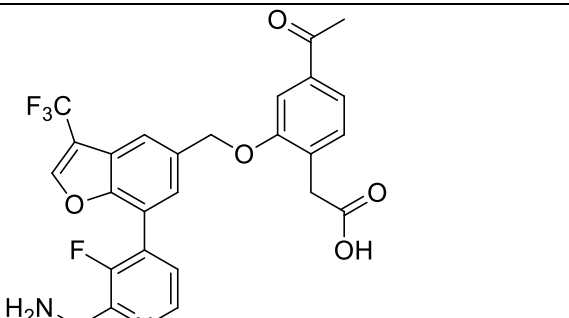
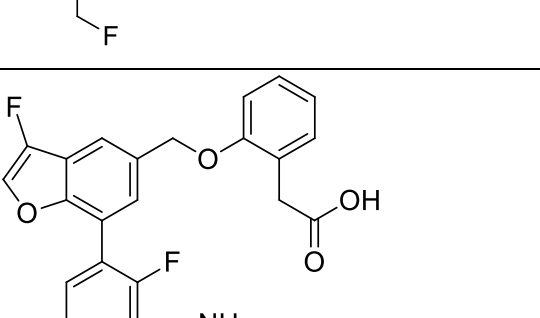
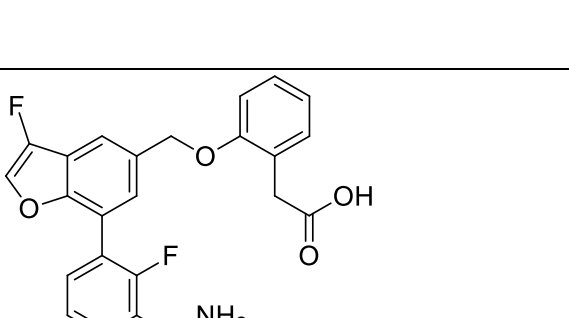
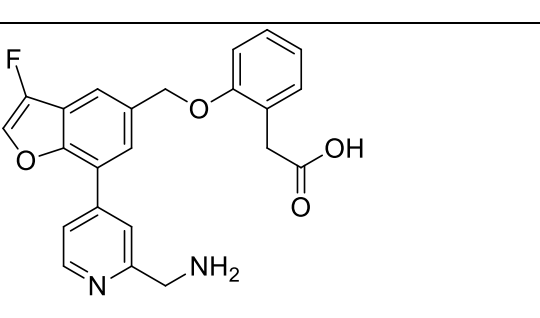
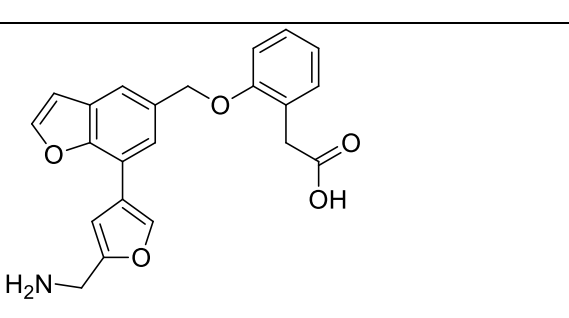
realización preferidas,

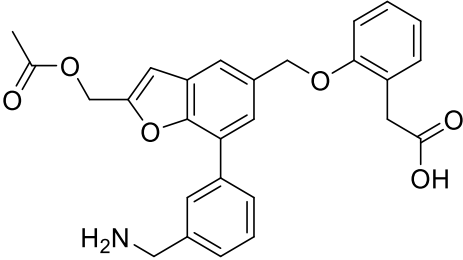
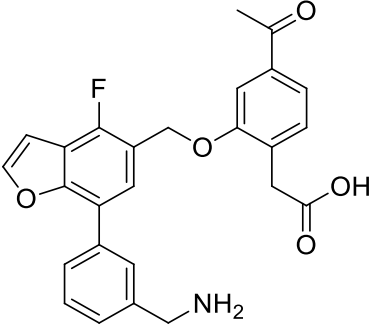
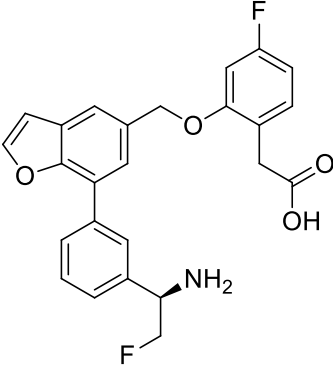
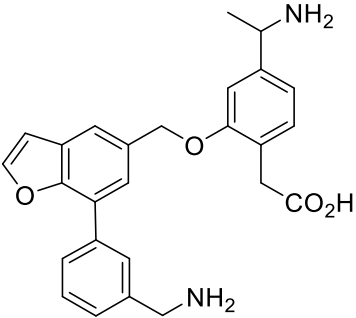
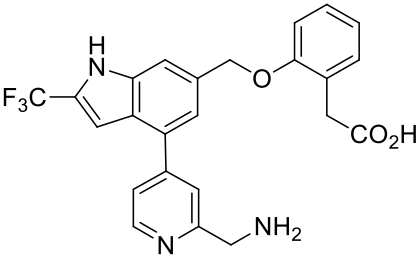
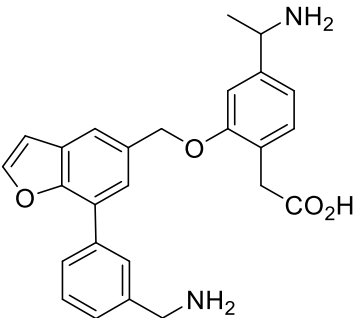
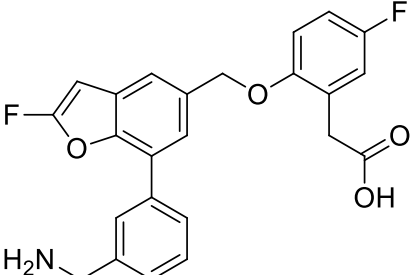
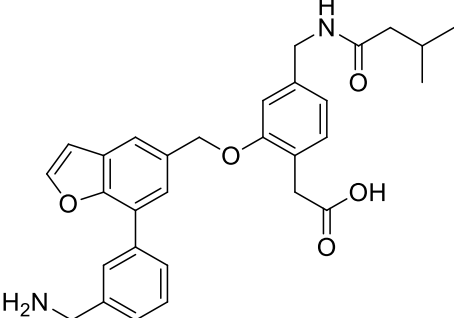


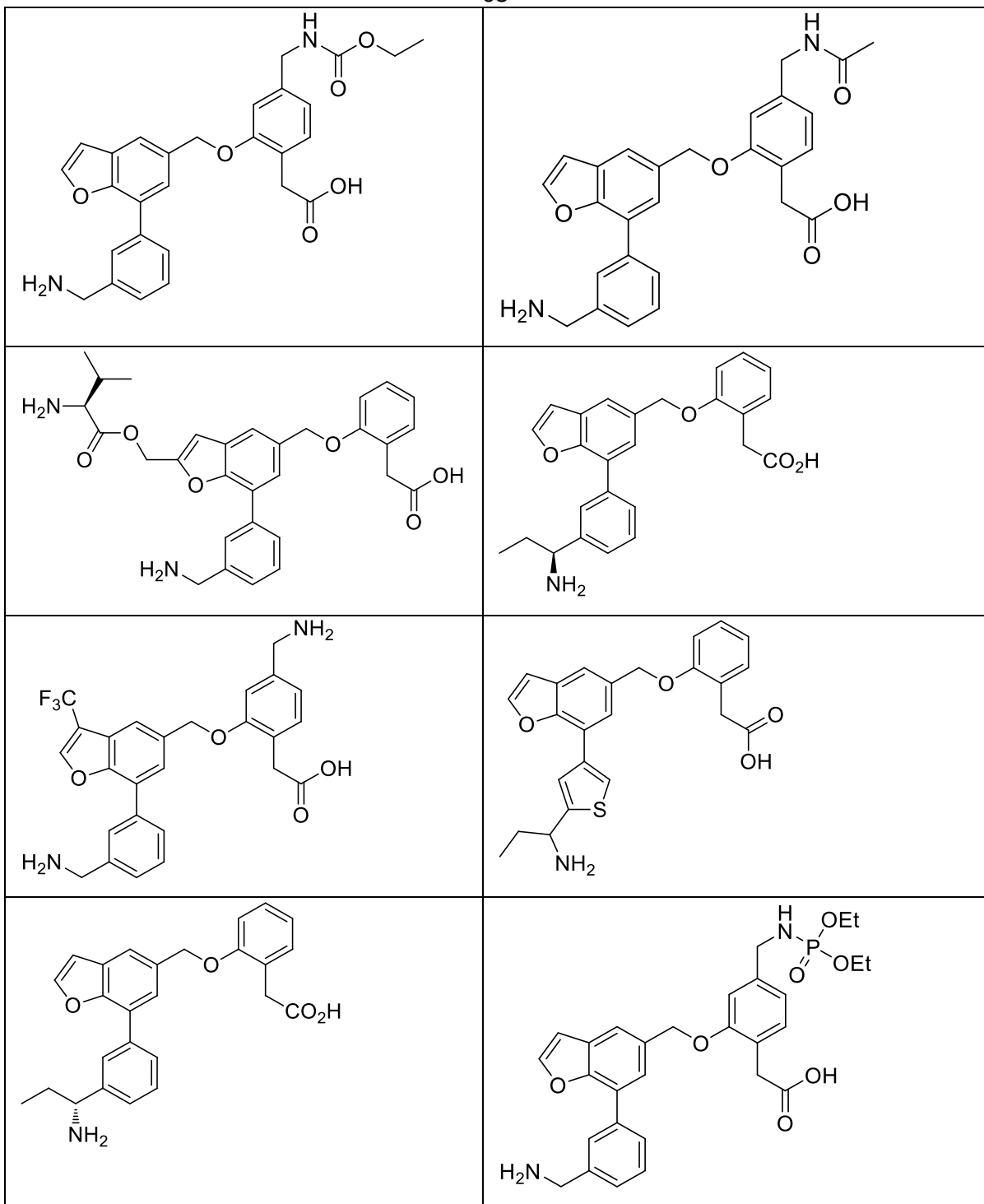
es

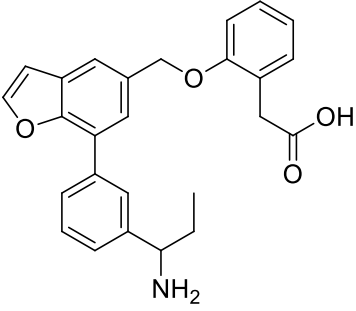
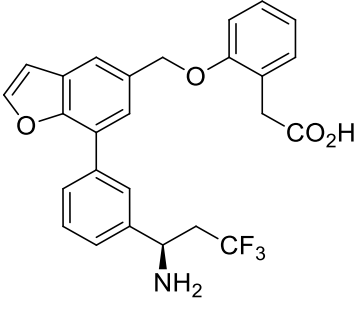
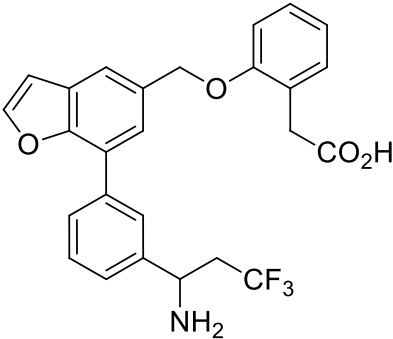
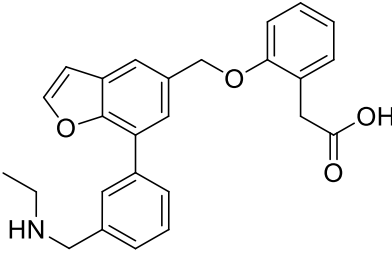
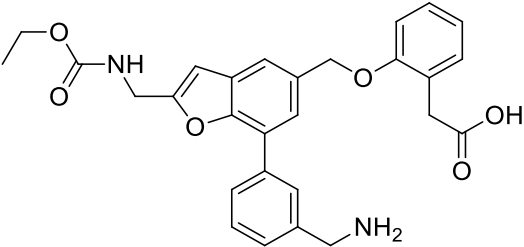
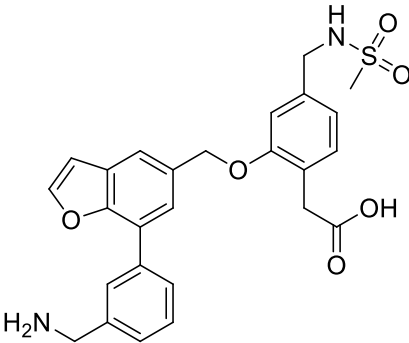
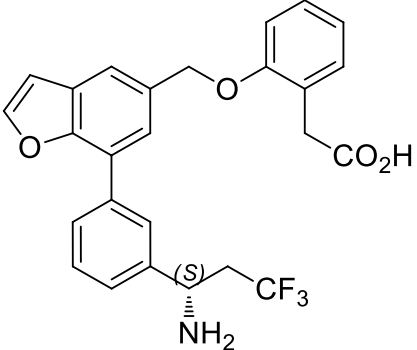
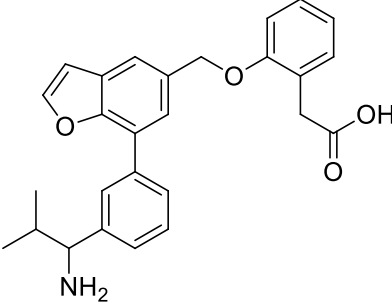


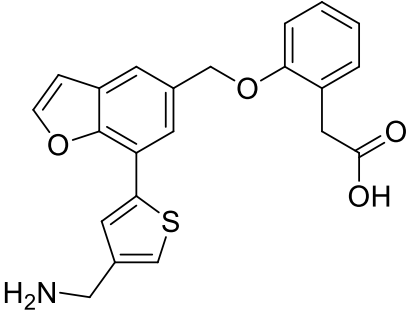
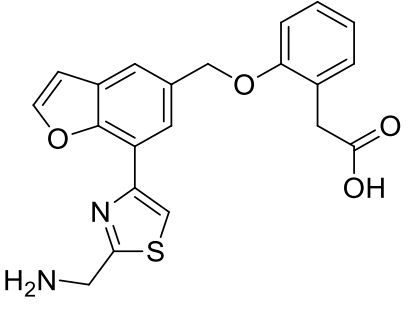
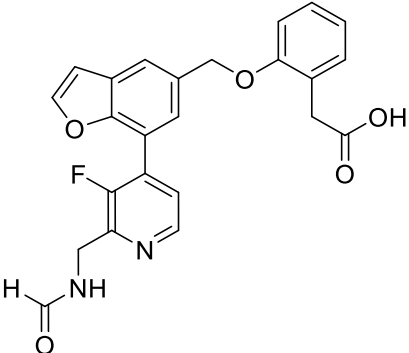
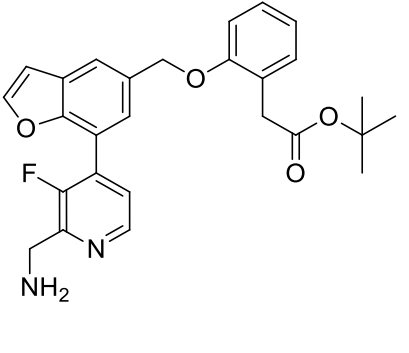
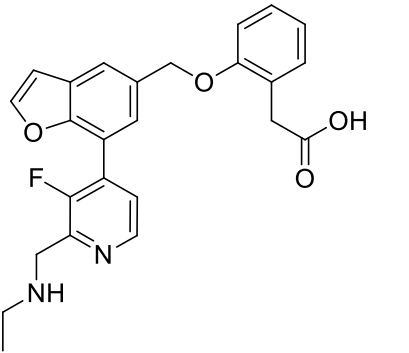
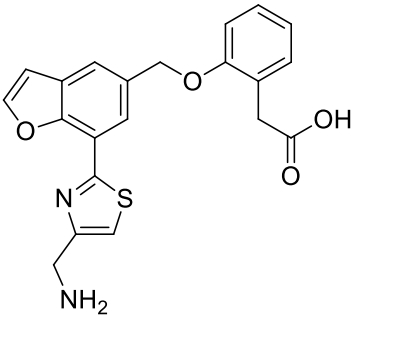
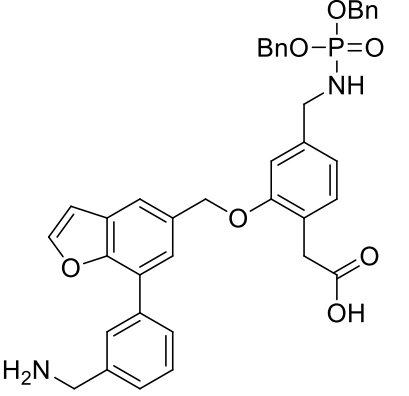
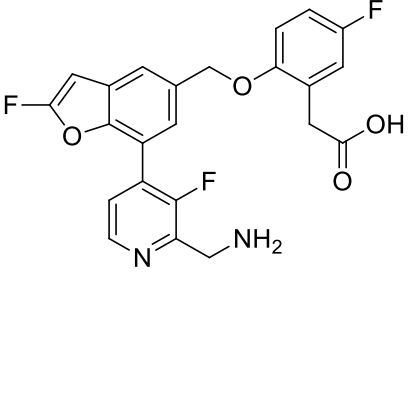
- 5 En algunas formas de realización, el compuesto de la invención se selecciona entre la tabla siguiente de compuestos, y sales aceptables farmacéuticamente del mismo:

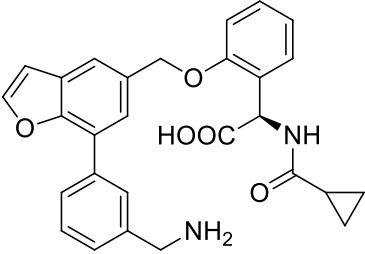
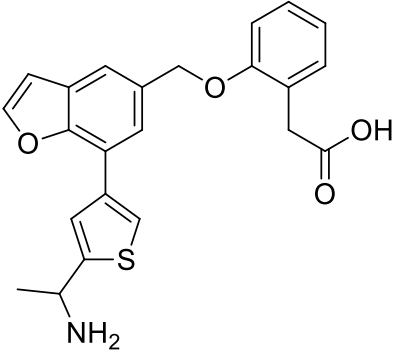
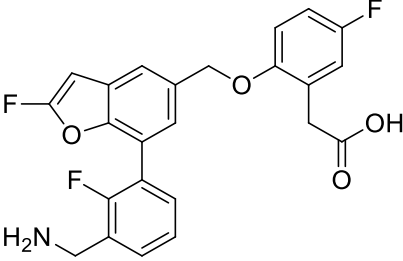
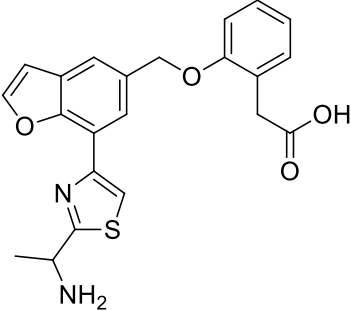
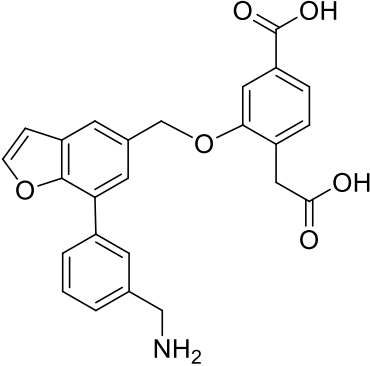
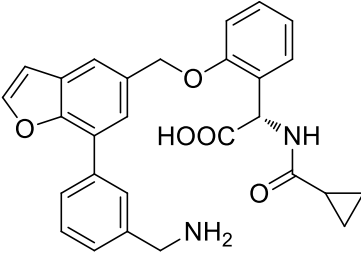
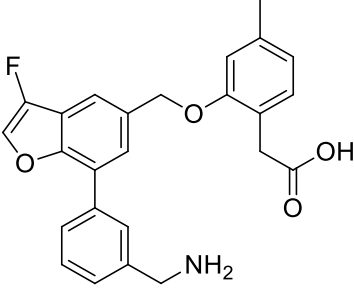
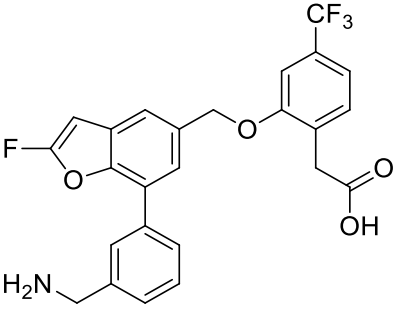
 <chem>COc1cc2cc(ccc2O1)C(c3ccc(CN)cc3)COc4cc(C(=O)O)cc(C(=O)C)c4</chem>	 <chem>NCc1ccc(cc1)C2=CC=C3C=C(C=C2)OC(C3)COc4ccc(cc4)C(=O)NCCCCC</chem>
 <chem>NCc1ccc(cc1)C2=CC=C3C=C(C=C2)OC(C3)COc4ccc(cc4)C(=O)N(C)C(C)C</chem>	 <chem>O=C(O)Cc1ccc(OCc2cc3cc(F)cc(O2)c3Cc4ccc(CN)cc4)cc1</chem>
 <chem>O=C(O)Cc1ccc(OCc2cc3cc4cc(O2)cc(Cc5ccc(CN)cc5F)c3)cc1</chem>	 <chem>O=C(O)Cc1ccc(OCc2cc3cc4cc(F)c(Cc5ccncc5N)c3cc2)cc1</chem>
 <chem>NCc1cccc(c1F)C2=CC=C3C=C(C=C2)OC(C3)COc4cc(F)cc(O2)c3ccccc34</chem>	 <chem>NCc1ccncc1F2=CC=C3C=C(C=C2)OC(C3)COc4cc(F)cc(O2)c3ccccc34</chem>
 <chem>NCc1cccnc1C2=CC=C3C=C(C=C2)OC(C3)COc4cc(F)cc(O2)c3ccccc34</chem>	 <chem>NCc1ccoc1C2=CC=C3C=C(C=C2)OC(C3)COc4ccccc4C(=O)O</chem>

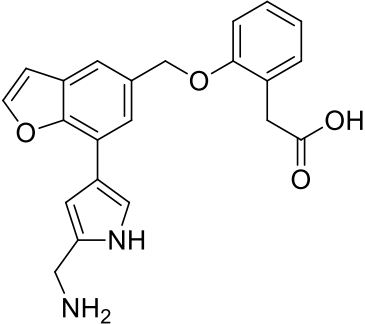
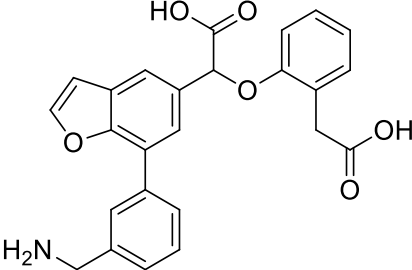
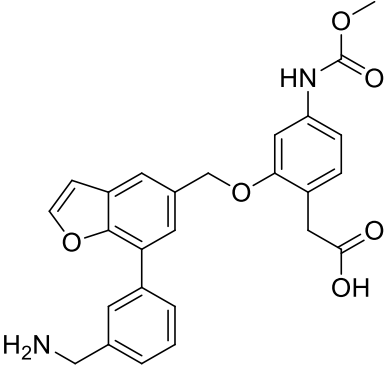
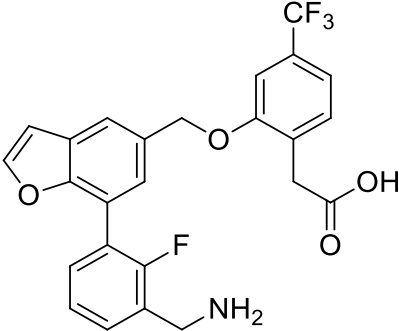
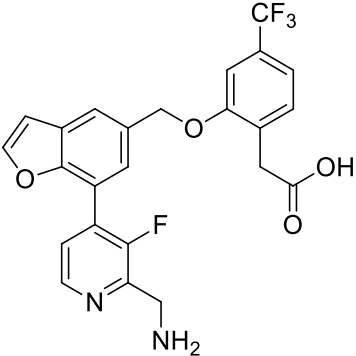
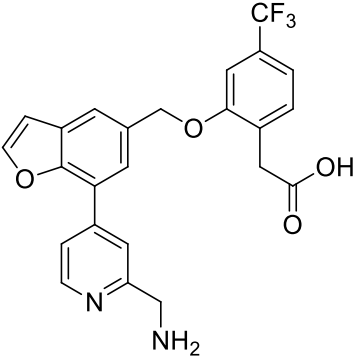
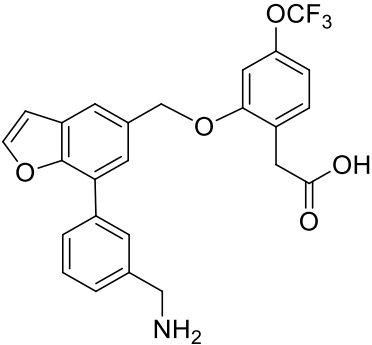
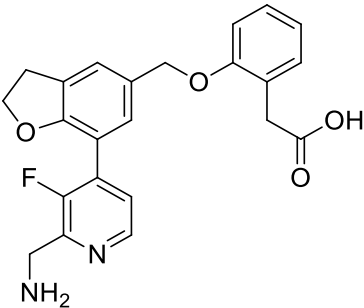
	
	 (+)-isomer
	 (-)-isomer
	

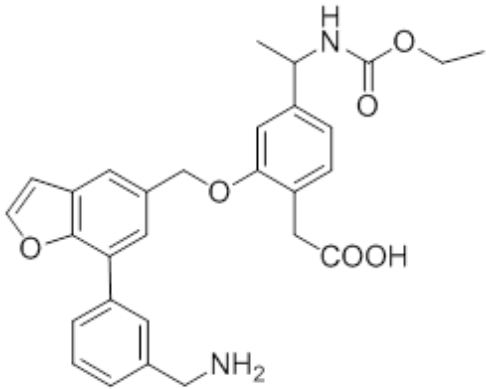
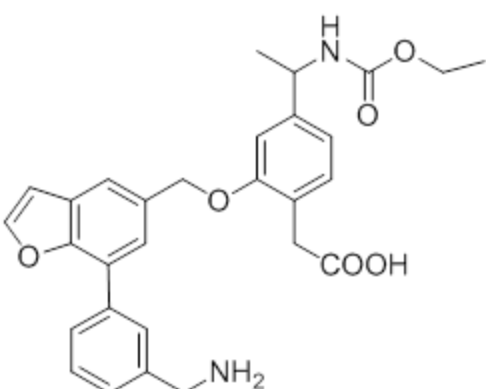
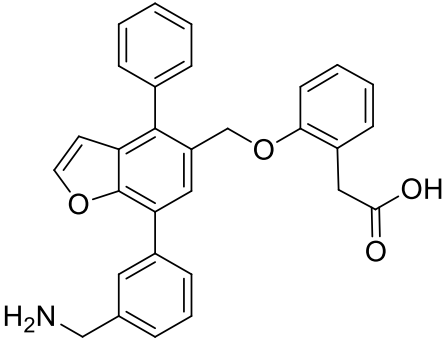
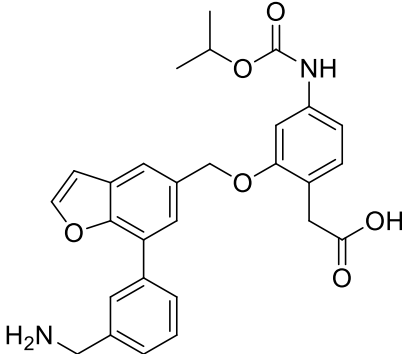
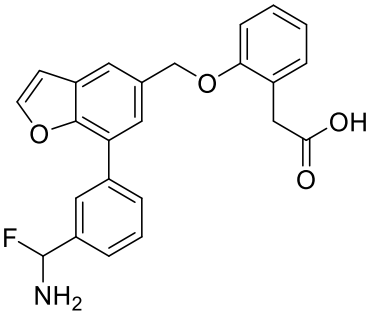
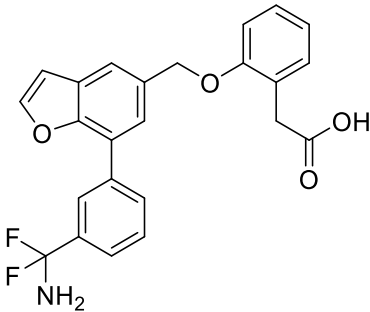
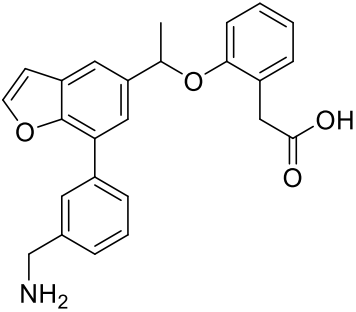
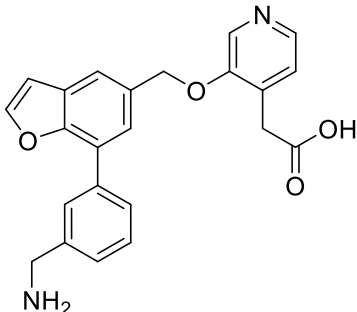


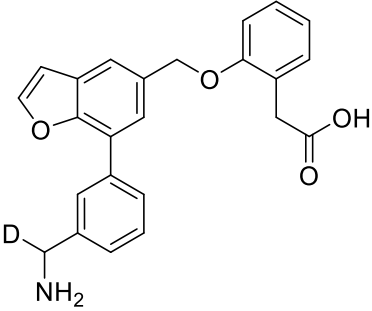
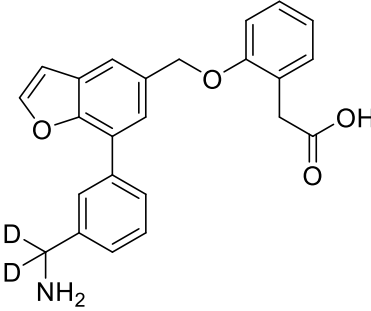
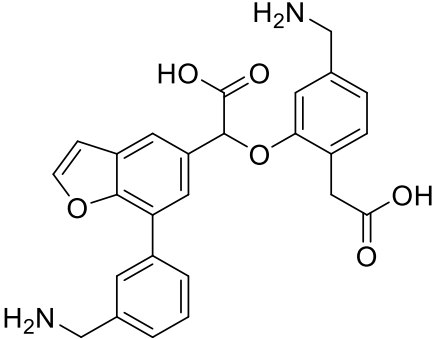
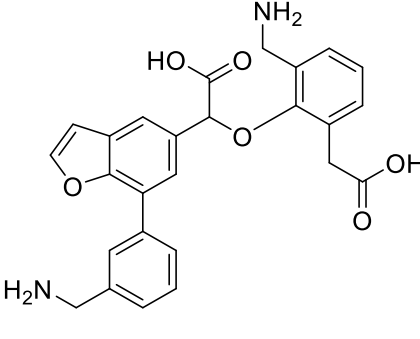
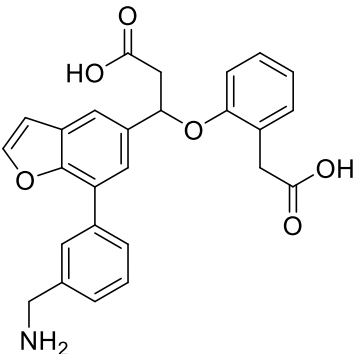
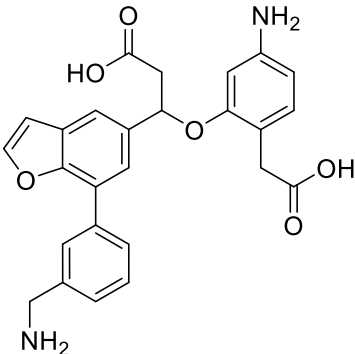
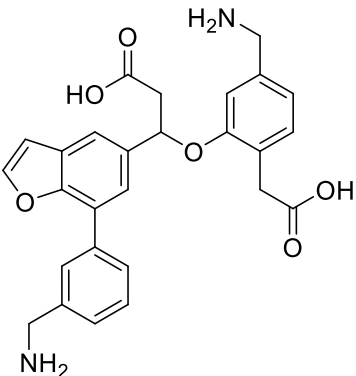
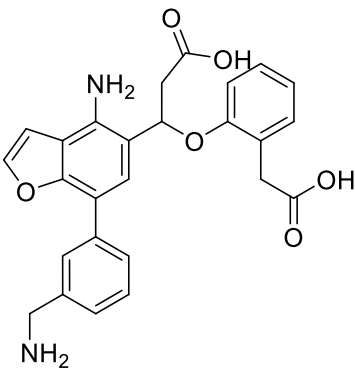
 <chem>CC(N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3cc(OCc4cc(ccc4)C(=O)O)ccc3o2</chem>	 <chem>CC(F)(F)F[C@H](N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3cc(OCc4cc(ccc4)C(=O)O)ccc3o2</chem>
 <chem>CC(F)(F)F[C@H](N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3cc(OCc4cc(ccc4)C(=O)O)ccc3o2</chem>	 <chem>CCNCCc1ccc(cc1)-c2cc3cc(OCc4cc(ccc4)C(=O)O)ccc3o2</chem>
 <chem>CCOC(=O)NCCc1cc2cc(OCc3cc(ccc3)C(=O)O)ccc2o1Cc4ccc(CN)cc4</chem>	 <chem>CC(F)(F)F[C@H](N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3cc(OCc4cc(ccc4)C(=O)O)ccc3o2</chem>
 <chem>CC(F)(F)F[C@H](N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3cc(OCc4cc(ccc4)C(=O)O)ccc3o2</chem>	 <chem>CC(F)(F)F[C@H](N)Cc1ccc(cc1)-c2cc3cc(OCc4cc(ccc4)C(=O)O)ccc3o2</chem>

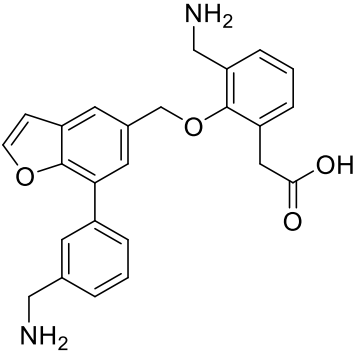
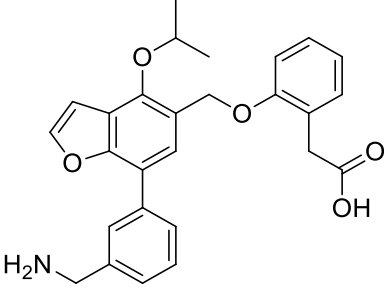
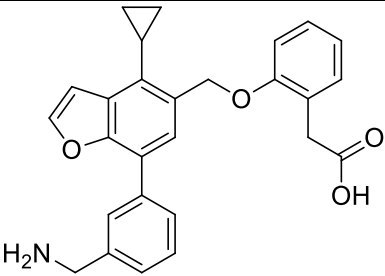
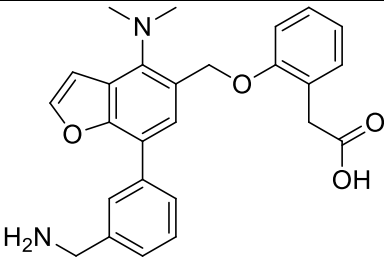
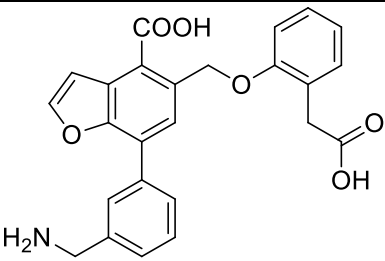
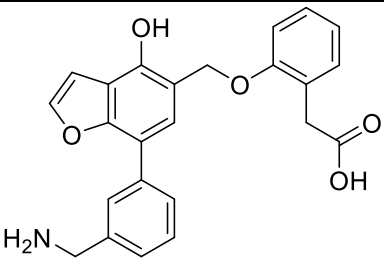
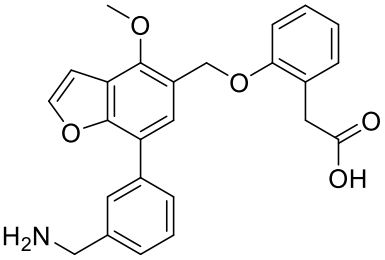
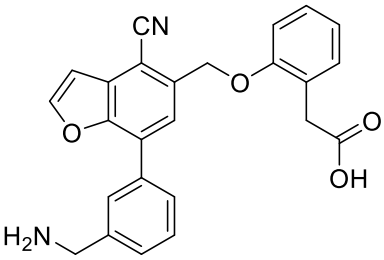
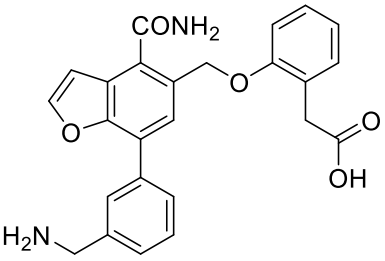
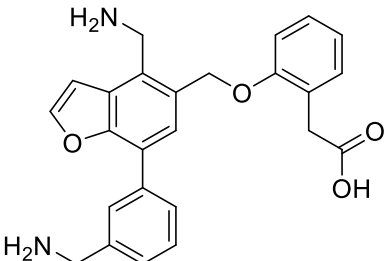
 <chem>NCc1cc(sc1-c2cc3occc3cc2COCc4ccccc4C(=O)O)</chem>	 <chem>NCc1cc(sc1-c2cc3occc3cc2COCc4ccccc4C(=O)O)n5ccsc5</chem>
 <chem>NC(=O)NC1=CC=CC=C1c2cc3occc3cc2COCc4ccccc4C(=O)O)c5ccncc5F</chem>	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)Cc1ccccc1OCc2cc3occc3cc2COCc4ccccc4C(=O)O)c5ccncc5F</chem>
 <chem>CCNCC1=CC=CC=C1c2cc3occc3cc2COCc4ccccc4C(=O)O)c5ccncc5F</chem>	 <chem>NCc1cc(sc1-c2cc3occc3cc2COCc4ccccc4C(=O)O)n5ccsc5</chem>
 <chem>NCc1ccccc1-c2cc3occc3cc2COCc4ccccc4C(=O)O)c5ccncc5F</chem>	 <chem>NCc1ccncc1F-c2cc3oc(F)cc3cc2COCc4cc(F)ccc4C(=O)O</chem>

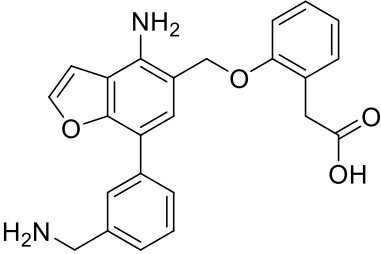
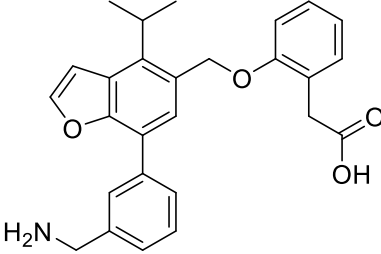
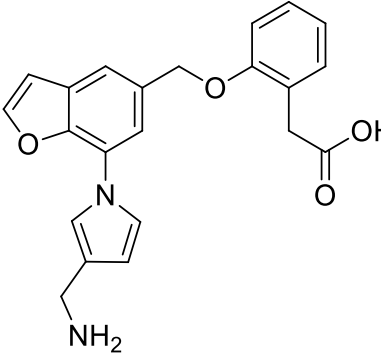
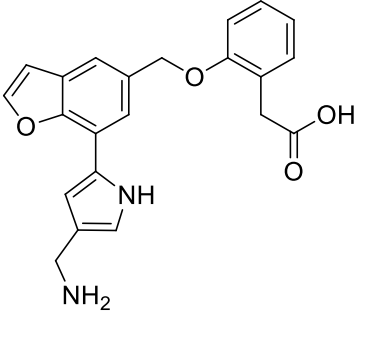
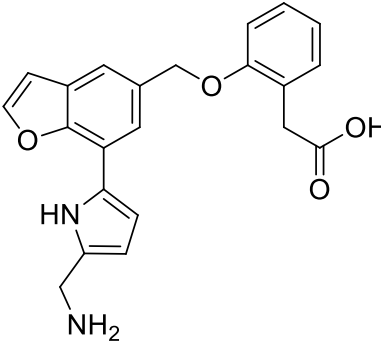
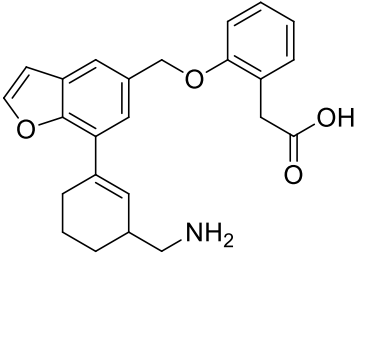
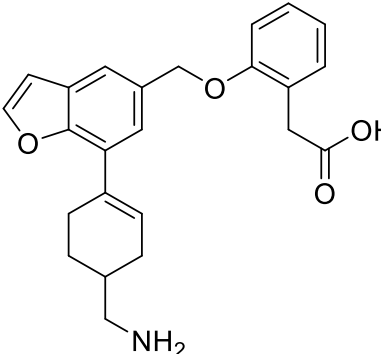
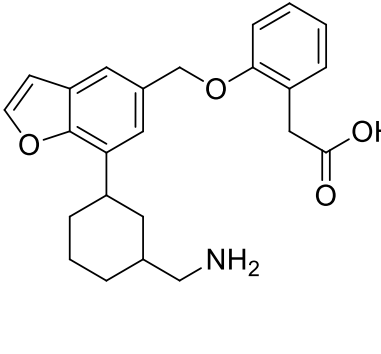
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC[C@H](C(=O)NCC4CC4)CC(=O)O)ccc3o2</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC[C@H](C(=O)O)Cc4ccccc4)ccc3o2</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC[C@H](C(=O)O)Cc4cc(F)cc(F)c4)ccc3c(F)c2</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC[C@H](C(=O)O)Cc4ccccc4)ccc3c5cc6c(cc5)nc(C(C)N)s6</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC[C@H](C(=O)O)Cc4ccc(C(=O)O)cc4)ccc3o2</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC[C@H](C(=O)NCC4CC4)CC(=O)O)ccc3o2</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC[C@H](C(=O)O)Cc4ccc(C)cc4)ccc3c(F)c2</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC[C@H](C(=O)O)Cc4ccc(C(F)(F)F)cc4)ccc3c(F)c2</chem>

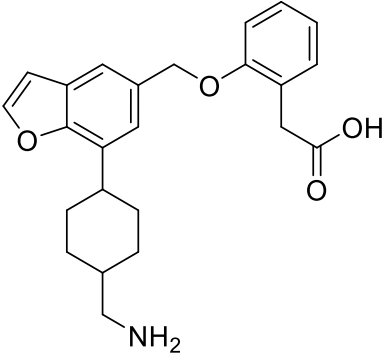
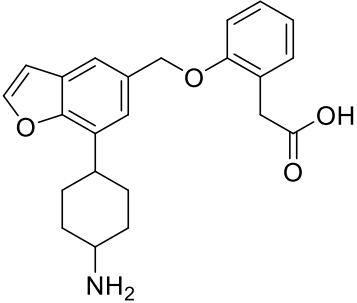
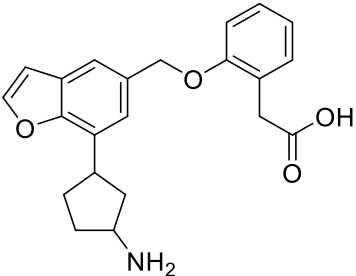
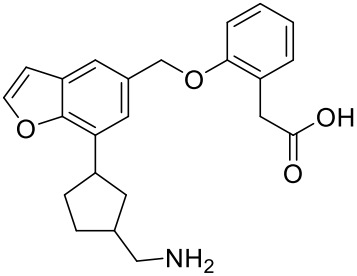
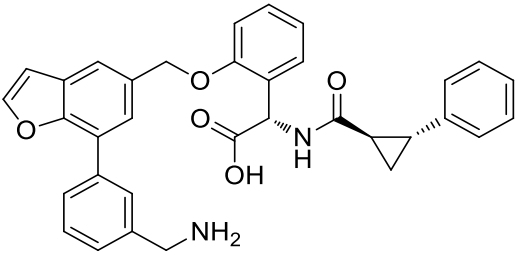
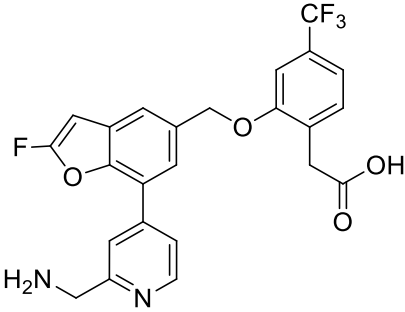
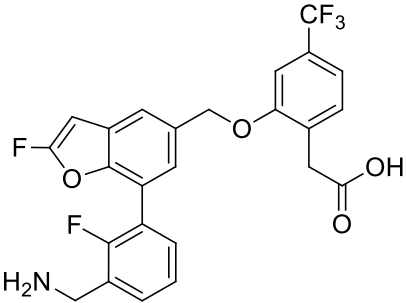
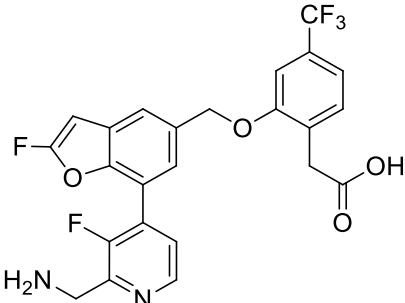
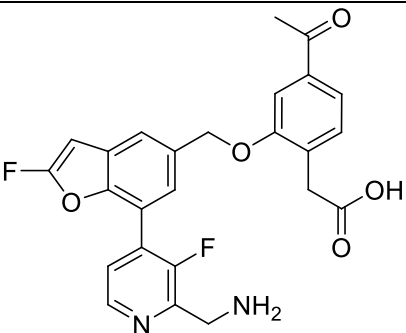
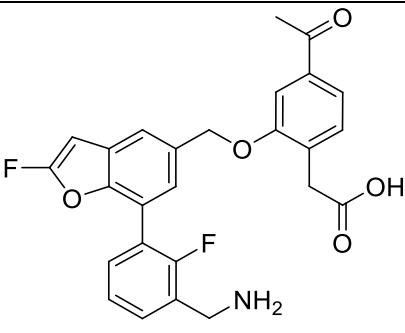
	
	
	
	

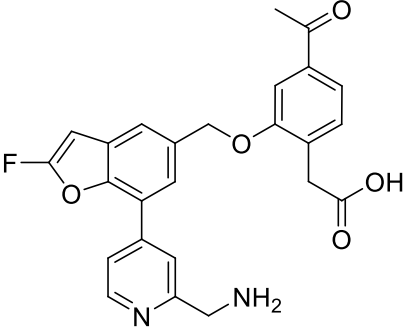
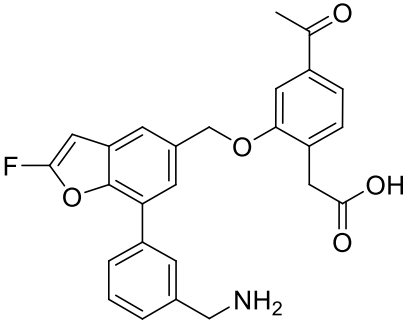
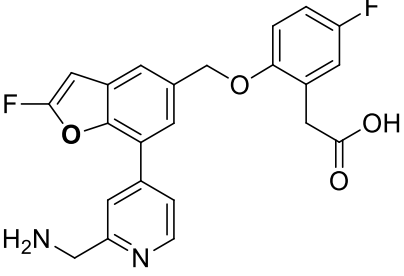
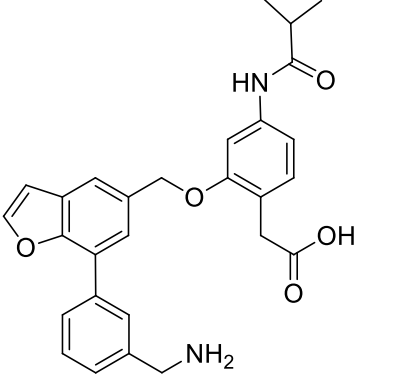
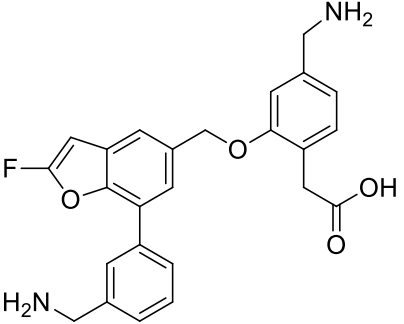
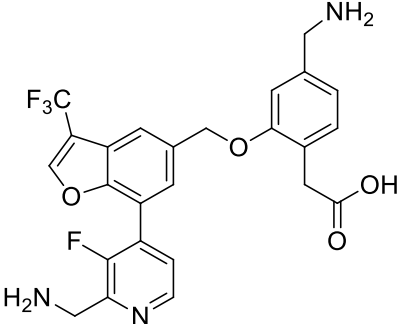
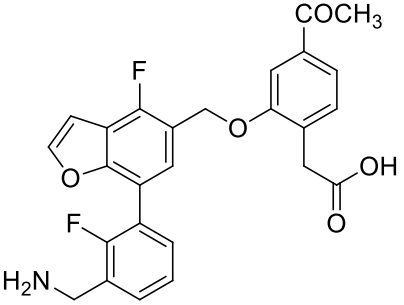
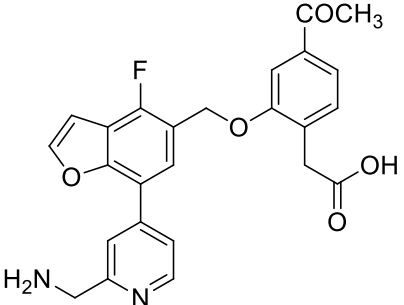
 (+)-isómero	 (-)-isómero
 H₂N	 H₂N
 F	 F
 NH₂	 NH₂

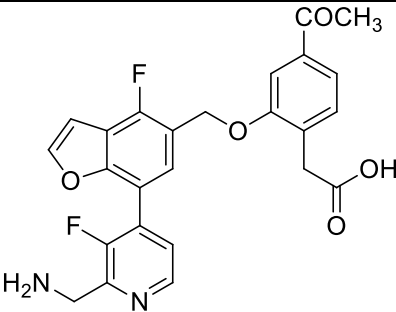
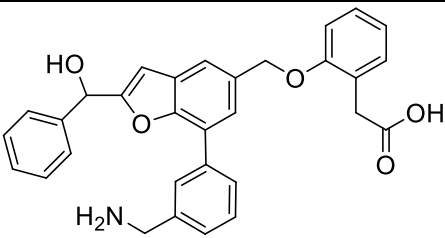
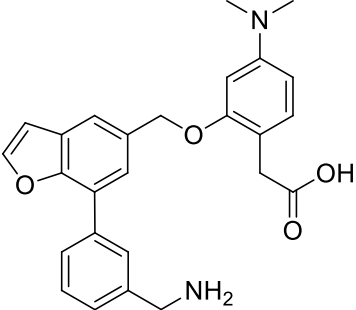
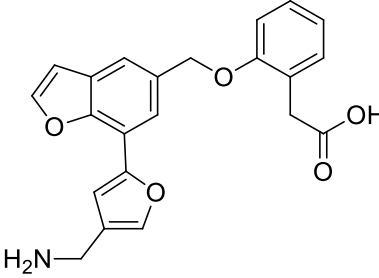
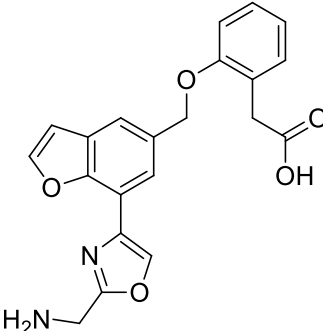
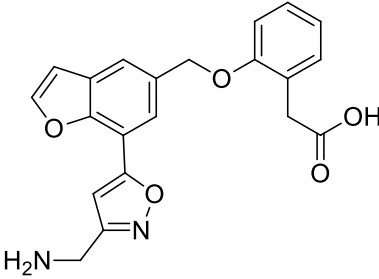
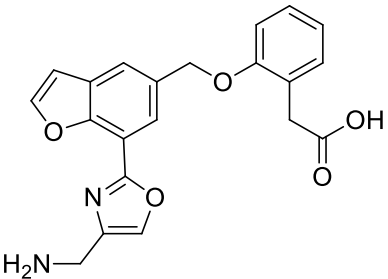
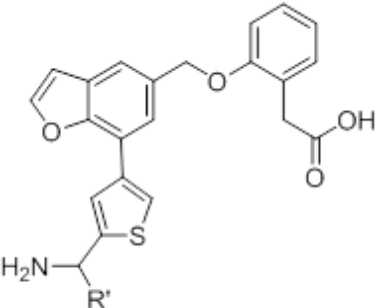
 <chem>N[C@@H](c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C(=O)O</chem>	 <chem>N[C@@H](c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C(=O)O</chem>
 <chem>N[C@@H](c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C(=O)O</chem>	 <chem>N[C@@H](c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C(=O)O</chem>
 <chem>N[C@@H](c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C(=O)O</chem>	 <chem>N[C@@H](c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C(=O)O</chem>
 <chem>N[C@@H](c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C(=O)O</chem>	 <chem>N[C@@H](c1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)O)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C(=O)O</chem>

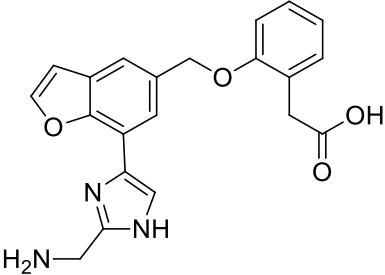
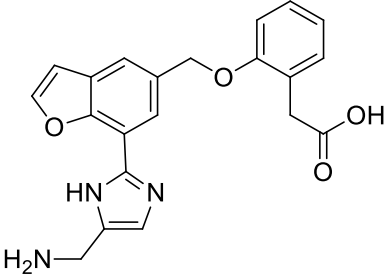
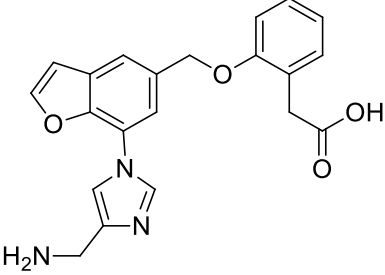
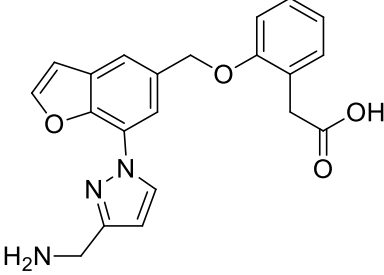
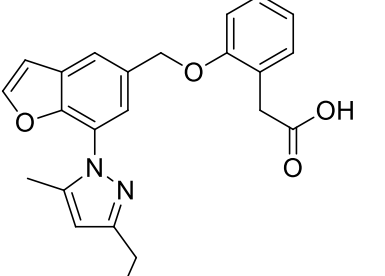
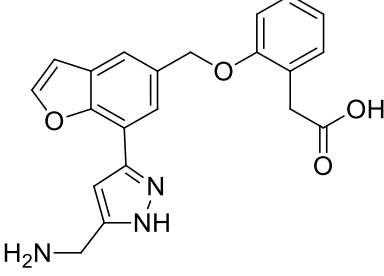
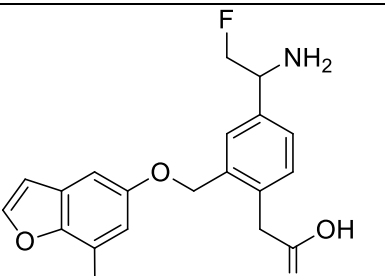
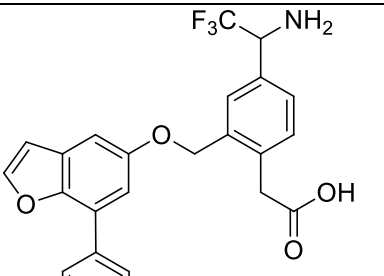
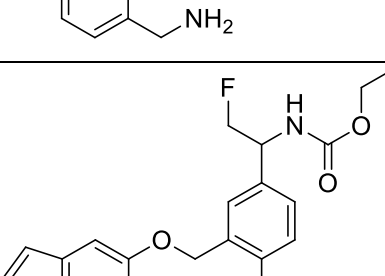
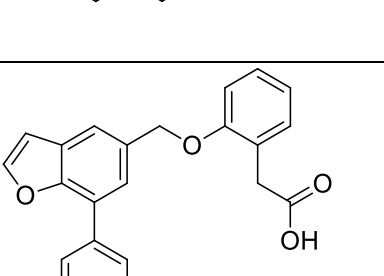
	
	
	
	
	

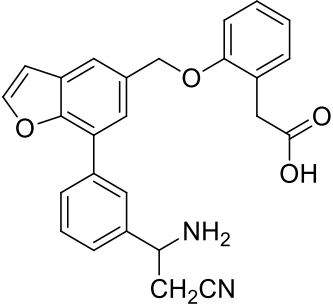
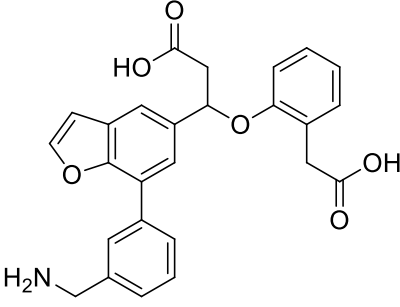
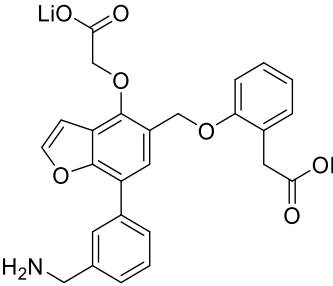
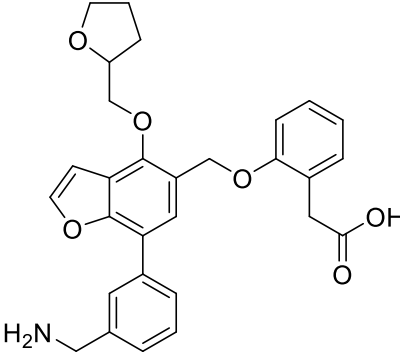
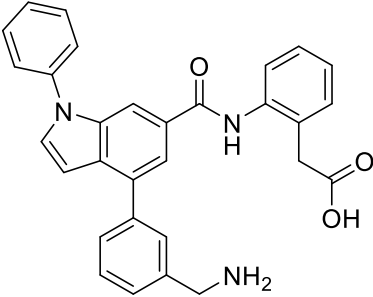
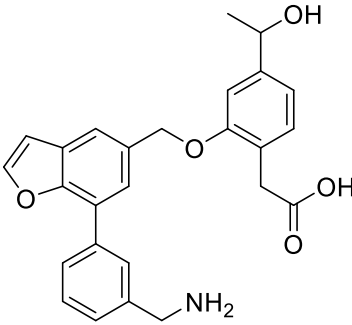
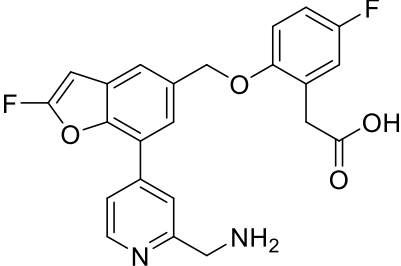
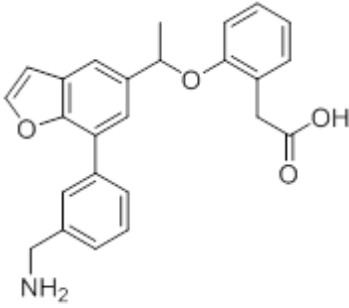
 <chem>Nc1cc2c(c1)oc3ccccc3c2COC(=O)Cc1ccc(cc1)C(=O)OCCNc1ccccc1</chem>	 <chem>CC(C)c1cc2c(c1)oc3ccccc3c2COC(=O)Cc1ccc(cc1)C(=O)OCCNc1ccccc1</chem>
 <chem>Nc1cc2c(c1)oc3ccccc3c2COC(=O)Cc1ccc(cc1)C(=O)OCCNc1ccncc1</chem>	 <chem>Nc1cc2c(c1)oc3ccccc3c2COC(=O)Cc1ccc(cc1)C(=O)OCCNc1ccncc1</chem>
 <chem>Nc1cc2c(c1)oc3ccccc3c2COC(=O)Cc1ccc(cc1)C(=O)OCCNc1ccncc1</chem>	 <chem>Nc1cc2c(c1)oc3ccccc3c2COC(=O)Cc1ccc(cc1)C(=O)OCCNc1ccncc1</chem>
 <chem>Nc1cc2c(c1)oc3ccccc3c2COC(=O)Cc1ccc(cc1)C(=O)OCCNc1ccncc1</chem>	 <chem>Nc1cc2c(c1)oc3ccccc3c2COC(=O)Cc1ccc(cc1)C(=O)OCCNc1ccncc1</chem>

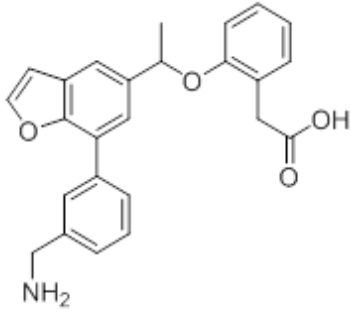
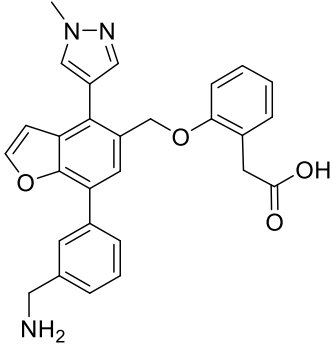
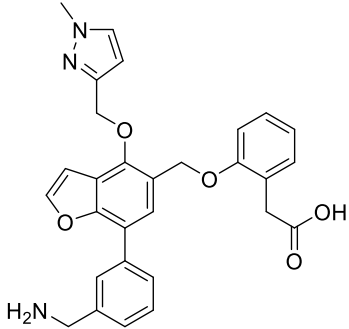
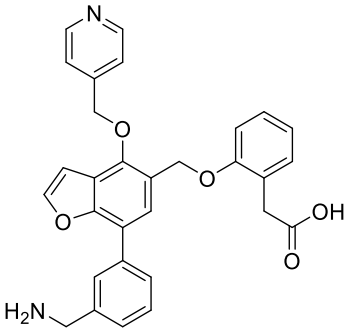
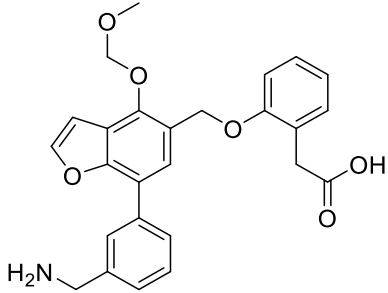
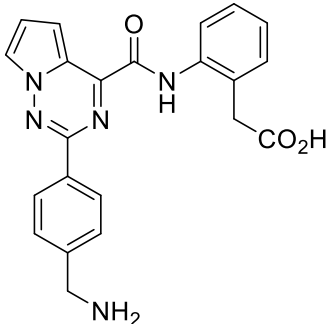
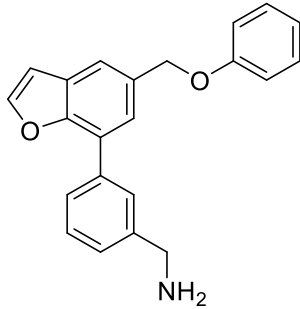
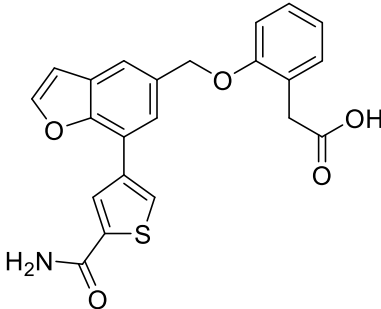
 <chem>NCC1CCCCC1c2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5)CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1CCCCC1c2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5)CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1CCCC1c2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5)CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1CCCC1c2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5)CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5)C(=O)N[C@H](C)Cc6ccccc6C(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=NC=C1c2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5C(F)(F)F)CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1F)c2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5C(F)(F)F)CC(=O)O</chem>	 <chem>NCC1=CC=NC=C1Fc2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5C(F)(F)F)CC(=O)O</chem>
 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1Cc2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5C(F)(F)F)CC(=O)O)C(F)=C6C=CC=CN6CN</chem>	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1Cc2cc3ccccc3oc2Cc4ccc(cc4)Oc5ccc(cc5C(F)(F)F)CC(=O)O)C(F)=C6C=CC=CC6CN</chem>

 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2-c4ccc(CN)cn4)CC(=O)O</chem>	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2-c4ccc(CN)cc4)CC(=O)O</chem>
 <chem>Fc1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2-c4ccc(CN)cn4)CC(=O)O</chem>	 <chem>CC(C)C(=O)Nc1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2-c4ccc(CN)cc4)CC(=O)O</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2-c4ccc(CN)cc4)CC(=O)O</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2-c4ccc(CN)cc4-c5cc(F)cc(C(F)(F)F)c5)CC(=O)O</chem>
 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2-c4ccc(CN)cc4)CC(=O)O</chem>	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2-c4ccc(CN)cc4)CC(=O)O</chem>

	
	
	
	 donde R' es metilo, propilo isopropilo, isobutilo, ciclopipilo o ciclobutilo

 <chem>NCCc1ccc(cc1)-c2cc(oc2)Cc3ccc(cc3)OC(=O)Cc4ccccc4</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)-c2cc(oc2)C(C(=O)O)Cc3ccc(cc3)OC(=O)Cc4ccccc4</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1)-c2cc(oc2)Cc3ccc(cc3)OC(=O)Cc4ccccc4C(=O)[O-].[Li+]</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)-c2cc(oc2)Cc3ccc(cc3)OC(=O)Cc4ccccc4C5OCCOC5</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1)-c2c3ccccc3nn2C(=O)Nc4ccc(cc4)CC(=O)O</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)-c2cc(oc2)Cc3ccc(cc3)OC(=O)Cc4ccccc4C(C)C(O)c5ccc(cc5)OC(=O)Cc6ccccc6</chem>
 <chem>NCCc1ccncc1-c2cc(oc2F)Cc3ccc(cc3)OC(=O)Cc4ccccc4</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)-c2cc(oc2)C(C)C(O)c3ccc(cc3)OC(=O)Cc4ccccc4</chem> (+)-isómero

 (-)-isómero	
	
	
	

Composiciones farmacéuticas

La invención provee composiciones farmacéuticas, en donde cada una comprende uno o más compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un

vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas formas de realización, la composición farmacéutica comprende una pluralidad de compuestos de la invención, los cuales pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En determinadas formas de realización, una composición farmacéutica de la invención además comprende por lo menos un agente farmacéuticamente activo adicional diferente de un compuesto de la invención. El por lo menos un agente farmacéuticamente activo adicional puede ser un agente útil en el tratamiento de una enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por combinación de uno o más compuestos de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

Métodos de uso

La presente invención provee compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para tratar o prevenir una enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento.

En determinados aspectos, la invención provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento.

En determinados aspectos, la invención provee métodos para tratar o prevenir una enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento. El método incluye el paso de administrar a un sujeto que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tratando o previniendo de esta manera la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento. El reducir la actividad del sistema del complemento en el sujeto, se trata la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento.

Como alternativa, en determinados aspectos, la invención provee un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento.

Como alternativa, en determinados aspectos, la invención provee el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento.

Según se usa en la presente, una “enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento” se refiere a cualquier enfermedad o condición en la cual se desea reducir la actividad del sistema del complemento. Por ejemplo, puede ser deseable reducir la actividad del sistema del complemento al inicio de la activación no apropiada o hiperactivación del

sistema del complemento.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es un trastorno inmunológico.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad del sistema nervioso central.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad renal.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad cardiovascular.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es una enfermedad neurodegenerativa o enfermedad neurológica

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento se selecciona del grupo que consiste en hemoglobinuria nocturna paroxística, síndrome urémico hemolítico atípico, rechazo de trasplante de órgano, miastenia gravis, neuromielitis óptica, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de depósitos densos, enfermedad de aglutininas frías, y síndrome antifosfolípidos catastrófico.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es hemoglobinuria nocturna paroxística.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es síndrome urémico hemolítico atípico.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es rechazo de trasplante de órgano.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es miastenia gravis.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es neuromielitis óptica.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es glomerulonefritis membranoproliferativa.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es enfermedad de depósitos densos.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es enfermedad de aglutininas frías.

En determinadas formas de realización, la enfermedad o condición es síndrome antifosfolípidos catastrófico.

En otras formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento es síndrome de distrés respiratorio del adulto, infarto de miocardio,

inflamación de pulmones, rechazo hiperagudo (rechazo de trasplante), sepsis, derivación cardiopulmonar, quemaduras, asma, reestenosis, síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de Guillain-Barré, shock hemorrágico, hemoglobinuria nocturna paroxística, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, infertilidad, enfermedad de Alzheimer, rechazo de órgano

5 (trasplante), miastenia gravis, esclerosis múltiple, almacenamiento de plaquetas, o hemodiálisis.

En otras formas de realización, la enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del sistema de complemento se selecciona del grupo que consiste en vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) (AAV), anemia hemolítica autoinmunológica por anticuerpos calientes, nefropatía por IgA, glomerulonefritis por C3, y glomeruloesclerosis segmentaria focal.

10 En ciertos aspectos adicionales, la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es un trastorno hematológico.

En otros aspectos adicionales, la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es un trastorno ocular o un trastorno de los ojos.

En otros aspectos adicionales, la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del

15 sistema del complemento es degeneración macular, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), edema macular, edema macular diabético, neovascularización coroidea (NVC), uveítis, uveítis de Behcet, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía diabética no proliferativa, glaucoma, retinopatía hipertensiva, enfermedad de neovascularización de la córnea, rechazo posterior a trasplante de córnea, enfermedad distrófica de la córnea, enfermedad del ojo seco por

20 autoinmunidad, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjogren, enfermedad del ojo seco ambiental, distrofia endotelial de Fuchs, oclusión de la vena retiniana, o inflamación postoperatoria.

Formulaciones, rutas de administración, y dosificación

Los compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse como composiciones farmacéuticas y se administran a un huésped mamífero, tal como

25 un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración seleccionada, por ejemplo, por vía oral o parenteral, por ruta intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, tópica, o subcutánea. En la invención también se contemplan rutas de administración adicionales.

Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden administrar en forma sistémica, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte

30 o un vehículo comestible asimilable. Los mismos se pueden encapsular en cápsulas de recubrimiento de gelatina dura o blanda, se les puede dar la forma de comprimidos, o bien se pueden incorporar directamente al alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y usarse en la forma de comprimidos digeribles, comprimidos bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes,

oblas, y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones por supuesto puede variarse y convenientemente puede ser de entre aproximadamente 2% y aproximadamente 60% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, pastillas, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener los siguientes diluyentes y vehículos: aglutinantes tales como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede agregar un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartame o un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria, o saborizante de fresa. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, la misma puede contener, además de los materiales de los tipos previos, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes varios materiales adicionales como recubrimientos o que modifican de alguna otra manera la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras, o las cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, cera, shellac o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes y un colorante y saborizante tal como saborizante de fresa o naranja. Por supuesto, cualquier material que se use en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar a preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o por vía intraperitoneal por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua o una solución acuosa fisiológicamente aceptable, opcionalmente mezclado con un tensioactivo no tóxico. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos, y en aceites. Bajo condiciones convencionales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo y que están adaptadas para la preparación extra temporánea de soluciones o dispersiones estériles inyectables o infusibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación definitiva debe ser estéril, fluida y estable bajo las condiciones de elaboración y almacenamiento. El vehículo o transportador líquido puede ser un solvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol,

polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, soluciones amortiguadoras o cloruro de sodio. Se puede lograr una absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según los requerimientos, seguido por esterilización con filtros. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación pueden incluir técnicas de secado al vacío y secado por congelación, las cuales pueden dar un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones previamente filtradas a esterilidad.

Para la administración tópica, los presentes compuestos se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando los mismos son líquidos. Sin embargo, en general ha de ser deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los vehículos sólidos útiles incluyen a sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las cuales se pueden disolver o dispersar los presentes compuestos a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden agregar adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un determinado uso. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar a partir de almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendajes u otros apósitos, o rociarse sobre el área afectada usando atomizadores de bomba o de aerosol.

También se pueden emplear con los vehículos líquidos espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales de ácidos grasos y ésteres, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados para formar pastas dispersables, geles, ungüentos, jabones, y similares, para su aplicación directamente a la piel del usuario.

Los ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para administrar los compuestos de la invención a la piel son conocidos en el arte; por ejemplo, véase Jacquet y col.

(Patente de los EE.UU. No. 4.608.392; incorporada a la presente a modo de referencia), Geria (Patente de los EE.UU. No. 4.992.478; incorporada a la presente a modo de referencia), Smith y col. (Patente de los EE.UU. No. 4.559.157; incorporada a la presente a modo de referencia), y Wortzman (Patente de los EE.UU. No. 4.820.508; incorporada a la presente a modo de referencia).

- 5 Las dosificaciones útiles de los compuestos de la invención se pueden determinar, por lo menos en forma inicial, mediante la comparación de su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de las dosificaciones eficaces en ratones y otros animales, a humanos, son conocidos en el arte; por ejemplo, véase la Patente de los EE.UU. No. 4.938.949 (incorporada a la presente a modo de referencia).
- 10 La cantidad del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se requiere para usar en el tratamiento variará no solo con el compuesto particular, sal o profármaco seleccionado, sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la condición que se está tratando y la edad y condición del paciente, y finalmente estará a discreción del médico o clínico a cargo. En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el rango de entre aproximadamente 0,5 y
- 15 aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, por ejemplo, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 90 mg/kg de peso corporal por día, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 75 mg por kilogramo de peso corporal por día, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, o entre aproximadamente 15 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día.
- 20 Los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, convenientemente se pueden formular en formas de dosificación unitarias; por ejemplo, que contienen entre 5 y 1000 mg, entre 10 y 750 mg, o entre 50 y 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En una forma de realización, la invención provee una composición que comprende un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
- 25 formulada como una forma de dosificación unitaria. La dosis deseada se puede presentar en forma conveniente en una dosis individual o como dosis divididas a administrar a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La sub dosis en sí misma puede además dividirse adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones discretas separadas. Los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también
- 30 se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, otros agentes que son útiles para tratar o prevenir isquemia, pérdida de sangre, o daño por reperusión. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes que son útiles para tratar o prevenir un trastorno ocular o un trastorno de los ojos.
- 35 Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación temporal,

de liberación retrasada o de liberación sostenida tal como se los conoce bien en el arte. Dichos sistemas pueden evitar las administraciones repetidas del compuesto activo, lo que aumenta la conveniencia para el sujeto y para el médico. Hay disponibles muchos tipos de sistemas de administración de liberación controlada y los mismos son conocidos para las personas con experiencia en el arte. Puede ser deseable el uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo. La liberación a largo plazo, según se usa en la presente, se refiere a que el sistema de administración o se construye como implante y se dispone para administrar niveles terapéuticos del ingrediente activo durante por lo menos 30 días, y preferiblemente 60 días.

En determinadas formas de realización, un compuesto de la invención se formula para administración intraocular, por ejemplo por inyección directa o inserción dentro de un dispositivo médico intraocular o en asociación con el mismo. En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se formula como una solución oftálmica. En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se puede administrar mediante administración ocular, por ejemplo, mediante administración ocular local, incluyendo a la administración tópica, intravítrea, periorcular, transescleral, retrobulbar, yuxtaescleral, supracoroidea o subtenoniana. Un compuesto de la invención se puede administrar mediante administración ocular, ya sea solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos de la invención se pueden formular para depositar en un dispositivo médico, que puede incluir cualquiera de una variedad de tipos convencionales de injertos, stents, incluyendo injertos de stents, catéteres, balones, canastas, u otro dispositivo que se puede desplegar o implantar en forma permanente dentro de un lumen corporal. Como ejemplo particular, sería deseable tener dispositivos y métodos que puedan administrar los compuestos de la invención a una región del cuerpo que se ha tratado mediante una técnica intervencional.

En una forma de realización ejemplificativa, se puede depositar un compuesto de la invención dentro de un dispositivo médico, tal como un stent, y administrarse al sitio de tratamiento para el tratamiento de una parte del cuerpo.

Los stents se han usado como vehículos de administración para agentes terapéuticos (es decir, fármacos). Los stents intravasculares en general se implantan en forma permanente en vasos coronarios o periféricos. Los diseños de stents incluyen a los de la Patente de los EE.UU. No. 4.733.655 (Palmaz), la Patente de los EE.UU. No. 4.800.882 (Gianturco), o la Patente de los EE.UU. No. 4.886.062 (Wiktor). Dichos diseños incluyen a stents tanto metálicos como poliméricos, así como también stents auto expandibles y expandibles con balones. También se pueden usar los stents para administrar un fármaco al sitio de contacto con la vasculatura, como se divulga en la Patente de los EE.UU. No. 5.102.417 (Palmaz), la Patente de los EE.UU. No. 5.419.760 (Narciso, Jr.), la Patente de los EE.UU. No. 5.429.634 (Narciso, Jr.) y en las Solicitudes de Patente Internacional Nos. WO

91/12779 (Medtronic, Inc.) y WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), por ejemplo.

El término “depositado” se refiere a que el compuesto se usa para recubrir, se adsorbe, se coloca, o se incorpora de alguna otra manera dentro del dispositivo mediante métodos conocidos en el arte.

Por ejemplo, el compuesto se puede embeber y liberar desde adentro (“tipo matriz”) o estar rodeado y liberarse (“tipo reservorio”) a través de los materiales poliméricos que recubren o que envuelven el dispositivo médico. En el ejemplo último, el compuesto puede atraparse dentro de los materiales poliméricos o se puede acoplar con los materiales poliméricos usando una o más de las técnicas para generar dichos materiales que son conocidas en el arte. En otras formulaciones, el compuesto se puede conectar a la superficie del dispositivo médico sin la necesidad de realizar un recubrimiento, por ejemplo por medio de enlaces separables, y liberarse a lo largo del tiempo, o se puede remover mediante procesos activos mecánicos o químicos. En otras formulaciones, el compuesto puede estar en una forma permanentemente inmovilizada que presenta el compuesto en el sitio de implante.

En determinadas formas de realización, el compuesto se puede incorporar con composiciones poliméricas durante la formación de los recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, tales como los stents. Los recubrimientos que se producen a partir de estos componentes típicamente son homogéneos y son útiles para recubrir diversos dispositivos diseñados para implantar.

El polímero puede ser un polímero bioestable o uno bioabsorbible, dependiendo de la tasa de liberación deseada o el grado de estabilidad polimérica deseada, pero con frecuencia se prefiere un polímero bioabsorbible para esta forma de realización debido a que, contrariamente a un polímero bioestable, el mismo no estará presente por mucho tiempo después de la implantación sin causar ninguna respuesta adversa local crónica. Los polímeros bioabsorbibles que se pueden usar incluyen, a título enunciativo no taxativo, a poli(L-ácido láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(lactida-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, polioctoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(D-ácido láctico), poli(L-ácido láctico), poli(D, L-ácido láctico), poli(D, L-lactida) (PLA), poli (L-lactida) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-trimetileno carbonato) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, polifosfoéster uretano, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(trimetileno carbonato), poli(iminocarbonato), copoli(éter-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), polialquilen oxalatos, polifosfacenos y biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, polihidroxi ácido butírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros de hidrogeles en bloque entrecruzados o anfipáticos, y otros polímeros bioabsorbibles adecuados conocidos en el arte. También se pueden usar polímeros bioestables con una respuesta tisular crónica relativamente baja tales como

poliuretanos, siliconas, y poliésteres, y también se pueden usar otros polímeros si los mismos se pueden disolver o curar o polimerizar sobre el dispositivo médico, tales como poliolefinas, copolímeros de poliisobutileno y etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; polivinilpirrolidona; éteres de polivinilo, tales como polivinil metil éter; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliacrilonitrilo, polivinil cetonas; polivinil aromáticos, tales como poliestireno, ésteres de polivinilo, tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y con olefinas, tales como copolímeros de etileno-metil metacrilato, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas de ABS, y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímero de pirano; polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol; polihidroxi-etil-aspartamida-fenol; óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliéteres; resinas epoxi, poliuretanos; rayón; rayón-triacetato; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetil celulosa.

Los polímeros y las matrices de polímeros semipermeables pueden elaborarse como artículos formados, tales como válvulas, stents, tuberías, prótesis y similares.

En determinadas formas de realización de la invención, el compuesto de la invención se acopla a un polímero o matriz polimérica semipermeable que se forma como un stent o dispositivo de injerto de stent.

Típicamente, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo implantable mediante recubrimiento por centrifugación, inmersión o aspersión. También se pueden utilizar otros métodos conocidos en el arte para este propósito. Los métodos de aspersión incluyen a los métodos tradicionales así como también a las técnicas de microdeposición con un dispensador de tipo chorro de tinta. Además, se puede depositar un polímero sobre un dispositivo implantable usando fotomodelado para colocar el polímero solamente sobre partes específicas del dispositivo. Este recubrimiento del dispositivo provee una capa uniforme alrededor del dispositivo lo que permite una mejor difusión de los diversos analitos a través del recubrimiento del dispositivo.

En determinadas formas de realización de la invención, el compuesto se formula para liberarse a partir del recubrimiento polimérico hacia el entorno en el cual se coloca el dispositivo médico. Preferiblemente, el compuesto se libera de una manera controlada durante un marco de tiempo prolongado (por ejemplo, meses) usando por lo menos una de las varias técnicas bien conocidas que utilizan vehículos o capas poliméricas para controlar la elusión. Algunas de estas técnicas se describen en la Solicitud de Patente de los EE.UU. 2004/0243225A1, cuya divulgación se incorpora a la presente en su totalidad.

Más aún, como se describe por ejemplo en la Patente de los EE.UU. No. 6.770.729, que se incorpora a la presente en su totalidad, los reactivos y las condiciones de reacción de las composiciones poliméricas pueden manipularse para que se pueda controlar la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico. Por ejemplo, se puede modular el coeficiente de difusión del uno o más recubrimientos poliméricos para controlar la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico. En una variación sobre este tema, se puede controlar el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos para modular la capacidad de un analito que está presente en el entorno en el que se coloca el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilita la degradación o la hidrólisis de una parte del polímero) para tener acceso a uno o más componentes dentro de la composición polimérica (y por ejemplo, modular de esa manera la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico). Aún otra forma de realización de la invención incluye un dispositivo que tiene una pluralidad de recubrimientos poliméricos, en donde cada uno tiene una pluralidad de coeficientes de difusión. En dichas formas de realización de la invención, se puede modular la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico mediante la pluralidad de recubrimientos poliméricos.

En aún otra forma de realización de la invención, la liberación del compuesto desde el recubrimiento polimérico se controla mediante la modulación de una o más de las propiedades de la composición polimérica, tal como la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos, o como alternativa, el pH de la composición polimérica. Por ejemplo, ciertas composiciones poliméricas se pueden diseñar para liberar un compuesto en respuesta a una disminución del pH de la composición polimérica.

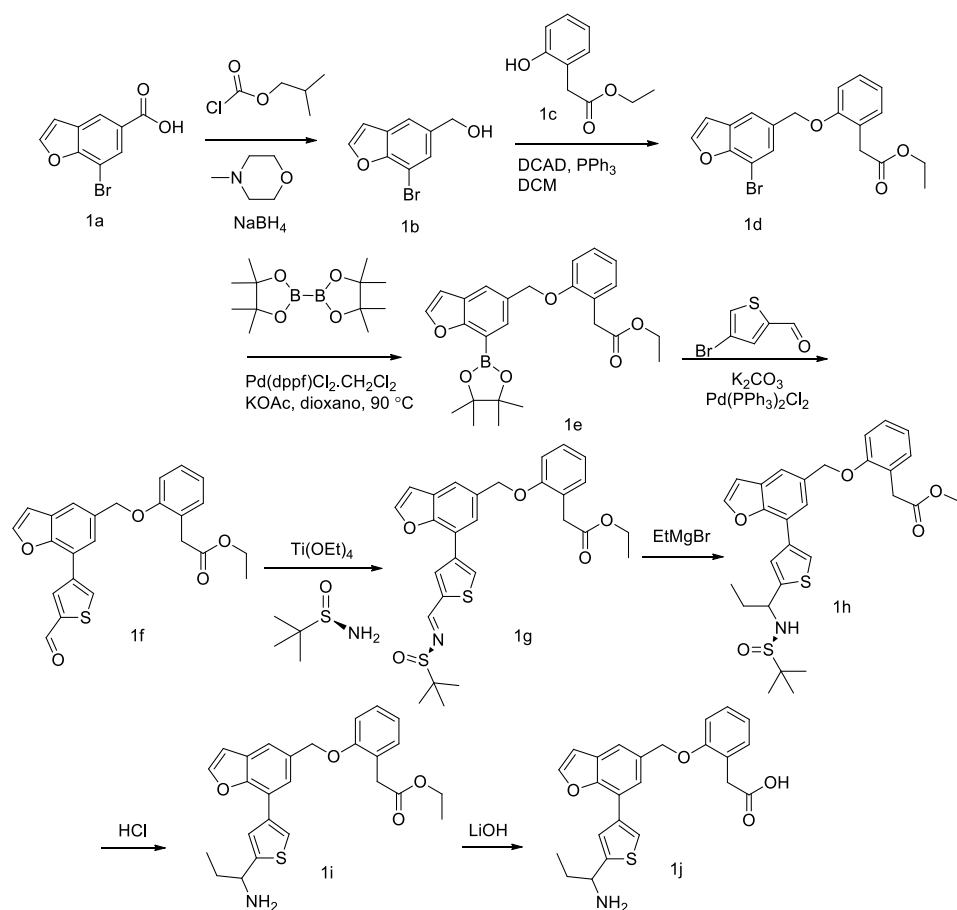
Kits

La invención también provee un kit, que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por lo menos un agente terapéutico adicional, material de envasado, e instrucciones para administrar el compuesto de la invención o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y el o los agentes terapéuticos adicionales a un mamífero para tratar o prevenir una enfermedad o condición que presenta una actividad aberrante del complemento. En una forma de realización, el mamífero es un ser humano.

Las personas con experiencia en el arte relevante han de comprender que a partir de la descripción de la invención contenida en la presente, teniendo en cuenta la información conocida por las personas con experiencia, son muy evidentes otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a las composiciones y métodos que se describen en la presente, y las mismas pueden realizarse sin alejarse del alcance de la invención o cualquier forma de realización de la misma.

Habiendo descrito en detalle la presente invención, la misma será comprendida más claramente haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen en la presente sólo con fines ilustrativos y sin intención de limitar la invención.

Esquema 1



5

Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(1-aminopropil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**1j**)

Paso-1: Preparación de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**1b**)

A la solución agitada de ácido 7-bromobenzofuran-5-carboxílico (**1a**) (10 g, 41,5 mmol; CAS# 286836-25-7) y N-metilmorfolina (5,47 mL, 49,8 mmol) en THF (200 mL) a -5°C se agregó cloroformiato de isobutilo (6,54 mL, 49,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, se filtró sobre una almohadilla de Celite y el precipitado se lavó con THF (3×20 mL). El material filtrado se enfrió a 0°C y se agregó cuidadosamente (liberación rápida de gas) una solución de NaBH_4 (4,71 g, 124 mmol) en agua (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con

agua (20mL), se lavó con acetato de etilo (3×). Las fases orgánicas se combinaron, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**1b**) (9 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,34 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1d**)

A una solución de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**1b**) (9 g, 39,6 mmol), trifenilfosfina (11,44 g, 43,6 mmol) y 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (7,86 g, 43,6 mmol; CAS # 41873-65-8) en DCM (180 mL) a 0 °C se agregó por goteo una solución de bis(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD) (16,01 g, 43,6 mmol; CAS#: 916320-82-6) en DCM (40 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se filtró para eliminar el sólido. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%] para dar 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1d**) (11,5 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**)

A una solución desgasificada de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1d**) (8,9 g, 22,87 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,71 g, 34,3 mmol, CAS#: 73183-34-3) y acetato de potasio (6,73 g, 68,6 mmol) en dioxano anhidro (150 mL) se agregó Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (1,87 g, 2,29 mmol). La mezcla resultante se desgasificó, se purgó con Ar y se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (100 mL x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%] para dar 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (9 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(5-formiltiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1f**)

A una solución desgasificada de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (2 g, 4,58 mmol) en dioxano (24 mL) se agregó 4-bromotiofen-2-

carbaldehído (0,876 g, 5,01 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,527 g, 0,751 mmol), una solución de K₂CO₃ (2,076 g, 15,02 mmol) en agua (8 mL) y se calentó a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] para dar 2-(2-((7-(5-formiltiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1f**) (2,022 g, 100 % de rendimiento) como un jarabe amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 – 10,02 (m, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,98 – 3,92 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(5-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1g**)

A una solución de 2-(2-((7-(5-formiltiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1f**) (2,02 g, 9,32 mmol) y (*R*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,258 g, 18,63 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregó tetraetoxititanio (3,91 mL, 18,63 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con salmuera (40 mL) y se agitó durante 20 minutos. El sólido precipitado se retiró por filtración y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (400 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, 40 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 20%)] para dar 2-(2-((7-(5-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1g**) (1,596 g, 54 % de rendimiento) como un jarabe marrón. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 8,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1h**)

A una solución de 2-(2-((7-(5-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1g**) (0,3 g, 0,573 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se agregó cuidadosamente bromuro de etilmagnesio (0,430 mL, 0,859 mmol) y se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se neutralizó cuidadosamente con cloruro de amonio saturado y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía

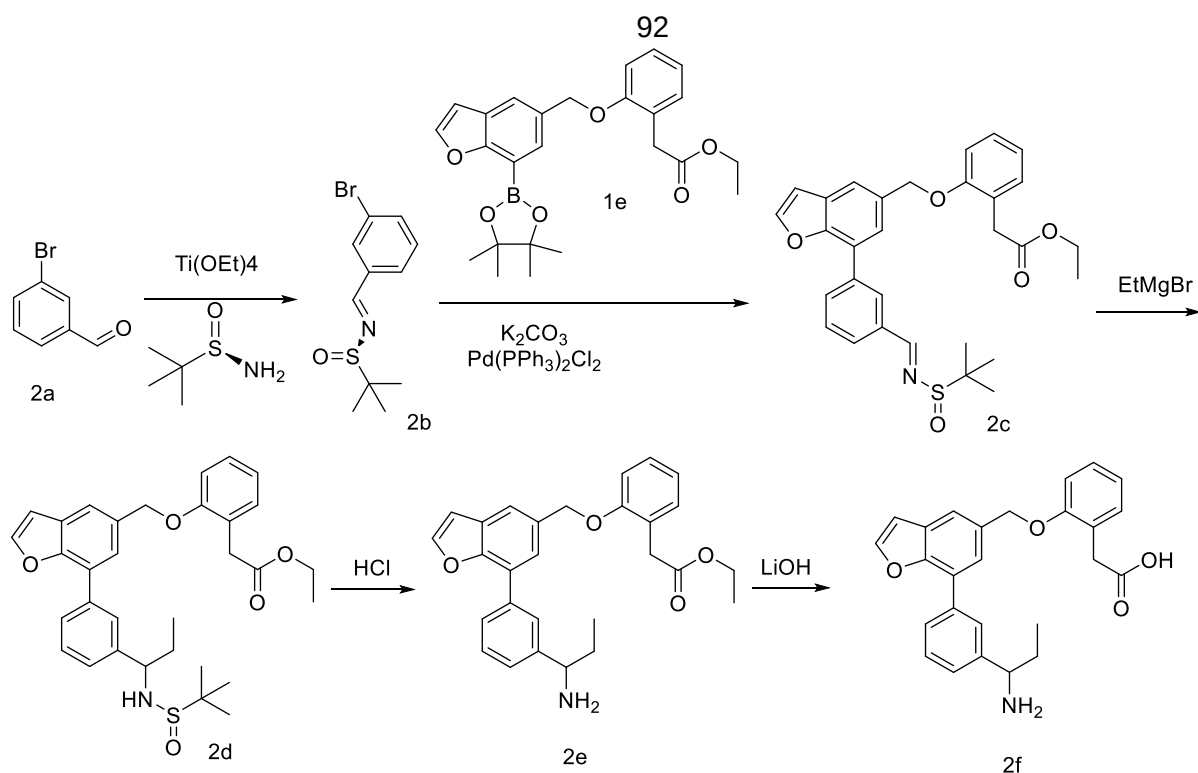
flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-100%] para dar 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1h**) (0,318 g, 100 % de rendimiento) ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 – 8,11 (m, 1H), 8,09 – 8,01 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,95 – 1,75 (m, 2H), 1,15 (s, 9H), 1,05 – 0,98 (m, 3H), 0,95 – 0,88 (m, 3H).

Paso-7: Preparación de 2-(2-((7-(5-(1-aminopropil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1i**)

A una solución de 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1h**) (318 mg, 0,574 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó HCl acuoso 2N (0,861 mL, 1,723 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 3H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,02 – 3,89 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,04 – 1,79 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Paso-8: Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(1-aminopropil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**1j**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-(5-(1-aminopropil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1i**) (255 mg, 0,510 mmol, obtenido en el paso precedente) en tetrahidrofurano (5 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) se agregó hidróxido de litio monohidrato (48,9 mg, 2,042 mmol) y se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con 5 mL de agua y se acidificó a pH 5 usando HCl 1M. El sólido precipitado se decantó y se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, 40 g, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] para dar ácido 2-(2-((7-(5-(1-aminopropil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**1j**) (61 mg, 28,4 % de rendimiento) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,14 (s, 1H), 8,53 (s, 3H, D $_2$ O intercambiable), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,65 – 4,54 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,14 – 1,85 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H); Análisis calculado para C $_{24}$ H $_{23}$ NO $_4$ S.HCl,1,5H $_2$ O: C, 59,44; H, 5,61; Cl, 7,31; N, 2,89; encontrado: C, 59,56; H, 5,26; Cl, 7,52; N, 3,09.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(1-aminopropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**2f**)

Paso-1: Preparación de N-(3-bromobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**2b**)

El compuesto **2b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 3-bromobenzaldehído (**2a**) (2 g, 10,81 mmol) en THF (30 mL) usando (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,62 g, 21,62 mmol), tetraetoxititanio (4,53 mL, 21,62 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 20%)] N-(3-bromobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**2b**) (2,157 g, 69,2 % de rendimiento) como un jarabe marrón. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,55 (s, 1H), 8,11 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,94 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,76 (ddd, $J = 8,0, 2,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 3,1$ Hz, 9H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2c**)

El compuesto **2c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (1,665 g, 3,82 mmol) en dioxano (24 mL) usando N-(3-bromobenciliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**2b**) (1,1 g, 3,82 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (0,402 g, 0,573 mmol), una solución de K_2CO_3 (1,583 g, 11,45 mmol) en agua (8 mL) y calentando a 90°C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2c**) (1,64 g, 3,17

mmol, 83 % de rendimiento) como un jarabe amarillo. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,68 (s, 1H), 8,44 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 5,5, 2,2$ Hz, 2H), 8,06 – 8,01 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,91 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 2H), 5,27 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 3,92 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,00 – 0,94 (m, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**)

El compuesto **2d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butilsulfonil)imino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2c**) (0,3 g, 0,580 mmol) en THF (10 mL) a -78°C usando bromuro de etilmagnesio (0,435 mL, 0,869 mmol) y agitando a -78°C durante 3 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (279 mg, 88 % de rendimiento); MS (ES+) 548,2 ($M+1$).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-aminopropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2e**)

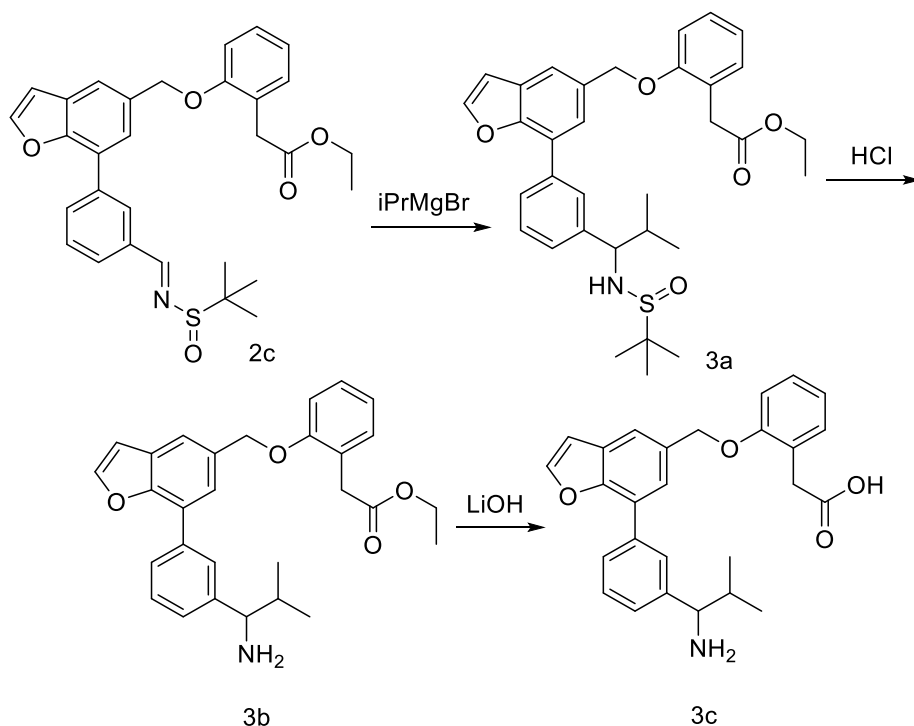
A una solución de 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2d**) (279 mg, 0,509 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó HCl acuoso 2N (0,764 mL, 1,528 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+) 444,2 ($M+1$).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(1-aminopropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**2f**)

El compuesto **2f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-aminopropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2e**) (226 mg, 0,510 mmol) en THF (5 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (86 mg, 2,038 mmol) y agitando durante 10 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (40 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(1-aminopropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**2f**) (46 mg, 21,73 % de rendimiento) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,25 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,45 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,01 – 7,98 (m, 1H), 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,11 – 1,82 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (ES+):

416,1 (M+1); Análisis calculado para $C_{26}H_{25}NO_4 \cdot HCl, 1,25H_2O$: C, 65,82; H, 6,05; Cl, 7,47; N, 2,95; encontrado: C, 65,89; H, 5,83; Cl, 7,61; N, 3,17.

Esquema 3



5 Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-metilpropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**3c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-metilpropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**3a**)

El compuesto **3a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**2c**) (0,400 g, 0,773 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C usando bromuro de isopropilmagnesio (2,318 mL, 4,64 mmol) y agitando a -78 °C durante 3 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-100%] 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-metilpropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**3a**) (360 mg, 83 % de rendimiento); MS (ES⁺): 562,3 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-metilpropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**3b**)

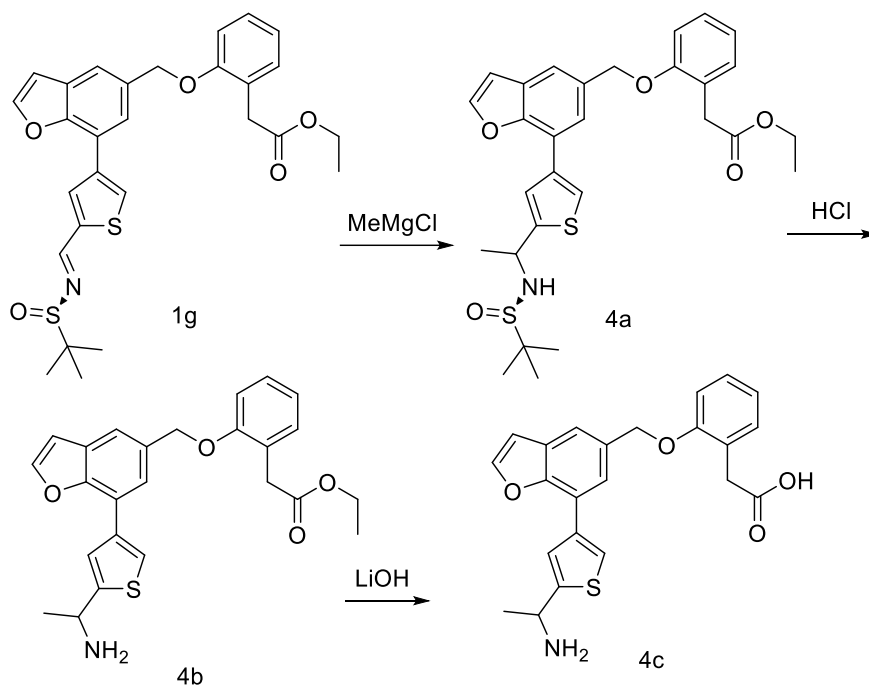
A una solución de 2-(2-((7-(3-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-metilpropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**3a**) (360 mg, 0,641 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó HCl acuoso 2N (0,764 mL, 1,528 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-metilpropil)fenil)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**3b**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES⁺): 458,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-metilpropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**3c**)

- 5 El compuesto **3c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-metilpropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**3b**) (297 mg, 0,649 mmol) en THF (5 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (62,2 mg, 2,60 mmol) y agitando durante 10 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (40 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-metilpropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**3c**) (16 mg, 6 % de rendimiento) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,49 – 8,43 (m, 3H, D₂O intercambiable), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 2H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (m, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,17 – 4,00 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,31 – 2,15 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); MS (ES⁺): 430,2 (M+1).

Esquema 4



- 20 Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(1-aminoetil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**4c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**4a**)

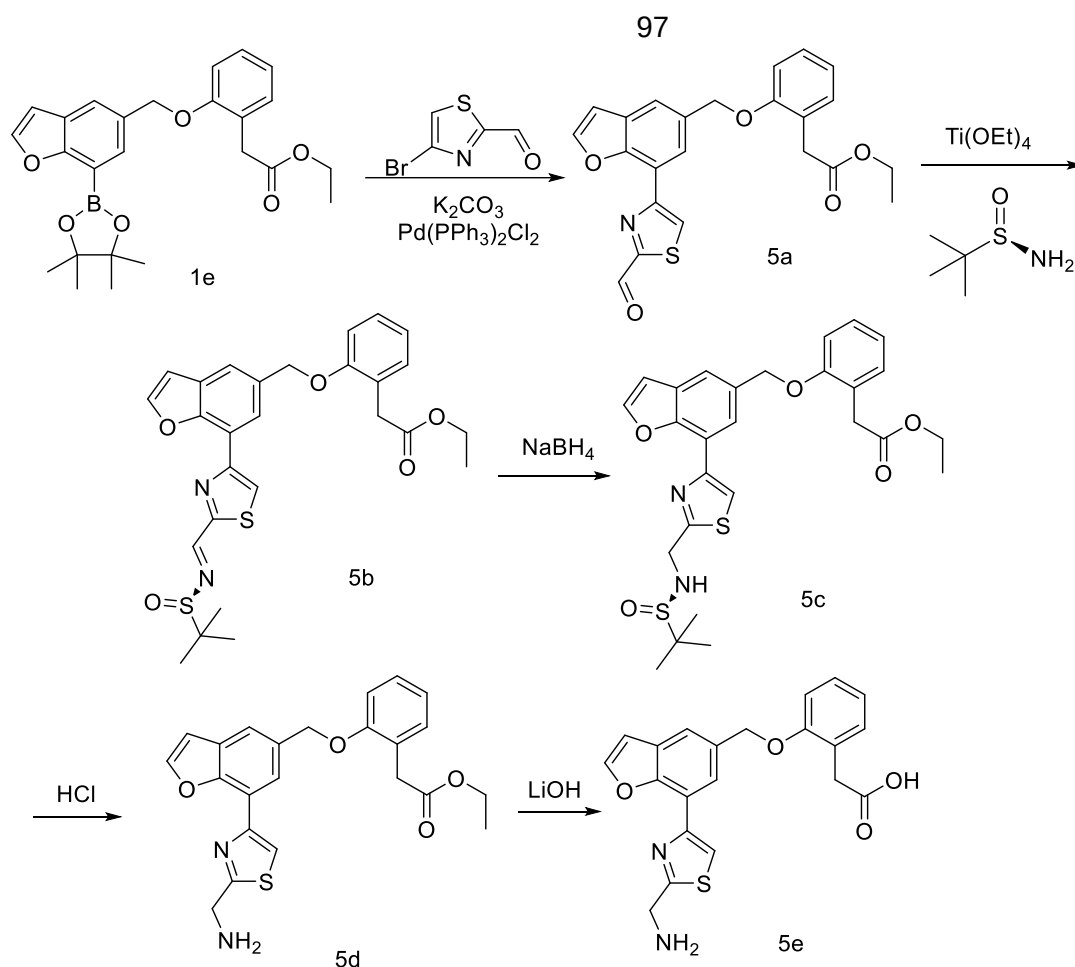
El compuesto **4a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(5-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1g**) (0,4 g, 0,773 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C usando cloruro de metilmagnesio (1,528 mL, 4,58 mmol) y agitando a -78 °C durante 3 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-100%] 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**4a**) (301 mg, 0,530 mmol, 69,4 % de rendimiento). MS (ES⁺): 540,2 (M+1)

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(5-(1-aminoetil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**4b**)

A una solución de 2-(2-((7-(5-(1-(1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**4a**) (301 mg, 0,558 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó HCl acuoso 2N (0,837 mL, 1,673 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(5-(1-aminoetil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**4b**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ES⁺): 437,0 (M+1);

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(1-aminoetil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**4c**)

El compuesto **4c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(5-(1-aminoetil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**4b**) (243 mg, 0,558 mmol) en THF (5 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (53,4 mg, 2,232 mmol) y agitando durante 10 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (40 g), eluyendo con HCl acuoso en agua 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(5-(1-aminoetil)tiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**4c**) (28 mg, 12 % de rendimiento) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 3H), 8,22 – 8,17 (m, 1H), 8,17 – 8,13 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,13 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 2H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 5,27 – 5,15 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,66 (dd, *J* = 6,9, 2,3 Hz, 3H). MS (ES⁻): 405,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₃H₂₁NO₄S.HCl, 0,5H₂O: C, 60,99; H, 5,12; Cl, 7,83; N, 3,09; encontrado: C, 61,10; H, 5,45; Cl, 7,47; N, 2,98.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)thiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**5e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-formiltiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5a**)

El compuesto **5a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (1 g, 2,292 mmol) en dioxano (12 mL) usando 2-bromotiazol-4-carbaldehído (0,440 g, 2,292 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,241 g, 0,344 mmol), una solución de K₂CO₃ (0,950 g, 6,88 mmol) en agua (4 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(2-formiltiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5a**) (664 mg, 1,575 mmol, 68,7 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 7,23 (dt, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 5,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 422,0 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)thiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5b**)

El compuesto **5b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 3 2-(2-((7-(2-formiltiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5a**) (950 mg, 2,254 mmol) en THF (15 mL) usando (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (546 mg, 4,51 mmol), tetraetoxititanio (0,945 mL, 4,51 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 20%)] 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5b**) (1,142 g, 2,177 mmol, 97 % de rendimiento) como un jarabe marrón; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,08 (s, 9H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 525,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5c**)

A una solución de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5b**) (862 mg, 1,643 mmol) en THF (10 mL) y agua (1 mL) se agregó borhidruro de sodio (186 mg, 4,93 mmol) en porciones por debajo de -56 °C durante un periodo de 2 minutos. La reacción luego se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se dejó calentar a -12 °C durante un periodo de 30 min. La reacción se detuvo agregando acetona (1 mL), se agitó durante 10 minutos se diluyó con agua (10 mL) y se concentró para eliminar acetona y tetrahidrofurano. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó y se concentró para dar un aceite traslúcido. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (25 g), eluyendo con acetato de en hexanos (0 a 100%)] para dar etilo 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5c**) (236 mg, 0,448 mmol, 27,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,42 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,57 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 527,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5d**)

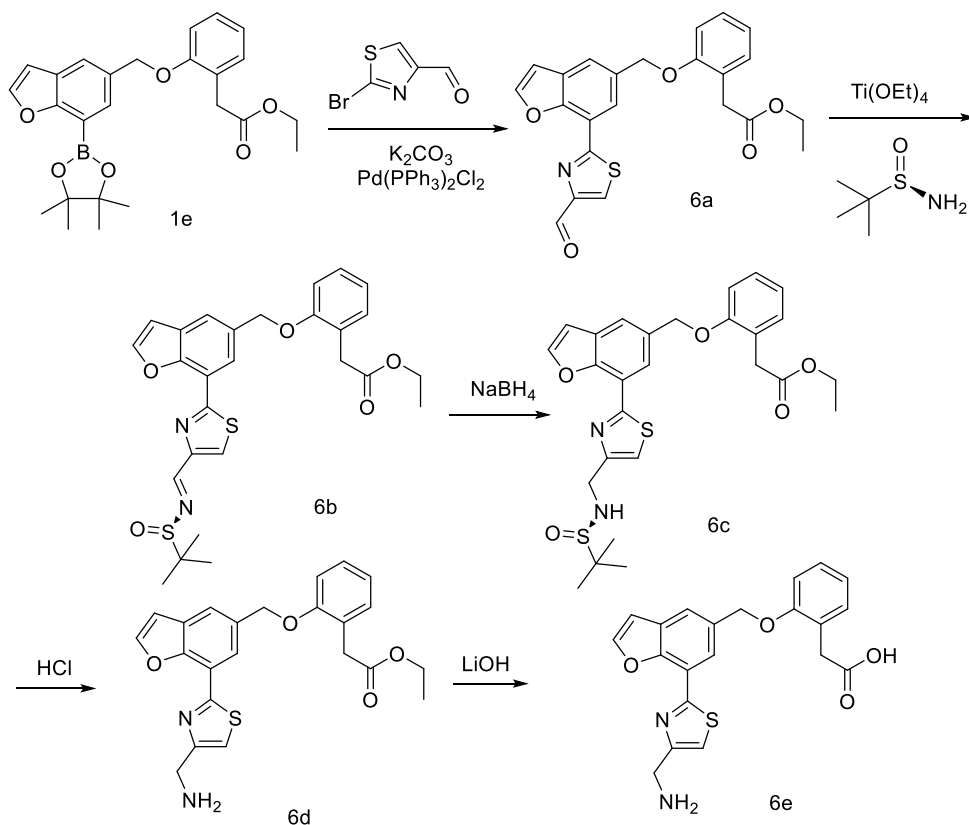
A una solución de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5c**) (234 mg, 0,444 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó HCl acuoso 2N (0,666 mL, 1,333 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de

reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)thiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5d**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; (ES+): 423,1 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)thiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**5e**)

El compuesto **5e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)thiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**5d**) (188 mg, 0,445 mmol) en THF (5 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (42,6 mg, 1,780 mmol) y agitando durante 10 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (40 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)thiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**5e**) (83 mg, 47 % de rendimiento) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,74 – 8,63 (m, 3H, D₂O intercambiable), 8,41 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,60 – 4,51 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES+): 395,1 (M+1); Análisis calculado para C₂₁H₁₈N₂O₄S_{1,3}HCl_{1,5}H₂O: C, 53,79; H, 4,79; Cl, 9,83; N, 5,97; Encontrado: C, 53,83; H, 4,69; Cl, 9,93; N, 5,88.

Esquema 6



Preparación de ácido 2-(2-((7-(4-(aminometil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**6e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(4-formiltiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6a**)

El compuesto **6a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (1 g, 2,292 mmol) en dioxano (12 mL) usando 2-bromotiazol-4-carbaldehído (0,440 g, 2,292 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,241 g, 0,344 mmol), una solución de K₂CO₃ (0,950 g, 6,88 mmol) en agua (4 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(4-formiltiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6a**) (664 mg, 68,7 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 422,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(4-(((tert-butilsulfinil)imino)metil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6b**)

El compuesto **6b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4-formiltiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6a**) (664 mg, 1,575 mmol) en THF (15 mL) usando (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (382 mg, 3,15 mmol), tetraetoxititanio (0,661 mL, 3,15 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de en hexanos (0 a 20%)] etilo 2-(2-((7-(4-(((tert-butilsulfinil)imino)metil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6b**) (528 mg, 63,9 % de rendimiento) como un jarabe marrón; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,22 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 525,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(4-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6c**)

El compuesto **6c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5 a partir de 2-(2-((7-(4-(((tert-butilsulfinil)imino)metil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6b**) (528 mg, 1,006 mmol) en THF (10 mL) y agua (1 mL) usando borhidruro de sodio (114 mg, 3,02 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (25 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 100%)] 2-(2-((7-(4-

((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6c**) (484 mg, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,94 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,40 (dd, J = 6,2, 3,5 Hz, 2H), 4,01 – 3,94 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 527,2 (M+1).

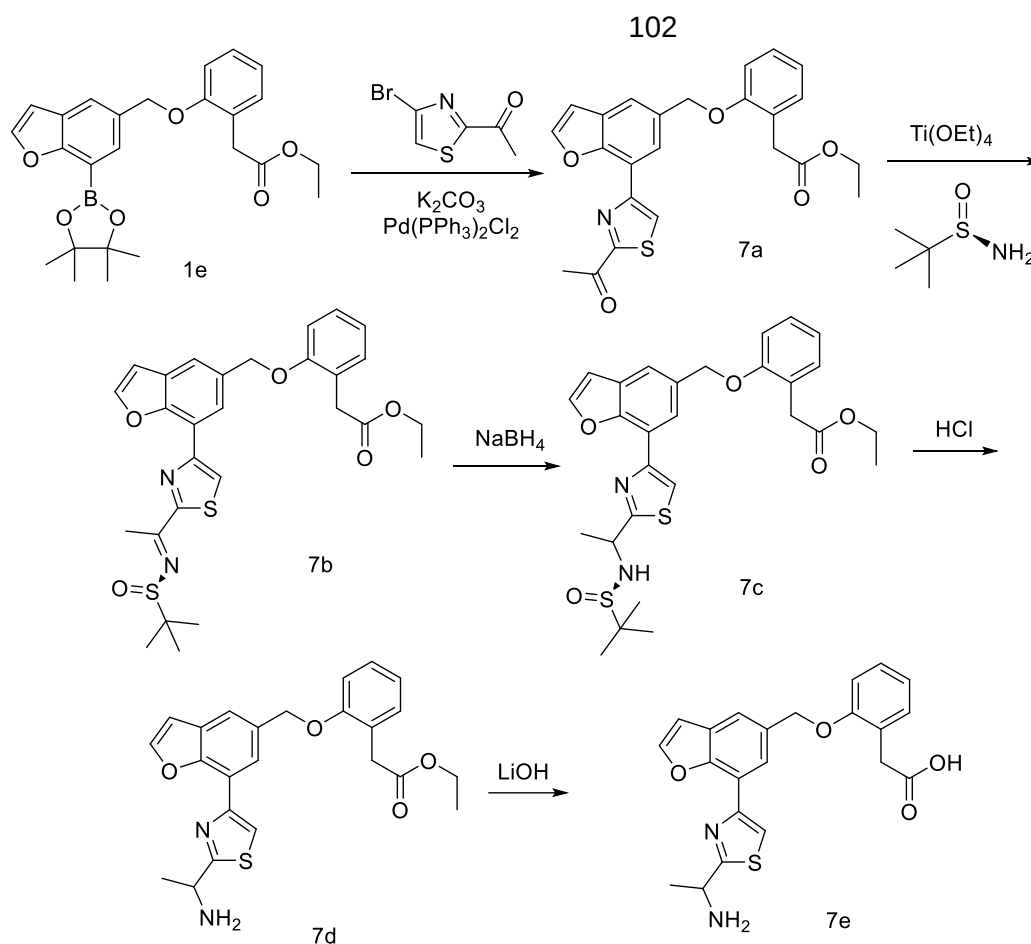
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(4-(aminometil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6d**)

A una solución de 2-(2-((7-(4-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6c**) (484 mg, 0,919 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó HCl acuoso 2N (1,378 mL, 2,76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(4-(aminometil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6d**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; (ES⁺): 423,1 (M+1)

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(4-(aminometil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**6e**)

El compuesto **6e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4-(aminometil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**6d**) (388 mg, 0,918 mmol) en THF (5 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (154 mg, 3,67 mmol) y agitando durante 10 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (40 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(4-(aminometil)tiazol-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**6e**) (41 mg, 11,32 % de rendimiento) como una sal clorhidrato blanca. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,37 – 4,22 (m, 2H), 3,61 (s, 2H). MS (ES⁺): 395,1 (M+1); Análisis calculado para C₂₁H₁₈N₂O₄S, 1,25HCl, 2H₂O: C, 52,98; H, 4,92; Cl, 9,31; N, 5,88; Encontrado: C, 52,80; H, 4,98; Cl, 9,79; N, 5,93.

Esquema 7



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(1-aminoetil)thiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**7e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-acetiltiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7a**)

El compuesto **7a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (1 g, 2,292 mmol) en dioxano (12 mL) usando 1-(4-bromotiazol-2-il)etanona (0,472 g, 2,292 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$] (0,241 g, 0,344 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,950 g, 6,88 mmol) en agua (4 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(2-acetiltiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7a**) (950 mg, 98 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,74 (s, 1H), 8,20 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,92 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,97 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 0,98 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 436,0 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(1-((tert-butilsulfinil)imino)etil)thiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7b**)

El compuesto **7b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-acetiltiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7a**) (950 mg, 2,181 mmol) en THF (10 mL) usando (R)-2-metilpropan-2-sulfonamida (529 mg, 4,36 mmol), tetraetoxititanio (0,915 mL, 4,36 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 20%)] 2-(2-((7-(2-(1-((tert-butilsulfinil)imino)etil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7b**) (714 mg, 61 % de rendimiento) como un jarabe marrón; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,21 – 8,18 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 539,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7c**)

El compuesto **7c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5 a partir de 2-(2-((7-(2-(1-((tert-butilsulfinil)imino)etil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7b**) (714 mg, 1,325 mmol) en THF (10 mL) y agua (1 mL) usando borhidruro de sodio (150 mg, 3,98 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (25 g), eluyendo con acetato de en hexanos (0 a 100%)] etilo 2-(2-((7-(2-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7c**) (712 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES⁺): 541,2 (M+1)

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(2-(1-aminoetil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7d**)

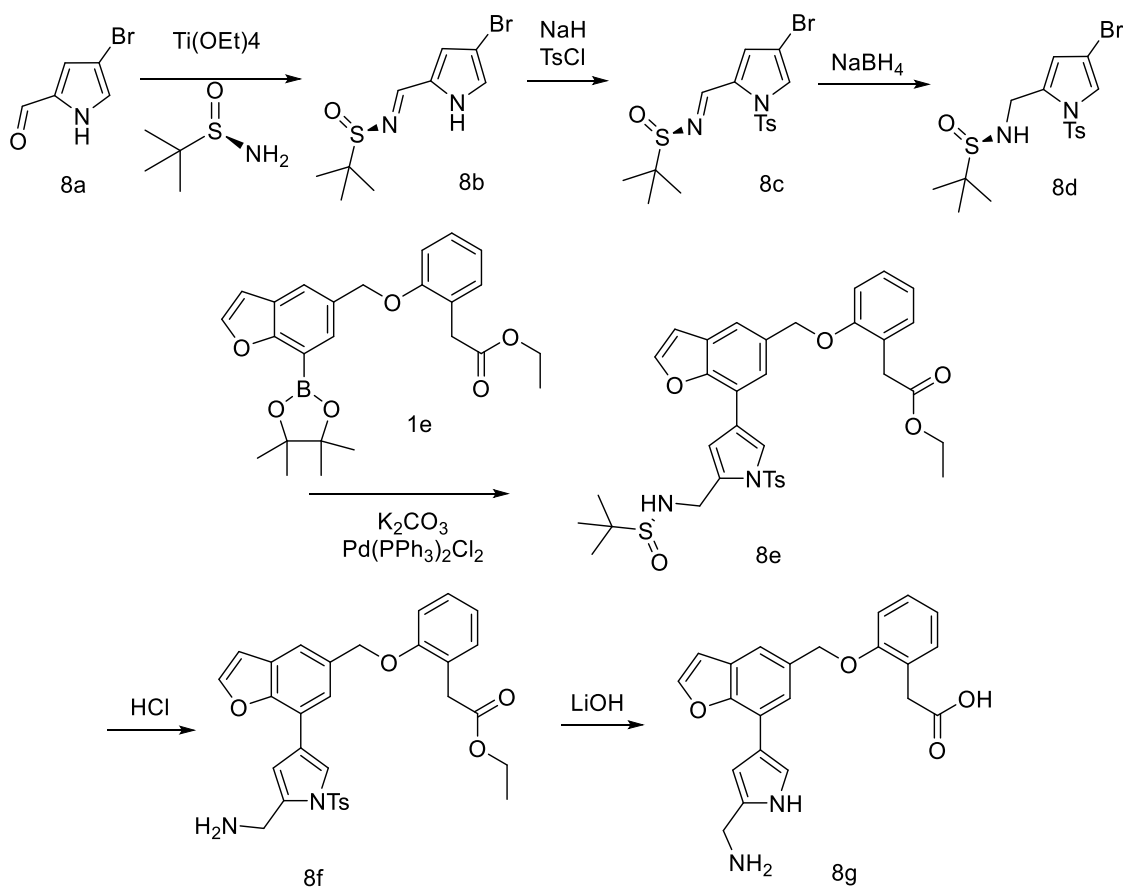
A una solución de 2-(2-((7-(2-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7c**) (715 mg, 1,322 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó HCl acuoso 2N (1,984 mL, 3,97 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(2-(1-aminoetil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7d**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES⁺): 437,1 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(1-aminoetil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**7e**)

El compuesto **7e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-(1-aminoetil)tiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**7d**) (554 mg, 1,269 mmol) en THF (5 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (213 mg, 5,08 mmol) y agitando durante 10 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (40

g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(1-aminoetil)thiazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**7e**) (193 mg, 37 % de rendimiento) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,18 (s, 1H), 8,77 (s, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 7,06 – 6,98 (m, 2H), 6,84 (t, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,96 – 4,80 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ES $^+$): 409,1 (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 57,08; H, 5,01; Cl, 7,66; N, 6,05; Encontrado: C, 56,88; H, 5,02; Cl, 7,56; N, 6,00.

Esquema 8



Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)-1H-pirrol-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**8g**)

Paso-1: Preparación de N-((4-bromo-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**8b**)

El compuesto **8b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 4-bromo-1H-pirrole-2-carbaldehído (**8a**) (1 g, 5,75 mmol) en THF (30 mL) usando (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,393 g, 11,49 mmol), tetraetoxititanio (2,410 mL, 11,49 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 20%)] N-((4-bromo-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**8b**) (1,37 g, 4,94 mmol, 86 % de rendimiento) como un jarabe marrón; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,16 (s, 1H), 8,22 (s, 1H),

7,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 1,15 (s, 9H); MS (ES⁺): 278,9 (M+1).

Paso-2: Preparación de N-((4-bromo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**8c**)

A una solución de N-((4-bromo-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**8b**) (650 mg, 2,345 mmol) en DMF (5 mL) a 0 °C se agregó hidruro de sodio (281 mg, 7,04 mmol), se agitó durante

15 min y luego se agregó cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (1341 mg, 7,04 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en EtOAc.

La mezcla de reacción se acidificó con HCl 3 M, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc: MeOH (9:1) en Hexano 0-100%] para dar N-((4-bromo-1-tosil-1H-

pirrol-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**8c**) (222 mg, 22 % de rendimiento) como un sólido amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,86 – 7,76 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,10 (s, 9H); MS (ES⁺): 432,9 (M+1).

Paso-3: Preparación de N-((4-bromo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**8d**)

El compuesto **8d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5

a partir de N-((4-bromo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**8c**) (222 mg, 0,515 mmol) en THF (3 mL) y agua (0,3 mL) usando borhidruro de sodio (58,4 mg, 1,544 mmol).

Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (25 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 100%)] N-((4-bromo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**8d**) (200 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco;

MS(ES⁺): 434,9 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(5-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-1-tosil-1H-pirrol-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8e**)

El compuesto **8e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1

a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de

etilo (**1e**) (224 mg, 0,512 mmol) en dioxano (12 mL) usando N-((4-bromo-1-tosil-1H-pirrol-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**8d**) (222 mg, 0,512 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II)

[Pd(PPh₃)₂Cl₂] (53,9 mg, 0,077 mmol), una solución de K₂CO₃ (212 mg, 1,537 mmol) en agua (4 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y

purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(5-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-1-tosil-1H-pirrol-3-il)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8e**) (208 mg, 61 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,91 – 7,87 (m, 2H), 7,86

(s, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,23 (dd, $J = 7,6, 3,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,31

– 4,20 (m, 2H), 3,96 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,12 (s, 9H), 0,97 (t, $J = 7,1$ Hz,

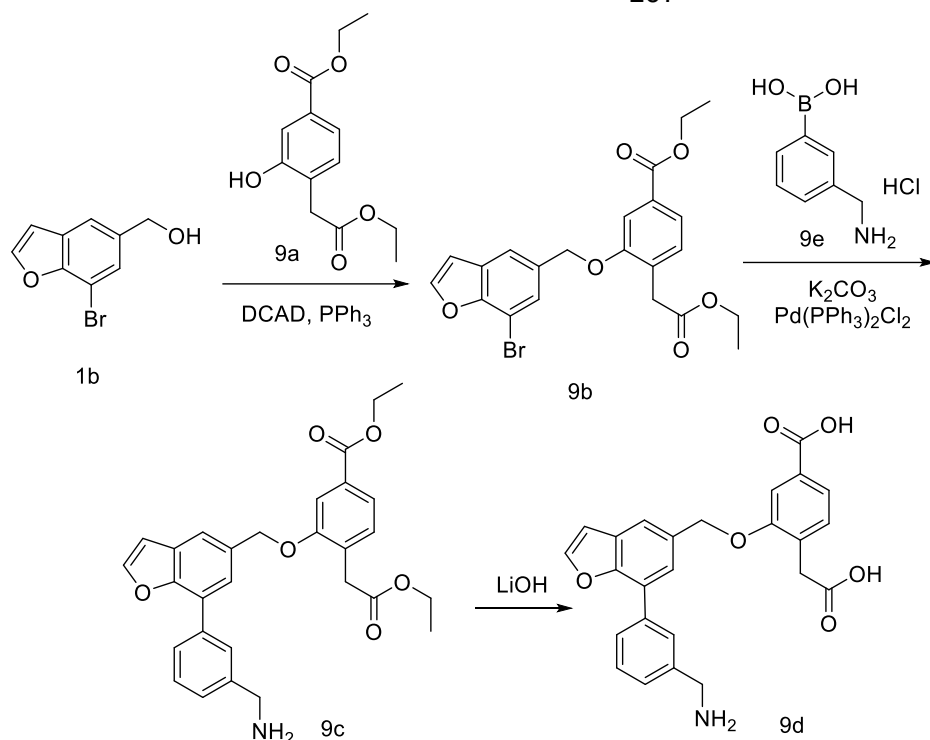
3H); MS (ES⁺): 663,0 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(5-(aminometil)-1-tosil-1H-pirrol-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8f**)

A una solución de 2-(2-((7-(5-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-1-tosil-1H-pirrol-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8e**) (208 mg, 0,314 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) se agregó HCl acuoso 2N (0,471 mL, 0,941 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(5-(aminometil)-1-tosil-1H-pirrol-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8f**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; (ES⁺): 559,2 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)-1H-pirrol-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**8g**)

El compuesto **8g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(5-(aminometil)-1-tosil-1H-pirrol-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**8f**) (166 mg, 0,297 mmol) en THF (1 mL), metanol (0,1 mL) y agua (0,1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (28,5 mg, 1,189 mmol) y agitando durante 10 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (40 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)-1H-pirrol-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**8g**) (25 mg, 22%) como sal clorhidrato en forma de un sólido rosado claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (bs, 1H), 11,20 (bs, 1H), 8,17 (s, 3H), 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,60 (s, 2H). MS (ES⁺): 377,1 (M+1); Análisis calculado para C₂₂H₂₀N₂O₄·1,1HCl·2,25H₂O: C, 57,81; H, 5,65; Cl, 8,53; N, 6,13; encontrado: C, 57,77; H, 5,29; Cl, 8,97; N, 6,01.



Preparación de ácido 3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(carboximetil)benzoico (**9d**)

Paso-1: Preparación de 3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (**9b**)

El compuesto **9b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**1b**) (191 mg, 0,842 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (265 mg, 1,011 mmol) y 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-3-hidroxibenzoato de etilo (**9a**) (170 mg, 0,674 mmol), una solución de bis(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD) (371 mg, 1,011 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 3:1)] 3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (**9b**) (217 mg, 70%) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,26(s, 2H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,02 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES $^+$): 483,00 & 485,00 (M+Na).

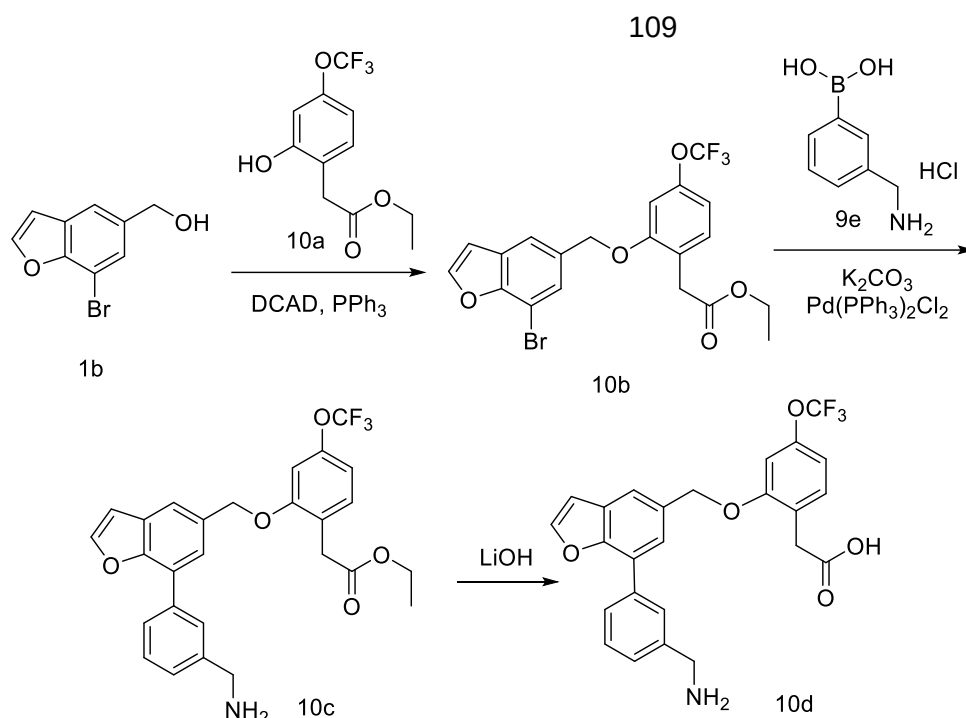
Paso-2: Preparación de 3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (**9c**)

El compuesto **9c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 3-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (**9b**) (202 mg, 0,438 mmol) en dioxano (12 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (123

mg, 0,657 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (61,5 mg, 0,088 mmol), una solución de K₂CO₃ (182 mg, 1,314 mmol) en agua (1,5 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 19:1)] 3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (**9c**) (126 mg, 59 % de rendimiento) como una goma incolora; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 488,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(carboximetil)benzoico (**9d**)

El compuesto **9d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(2-etoxi-2-oxoetil)benzoato de etilo (**9c**) (120 mg, 0,246 mmol) en THF (5 mL), metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (105 mg, 2,461 mmol) en agua (5 mL) y agitando durante 18 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 3-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(carboximetil)benzoico (**9d**) (65 mg, 61%) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (dt, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,49 (m, 4H), 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); MS (ES⁺): 432,05 (M+1); Análisis calculado para C₂₅H₂₁NO₆.HCl,1,75H₂O: C, 60,12 H, 5,15; N, 2,80; Cl, 7,10; Encontrado: C, 60,23; H, 5,17; N, 2,96; Cl, 7,14.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (**10d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**10b**)

El compuesto **10b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**1b**) (173 mg, 0,762 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (240 mg, 0,914 mmol) y 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**10a**) (161 mg, 0,609 mmol; CAS# 1261673-71-5), una solución de bis(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD) (336 mg, 0,914 mmol) en DCM (10 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 4:1)] 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**10b**) (180 mg, 62%) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,01 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -56,67; MS (ES⁺): 494,90 & 496,90 (M+Na).

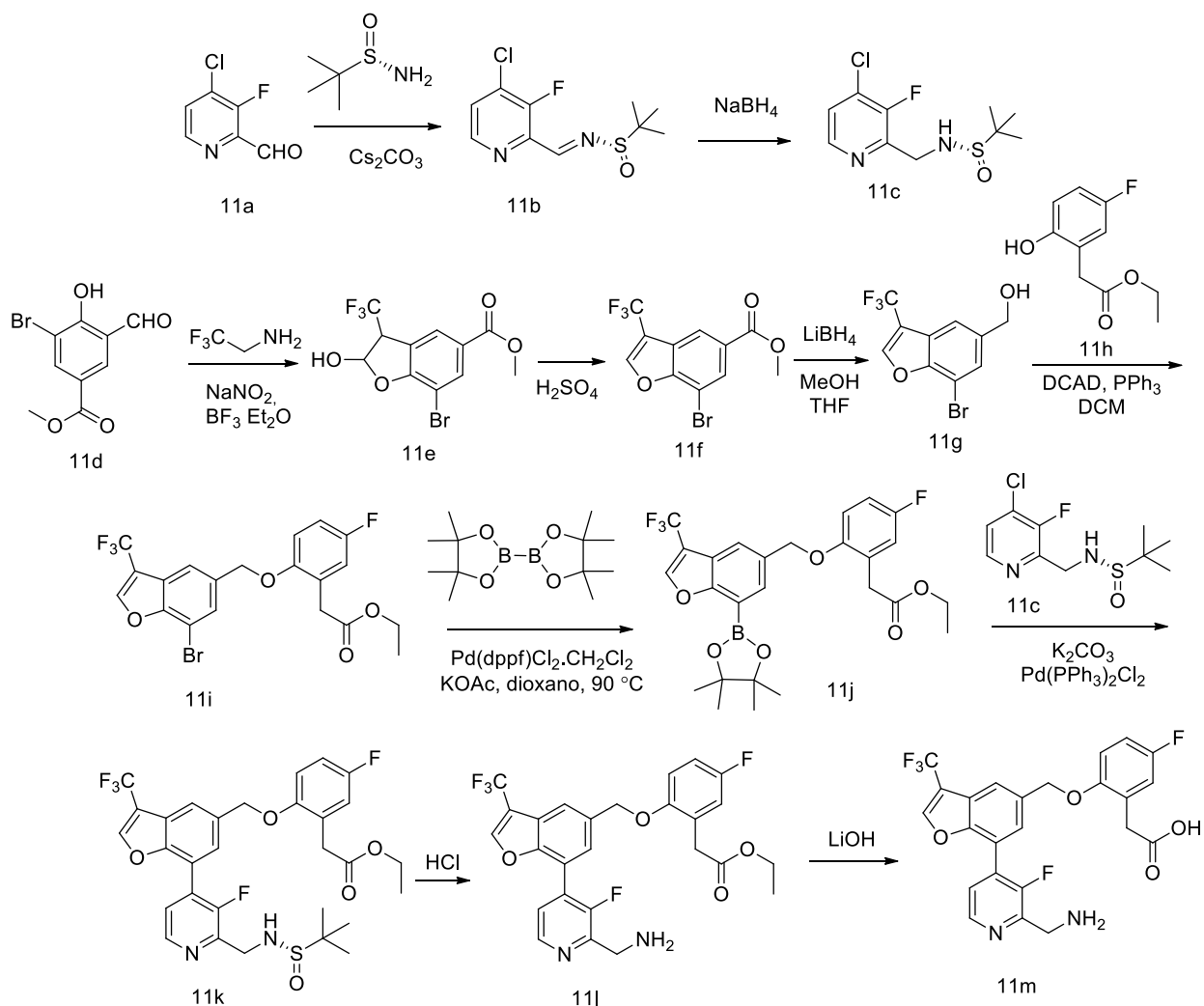
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**10c**)

El compuesto **10c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**10b**) (170 mg, 0,359 mmol) en dioxano (12 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (101 mg, 0,539 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (50,4 mg, 0,072 mmol),

una solución de K_2CO_3 (149 mg, 1,078 mmol) en agua (1,5 mL) y calentando a 100 °C durante 11 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice con diclorometano/metanol (1:0 a 9:1)] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**10c**) (115 mg, 64 % de rendimiento) como una goma incolora; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 – 7,80 (m, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 0,96 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -56,64; MS (ES+): 500,00 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (**10d**)

El compuesto **10d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de etilo (**10c**) (110 mg, 0,220 mmol) en THF (5 mL), metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (56,6 mg, 1,321 mmol) en agua (5 mL) y agitando durante 18 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometoxi)fenil)acético (**10d**) (68 mg, 66%) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,99 (m, 1H), 7,92 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -56,65; MS (ES+): 472,00 (M+1); MS (ES-): 470,00 (M-1); Análisis calculado para $C_{25}H_{20}F_3NO_5 \cdot HCl \cdot 0,75H_2O$: C, 57,59; H, 4,35; Cl, 6,80; N, 2,69; Encontrado: C, 57,69; H, 4,25; Cl, 6,68; N, 2,70.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**11m**)

Paso-1: Preparación de (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**11b**)

A una solución de 4-cloro-3-fluoropicolinaldehído (**11a**) (6,73 g, 42,2 mmol; CAS# 1260878-78-1) y Cs_2CO_3 (27,5 g, 84 mmol) en DCM (350 mL) se agregó (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (5,88 g, 48,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera (3 x 200 mL). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**11b**) (11,08 g, 100 % de rendimiento) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,97 (dd, $J = 5,6, 5,0$ Hz, 1H), 1,21 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de (+)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**11c**)

A una solución de (S)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**11b**) (11,08 g, 42,2 mmol) en metanol (211 mL) a 0 °C se agregó NaBH_4 (1,595 g, 42,2 mmol) y se agitó

durante 0,5 h. La reacción se detuvo con acetona (20 mL) y se concentró al vacío. El residuo se colocó en EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos] para dar (+)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**11c**) (9,34 g, 84 % de rendimiento) como un jarabe traslúcido espeso; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 5,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 5,9, 2,2 Hz, 2H), 1,09 (s, 9H); Rotación óptica [α]_D = +53,88 (c = 0,49, MeOH).

Paso-3: Preparación de 7-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**11e**)

A una solución de 2,2,2-trifluoroetanamina HCl (1,71 g, 17,26 mmol; CAS# 373-88-6) en DCM (15 mL) a 0° C, se agregó una solución de nitrito de sodio (1,27 g, 18,41 mmol) en agua (1,5 mL). La mezcla se mantuvo a baño de hielo durante 1 h, se enfrió a -78°C y se agregó 3-bromo-5-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (**11d**) (0,522 g, 2,015 mmol; CAS # 706820-79-3) y se agregó eterato de trifluoruro de boro (1,2 mL, 9,47 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 12 h, se calentó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se detuvo con metanol (8 mL), se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con acetato de etilo/hexanos, 0-30%] para dar 7-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**11e**) (503 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 5,9, 2,4 Hz, 1H), 4,67 – 4,46 (m, 1H), 3,85 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -69,45.

Paso-4: Preparación de 7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**11f**)

Una solución de 7-bromo-2-hidroxi-3-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**11e**) (495 mg, 1,451 mmol) en ácido sulfúrico (5 mL, 94 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se vertió en agua helada y el sólido blanco obtenido se recogió mediante filtración, se secó al vacío para dar 7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**11f**) (462 mg, 99% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,20 (dt, J = 1,5, 0,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Paso-5: Preparación de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**11g**)

A una solución de 7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**11f**) (927 mg, 2,87 mmol) en THF (12 mL) a -78 °C se agregó LiBH₄ (2,20 mL, 8,80 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (385 µl, 9,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se detuvo con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con

salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**11g**) (836 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 8,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,61 (q, $J = 1,6$ Hz, 2H), 4,69 (s, 2H).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**11i**)

El compuesto **11i** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**11g**) (1g, 3,39 mmol) en DCM (35 mL) usando trifenilfosfina (0,978 g, 3,73 mmol), 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**11h**) (0,806 g, 4,07 mmol) y una solución de (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (1,369 g, 3,73 mmol) en DCM (35 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (40 g), eluyendo con 0 a 20% acetato de en hexanos) etilo 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**11i**) (1,16 g, 72,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,23 – 6,98 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 4,02 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -58,23, -123,71.

Paso-7: Preparación de 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**11j**)

El compuesto **11j** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**11i**) (1,8 g, 3,79 mmol) en dioxano anhidro (30 mL) usando bis(pinacolato)diboro (1,443 g, 5,68 mmol), acetato de potasio (1,115 g, 11,36 mmol), Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,309 g, 0,379 mmol) y calentando a 90 °C durante 18 h bajo una atmósfera de argón. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-15%] 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**11j**) (1,87 g, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 – 8,82 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 – 7,79 (m, 1H), 7,18 – 7,04 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,10 – 3,89 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,35 (s, 12H), 1,06 – 1,00 (m, 3H).

Paso-8: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**11k**)

El compuesto **11k** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**11j**) (1,00 g, 1,915 mmol) en dioxano (30 mL) usando (+)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**11c**) (0,507 g, 1,915 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (0,269 g, 0,383 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,794 g, 5,74 mmol) en agua (3,6 mL) y calentando a 100 °C durante 14 h en un baño de aceite. Esto dio,

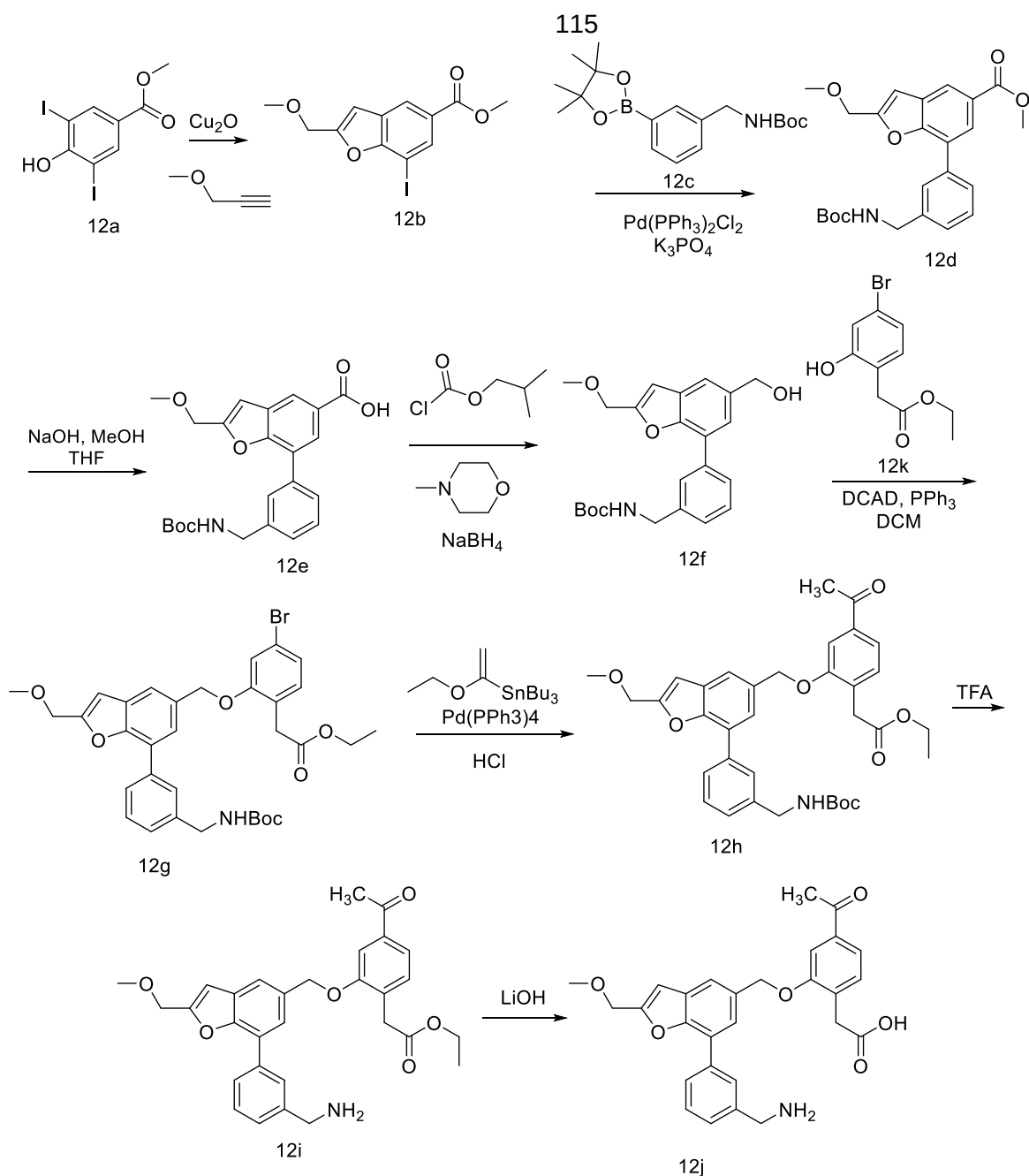
después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con 0 a 50% MeOH en acetato de etilo (10%) en hexanos] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**11k**) (245 mg, 21 % de rendimiento) como un aceite incoloro; MS (ES⁺): 625,20 (M+1).

Paso-9: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**11l**)

A una solución de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**11k**) (220 mg, 0,352 mmol) en tetrahydrofurano (15 mL) se agregó HCl acuoso 2N (0,352 mL, 1,057 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**11l**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso-10: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**11m**)

El compuesto **11m** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**11l**) (183 mg, 0,352 mmol) en THF (7 mL), metanol (7 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (121 mg, 2,82 mmol) en agua (7 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**11m**) (97 mg, 56,0 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,96 – 8,92 (m, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 3H, D₂O intercambiable), 7,99 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,17 – 7,04 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -58,01, -123,77, -128,49; MS (ES⁺): 493,1 (M+1); (ES⁻): 491,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₄H₁₇F₅N₂O₄·HCl·0,25H₂O: C, 54,05; H, 3,50; Cl, 6,65; N, 5,25; Encontrado: C, 54,08; H, 3,50; Cl, 6,61; N, 5,22.



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**12j**)

Paso-1: Preparación de 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**12b**)

- 5 A una solución de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**12a**) (7 g, 17,33 mmol, CAS # 3337-66-4) en piridina (15 mL) se agregó metilpropargiléter (1,22 g, 17,33 mmol) y óxido de cobre(I) (1,24 g, 8,66 mmol). La mezcla se desgasificó, se purgó con Ar, se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y se calentó a 125 °C durante 3h en un recipiente sellado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con 1N HCl acuoso (4 x 100mL), agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó
- 10

mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-70%] para dar 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**12b**) (3,45 g, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

- 5 Paso-2: Preparación de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**12d**)

El compuesto **12d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 7-iodo-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**12b**) (500 mg, 1,44 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**12c**) (625 mg, 1,87 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,15 g, 0,216 mmol), K₃PO₄ (919 mg, 4,33 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 12 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con 0-30% EtOAc en *n*-heptano) 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**12d**) (200 mg, 32%) como un sólido blanco opaco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxílico (**12e**)

20 El compuesto **12e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxilato de metilo (**12d**) (1,3 g, 3,05 mmol) en THF (13 mL) MeOH (39 mL) usando una solución acuosa de hidróxido de sodio (13,0 mL, 0,36 g, 9,16 mmol). Esto dio después del tratamiento posterior ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxílico (**12e**) (1,2 g, 95,45%) como un sólido blanco opaco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,01 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7, 6,7 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

30 Paso-4: Preparación de 3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**12f**)

El compuesto **12f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 1 a partir de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-carboxílico (**12e**) (1,2 g, 2,91 mmol) usando N-metilmorfolina (0,35 g, 3,49 mmol) en THF (24 mL), clorofornio de isobutilo (0,47 g, 3,49 mmol) y NaBH₄ (0,33 g, 8,74 mmol) en agua (10 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice,

eluyendo con 0-30% EtOAc en n-heptano) 3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**12f**)

(1,0 g, 86%) como un aceite; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 3H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,28 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,31 – 4,18 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Paso-5: Preparación de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12g**)

El compuesto **12g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 3-(5-(hidroximetil)-2-(metoximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**12f**) (1,2 g, 3,02 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (1,029 g, 3,92 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**12k**) (0,782 g, 3,02 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (1,441 g, 3,92 mmol) en DCM (30 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (80 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 30%) 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12g**) (890 mg, 46 % de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,55 – 7,28 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-6: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12h**)

A una solución de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12g**) (800 mg, 1,253 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó tributil(1-etoxivinil)estano (0,558 mL, 1,566 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (145 mg, 0,125 mmol), la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 20 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 mL) y agua (100 mL), se detuvo con HCl acuoso 3N (1,253 mL, 3,76 mmol) y se agitó durante 10 min, se filtró a través de una almohadilla de Celite. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secó, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-35%] para obtener 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12h**) (285 mg, 38 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 – 7,67 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (d, J =

6,1 Hz, 2H), 3,92 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

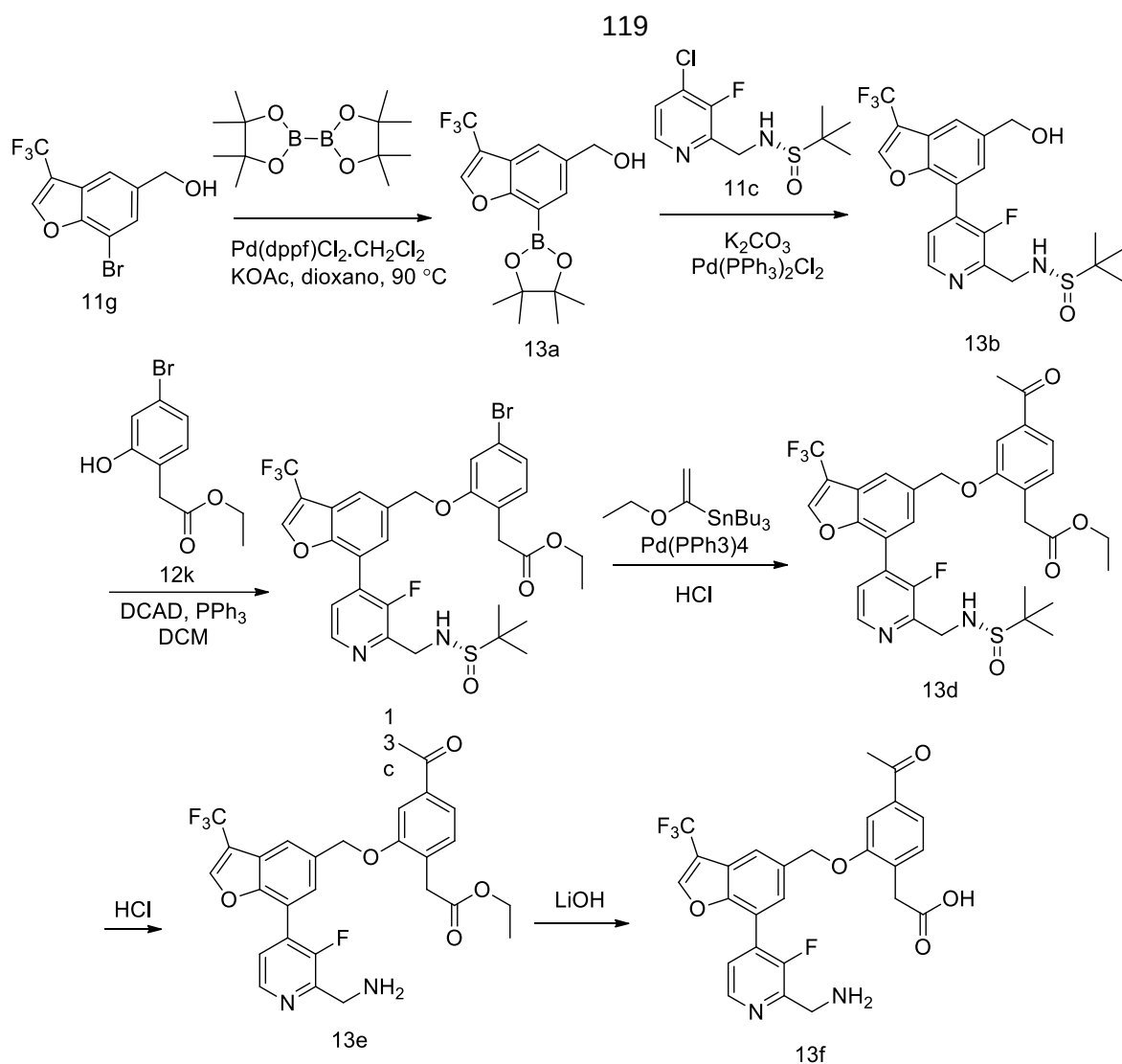
Paso-7: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12i**)

5 A una solución de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12h**) (250 mg, 0,415 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (0,617 mL, 8,31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12i**) que se usó sin tratamiento adicional
10 en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES⁺): 502,20 (M+1).

Paso-8: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**12j**)

El compuesto **12j** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**12i**) (208 mg, 0,415 mmol) en THF (5 mL), metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (142 mg, 3,32 mmol) en agua (5 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(metoximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**12j**) (11 mg, 51
15 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,35 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,42 (s, 3H, D₂O intercambiable), 7,97 – 7,95 (m, 1H), 7,92 (dt, $J = 7,7$, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,19 – 4,09 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); MS (ES⁺): 474,1 (M+1); Análisis calculado para C₂₈H₂₇NO₆·HCl·H₂O: C, 63,69; H, 5,73;
20 Cl, 6,71; N, 2,65; Encontrado: C, 63,79; H, 5,60; Cl, 6,42; N, 2,79.

Esquema 13



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**13f**)

Paso-1: Preparación de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**13a**)

El compuesto **13a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1 a partir de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**11g**) (3 g, 10,17 mmol) en dioxano anhidro (60 mL) usando bis(pinacolato)diboro (3,87 g, 15,25 mmol), acetato de potasio (2,99 g, 30,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,830 g, 1,017 mmol) y calentando a 90 °C durante 18 h bajo una atmósfera de argón. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%] (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**13a**) (2,4 g, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 – 8,76 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,40 – 5,31 (m, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H); ¹⁹F RMN (282 MHz,

DMSO- d_6) δ -58,01.

Paso-2: Preparación de N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**13b**)

El compuesto **13b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**13a**) (1,8 g, 5,26 mmol) en dioxano (75 mL) usando (+)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**11c**) (1,393 g, 5,26 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (0,739 g, 1,052 mmol), una solución de K_2CO_3 (2,181 g, 15,78 mmol) en agua (9 mL) y calentando a 100 °C durante 14 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con 0 a 75% 9:1 acetato de etilo/metanol en hexanos] N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**13b**) (1,45 g, 62 % de rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,88 – 8,83 (m, 1H), 8,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,85 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,47 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,44 – 4,39 (m, 2H), 1,11 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -58,11, -128,31; MS (ES $^+$): 445,10 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**13c**)

El compuesto **13c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de N-((3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**13b**) (1,4 g, 3,15 mmol) en DCM (40 mL) usando trifenilfosfina (1,074 g, 4,10 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**12k**) (0,816 g, 3,15 mmol) y una solución de (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (1,504 g, 4,10 mmol) en DCM (40 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (120 g), eluyendo con 0 a 50% 9:1 acetato de etilo/metanol en hexanos) 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**13c**) (1,91 g, 88 % de rendimiento) como un semisólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 – 7,52 (m, 2H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 – 7,09 (m, 2H), 5,86 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,46 – 4,38 (m, 2H), 3,89 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,11 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -58,08, -128,19.

Paso-4: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**13d**)

El compuesto **13d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 12 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**13c**) (1,2 g, 1,750 mmol) en tolueno (40

mL) usando tributil(1-etoxivinil)estano (0,780 mL, 2,188 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,202 g, 0,175 mmol) y calentando a 120 °C durante 16 h bajo nitrógeno. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos 0 a 35%) 2-(4-

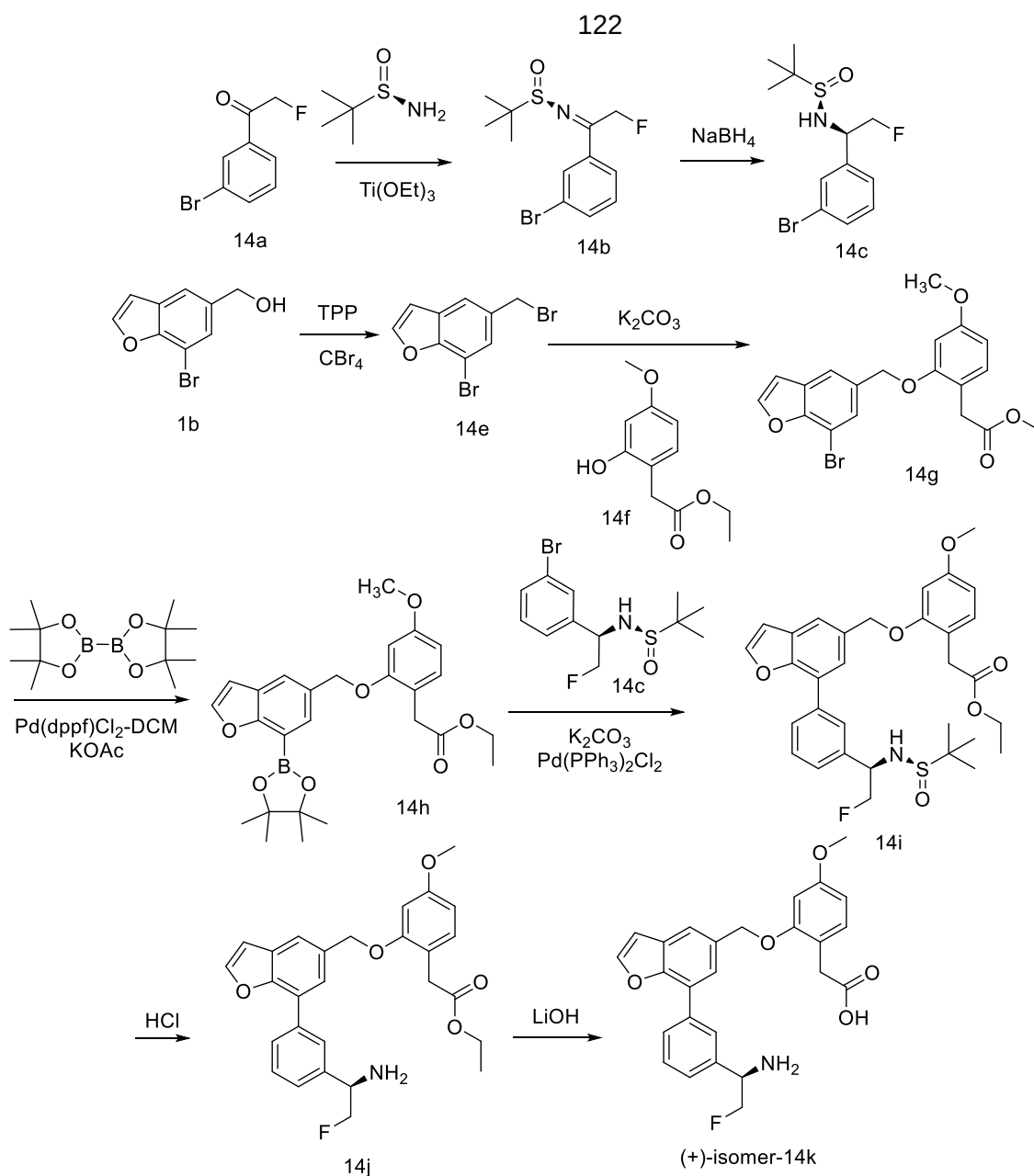
5 acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**13d**) (154 mg, 14 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 – 8,88 (m, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,65 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,86 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,45 – 4,40 (m, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -58,09, -128,13; MS (ES⁺): 649,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**13e**)

A una solución de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**13d**) (140 mg, 0,216 mmol) en 15 tetrahidrofurano (15 mL) se agregó HCl acuoso 2N (0,216 mL, 0,647 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**13e**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES⁺): 545,20 (M+1).

20 Paso-6: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**13f**)

El compuesto **13f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**13e**) (118 mg, 0,216 mmol) en THF (5 mL), metanol (5 mL) usando 25 una solución de hidróxido de litio monohidrato (74,0 mg, 1,728 mmol) en agua (5 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**13f**) (5,5 mg, 5 % de rendimiento) como sal de 30 HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,28 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,96 – 8,93 (m, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,05 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,45 – 4,36 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -58,04, -128,43; MS (ES⁺): 517,1 (M+1).



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**14k**)

Paso-1: Preparación de (+)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**14b**)

- 5 El compuesto **14b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 1-(3-bromofenil)-2-fluoroetanona (**14a**) (3 g, 13,82 mmol; CAS# 1219632-64-0) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,35 g, 27,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) usando tetraetoxititanio (6,31 g, 27,6 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 20%)] (+)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**14b**) (2,08 g, 47 % de rendimiento) como un jarabe marrón; MS (ES+): 320,0, 322,0 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D = +2,76$ (c = 1,02, MeOH)
- 10

Paso-2: Preparación de (-)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**14c**)

El compuesto **14c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5 a partir de (+)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**14b**) (2,0 g, 6,25 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) y agua (1 mL) usando borhidruro de sodio (0,709 g, 18,74 mmol).

5 Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice 80 g, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 100%)] (-)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**14c**) (1,5 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,65 – 4,50 (m, 2H), 4,42 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,13 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -217,83; Rotación óptica $[\alpha]_D = -7,16$ (c = 1,01, MeOH).

Paso-3: Preparación de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**14e**)

A una solución de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**1b**) (3,00 g, 13,21 mmol), CBr_4 (8,76 g, 26,4 mmol) en DCM (100 mL) se agregó a 0 °C una solución de trifenilfosfina (6,93 g, 26,4 mmol) en DCM (50 mL) durante un periodo de 15 minutos y se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-100%] para obtener 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**14e**) (2,38 g, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14g**)

A una solución agitada de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**14e**) (1,379 g, 4,76 mmol) en DMF (10 mL) se agregó K_2CO_3 (1,972 g, 14,27 mmol) seguido por 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14f**) (1 g, 4,76 mmol; CAS# 76322-29-7), K_2CO_3 (1,972 g, 14,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se diluyó con EtOAc (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó, se filtró, se evaporó hasta secar para dar 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14g**) (1,95 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,04 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**14h**)

El compuesto **14h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14g**) (4,00 g, 9,54 mmol) en dioxano anhidro (100 mL) usando bis(pinacolato)diboro (3,63 g, 14,31 mmol), acetato de

potasio (2,81 g, 28,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,779 g, 0,954 mmol) y calentando a 90 °C durante 12 h bajo una atmósfera de argón. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-15%] 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**14h**) (3,61 g, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,10 – 1,00 (m, 3H); MS (ES⁺): 489,20 (M+Na).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14i**)

El compuesto **14i** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(4-metoxi-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**14h**) (1,20 g, 2,57 mmol) en dioxano (25 mL) usando (-)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**14c**) (0,995 g, 3,09 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,271 g, 0,386 mmol), una solución de K₂CO₃ (1,067 g, 7,72 mmol) en agua (3 mL) y calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 50%] 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14i**) (1,06 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,73 – 4,62 (m, 2H), 4,52 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 1,14 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -217,05; MS (ES⁺): 582,20 (M+1).

Paso-7: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14j**)

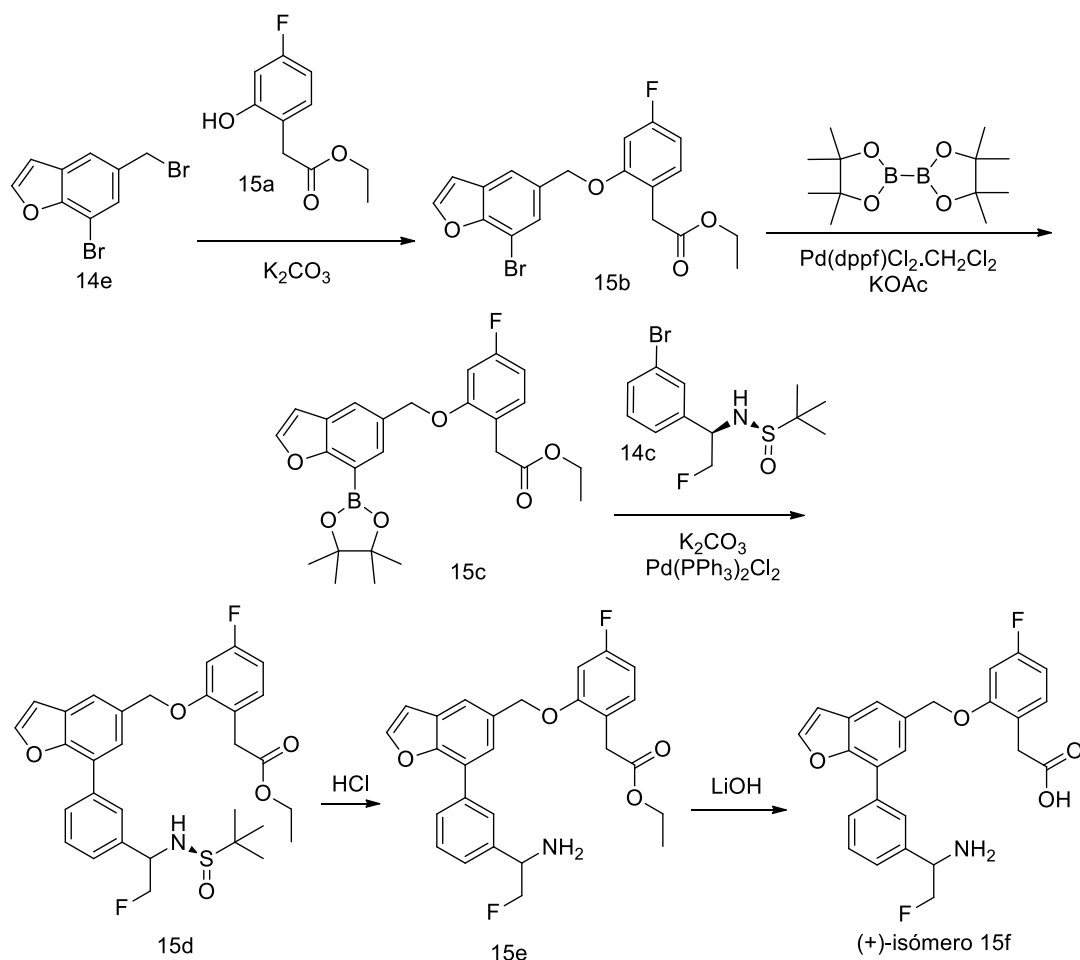
A una solución de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14i**) (1,00 g, 1,719 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó HCl acuoso 3N (1,719 mL, 5,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14j**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES⁺): 478,20 (M+1).

Paso-8: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-

metoxifenil)acético (**14k**)

El compuesto **14k** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14j**) (821 mg, 1,719 mmol) en THF (10 mL), metanol (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (589 mg, 13,75 mmol) en agua (10 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**14k**) (450 mg, 58 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,14 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,09 – 8,06 (m, 1H), 7,98 (dt, $J = 7,2$, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,70 – 7,59 (m, 3H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,3$, 2,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,01 – 4,73 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,52 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -222,90; MS (ES+): 450,1 (M+1); (ES-): 448,15 (M-1); Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FNO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 61,97; H, 5,40; Cl, 7,04; N, 2,78; Encontrado: C, 62,08; H, 5,50; Cl, 6,85; N, 2,81; Rotación óptica $[\alpha]_D = +17,692$ ($c = 0,26$, MeOH).

Esquema 15



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**15f**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**15b**)

El compuesto **15b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**14e**) (2,63 g, 9,08 mmol) usando 2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**15a**) (1,8 g, 9,08 mmol; CAS# 1261751-44-3), K₂CO₃ (3,77 g, 27,2 mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 12h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO₂ (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0 a 50%) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**15b**) (3,224 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,61.

Paso-2: Preparación de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**15c**)

El compuesto **15c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**15b**) (1,5 g, 3,68 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (1,403 g, 5,53 mmol), acetato de potasio (1,084 g, 11,05 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,301 g, 0,368 mmol) en dioxano anhidro (50 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0-40 %] 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**15c**) (1,44 g, 86 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,4, 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,98 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -112,67.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**15d**)

El compuesto **15d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(4-fluoro-2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**15c**) (680 mg, 1,497 mmol) en dioxano (25 mL) usando (-)-N-(1-(3-bromofenil)-2-fluoroetil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**14c**) (579 mg, 1,796 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (158 mg, 0,225 mmol), una solución de K₂CO₃ (621 mg, 4,49 mmol) en agua (3 mL) y calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio,

después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g)]

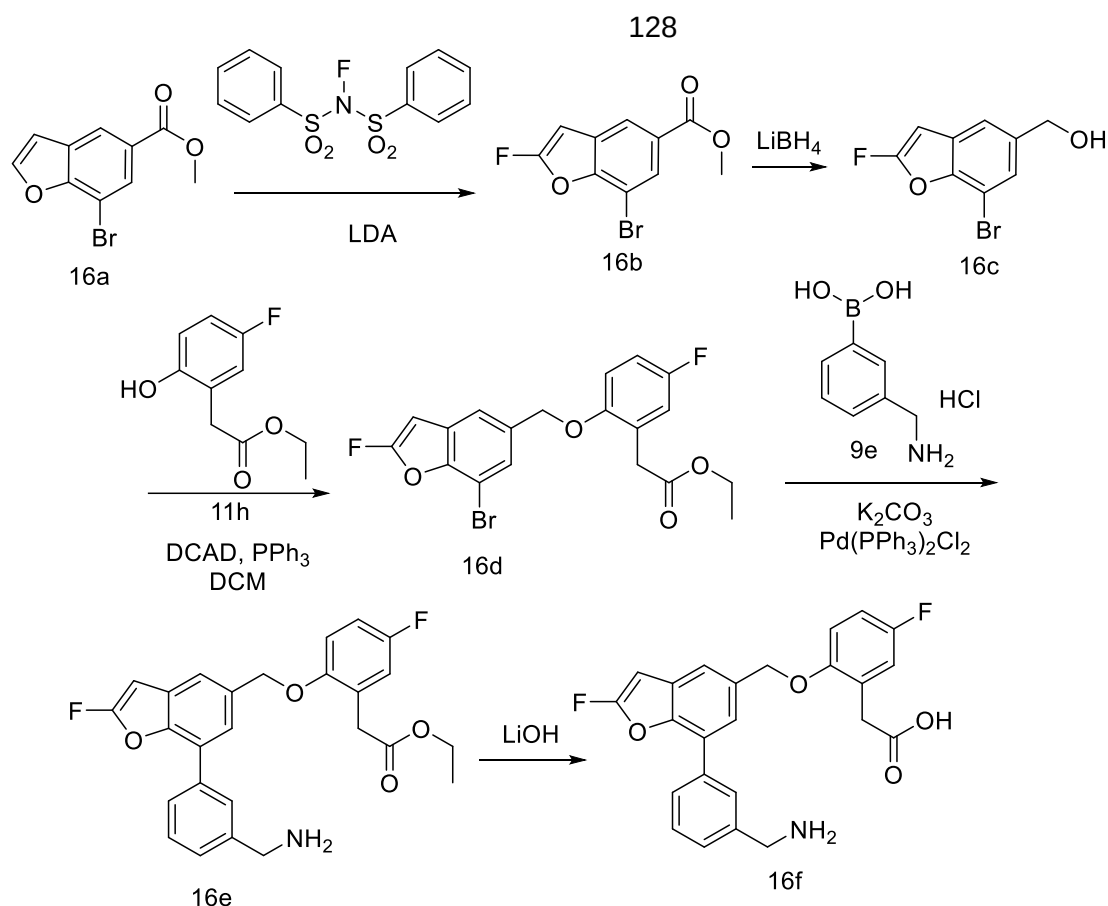
2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**15d**) (553 mg, 65 % de rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 6,79 – 6,70 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,77 – 4,48 (m, 3H), 3,90 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,13 (s, 9H), 0,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 570,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**15e**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**15d**) (520 mg, 0,913 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó HCl acuoso 3N (0,913 mL, 2,74 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**15e**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES⁺): 466,15 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**15f**)

El compuesto **15f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acetato de etilo (**15e**) (425 mg, 0,913 mmol) en THF (8 mL), metanol (8 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (313 mg, 7,30 mmol) en agua (8 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido (+)-2-(2-((7-(3-(1-amino-2-fluoroetil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-fluorofenil)acético (**15f**) (216 mg, 54 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,09 – 8,05 (m, 1H), 7,97 (dt, $J = 6,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 3H), 7,25 (dd, $J = 8,4, 6,9$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 11,3, 2,5$ Hz, 1H), 6,74 (td, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,00 – 4,71 (m, 3H), 3,57 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -112,95, -222,84; MS (ES⁺): 438,1 (M+1); (ES⁻): 436,1 (M-1); Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 61,04; H, 4,92; Cl, 7,21; N, 2,85 Encontrado: C, 60,93; H, 4,77; Cl, 7,21; N, 2,94; Rotación óptica $[\alpha]_D = +13,89$ ($c = 0,36$, MeOH).



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**16f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**16b**)

- 5 A una solución agitada de 7-bromobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**16a**) (5 g, 19,60 mmol; CAS# 286836-79-1) en THF seco (90 mL) a -78°C bajo N₂ se agregó por goteo LDA (19,6 mL, 1,5 M, 29,4 mmol). La mezcla se mantuvo a -78°C durante 1,5 h y luego se agregó una solución de N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)bencenosulfonamida (12,5 g, 39,6 mmol) en THF (60 mL). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se detuvo con NH₄Cl
- 10 saturado solución acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40g), eluyendo con acetato de etilo/hexanos, 0-40%] para dar 7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**16b**) (453 mg, 9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -109,09.
- 15

Paso-2: Preparación de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**16c**)

El compuesto **16c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 11 a partir de 7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**16b**) (495 mg, 1,813 mmol) en

THF (15 mL) usando LiBH_4 (1,45 mL, 5,80 mmol) y MeOH (0,225 mL, 5,56 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%] seguida por purificación usando cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%]
 5 (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**16c**) (90 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7,46 – 7,25 (m, 2H), 5,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,84 (s, 1H); ^{19}F RMN (282 MHz, Cloroformo- d) δ -109,55.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**16d**)

10 El compuesto **16d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**16c**) (1,5 g, 6,12 mmol) en DCM (60 mL) usando trifenilfosfina (1,897 g, 7,23 mmol) y 2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**11h**) (1,103 g, 5,56 mmol), una solución de bis(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD) (2,66 g, 7,23 mmol) en DCM (60 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en
 15 columna (gel de sílice (80g), eluyendo con hexanos/acetato de etilo 0-20%) 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**16d**) (1,50 g, 63,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -110,41, -
 20 123,85; MS (ES $^+$): 446,90 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**16e**)

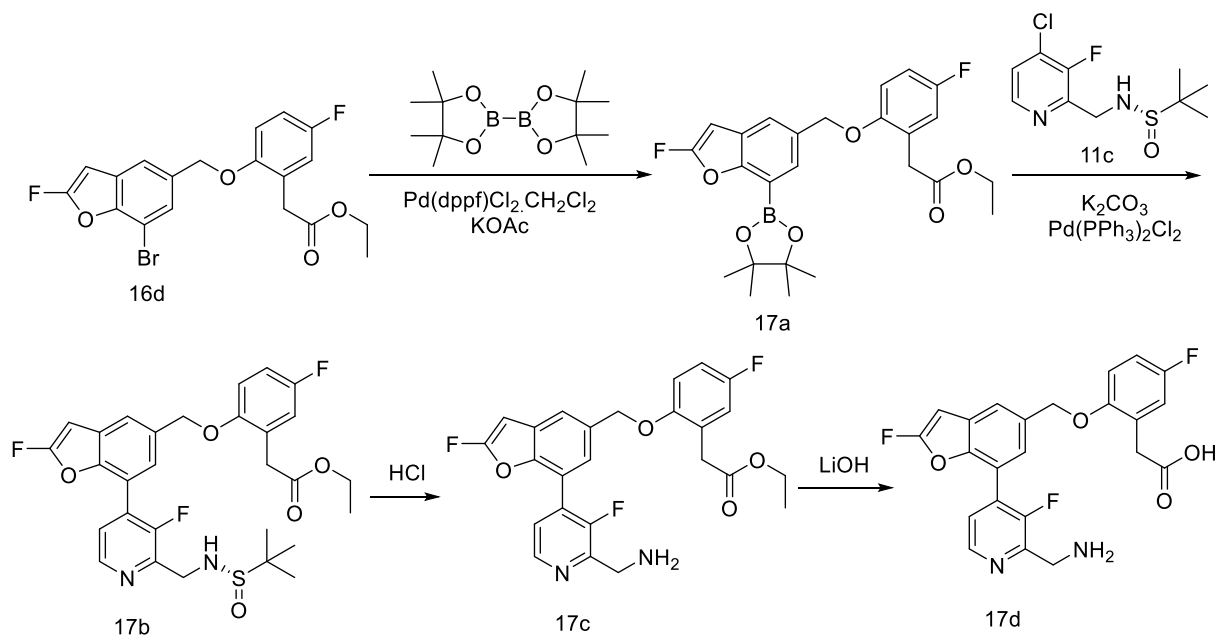
El compuesto **16e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**16d**) (200
 25 mg, 0,470 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (132 mg, 0,706 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (49,5 mg, 0,071 mmol), una solución de K_2CO_3 (195 mg, 1,411 mmol) en agua (4 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM 0 a 5%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-
 30 2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**16e**) (158 mg, 74,4 % de rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,78 – 7,73 (m, 1H), 7,65 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 6,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES $^+$): 452,10 (M+1).

35 Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-

fluorofenil)acético (**16f**)

El compuesto **16f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**16e**) (150 mg, 0,332 mmol) en THF (5 mL), metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (47,7 mg, 1,994 mmol) en agua (5 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**16f**) (104 mg, 74%) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96 – 7,93 (m, 1H), 7,89 – 7,77 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,17 – 6,98 (m, 3H), 6,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111,52, -124,07; MS (ES $^+$): 424,1 (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60,32; H, 4,64; Cl, 7,42; N, 2,93; Encontrado: C, 60,46; H, 4,80; Cl, 7,17; N, 2,96.

Esquema 17



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**17d**)

Paso-1: Preparación de 2-(5-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**17a**)

El compuesto **17a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**16d**) (1,04 g, 2,446 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (0,932 g, 3,67 mmol), acetato de potasio (0,720 g, 7,34

mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,200 g, 0,245 mmol) en dioxano anhidro (30 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante 18h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0-20 %]

2-(5-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**17a**) (954 mg, 83 % de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,00 (m, 3H), 6,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,10 – 3,96 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,33 (s, 12H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 495,15 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**17b**)

El compuesto **17b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(5-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**17a**) (450 mg, 0,953 mmol) en dioxano (25 mL) usando (+)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**11c**) (303 mg, 1,143 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (100 mg, 0,143 mmol), una solución de K₂CO₃ (395 mg, 2,86 mmol) en agua (3 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con 0 a 2,5% metanol en DCM] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**17b**) (239 mg, 0,416 mmol, 43,7 % de rendimiento); MS (ES⁺): 575,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**17c**)

A una solución de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**17b**) (220 mg, 0,383 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó HCl acuoso 3N (0,383 mL, 1,149 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**17c**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES⁺): 471,15 (M+1).

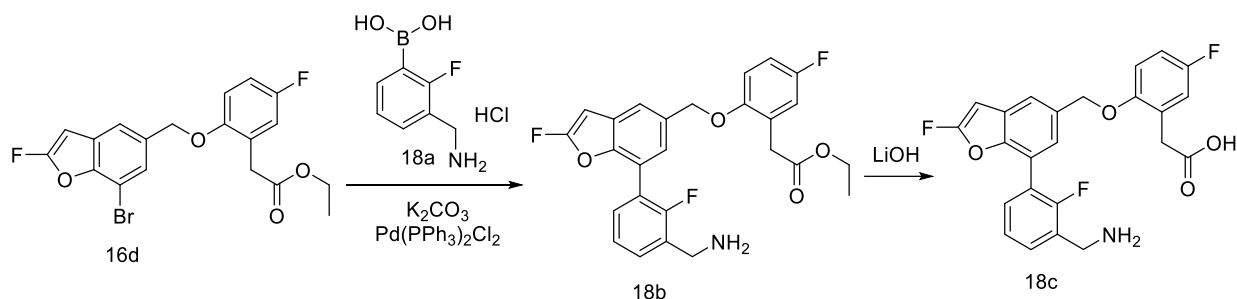
Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**17d**)

El compuesto **17d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**17c**) (180 mg, 0,383 mmol) en THF (2 mL), acetonitrilo (1 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato 1 N (1,149 mL, 1,149 mmol) y agitando durante 24 h

a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido

2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**17d**) (7 mg, 4 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,32 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 – 8,38 (m, 3H, D₂O intercambiable), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,17 – 7,03 (m, 3H), 6,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,49 – 4,29 (m, 2H), 3,60 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -111,15, -123,93, -128,48; MS (ES⁺): 443,1 (M+1).

Esquema 18



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**18c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**18b**)

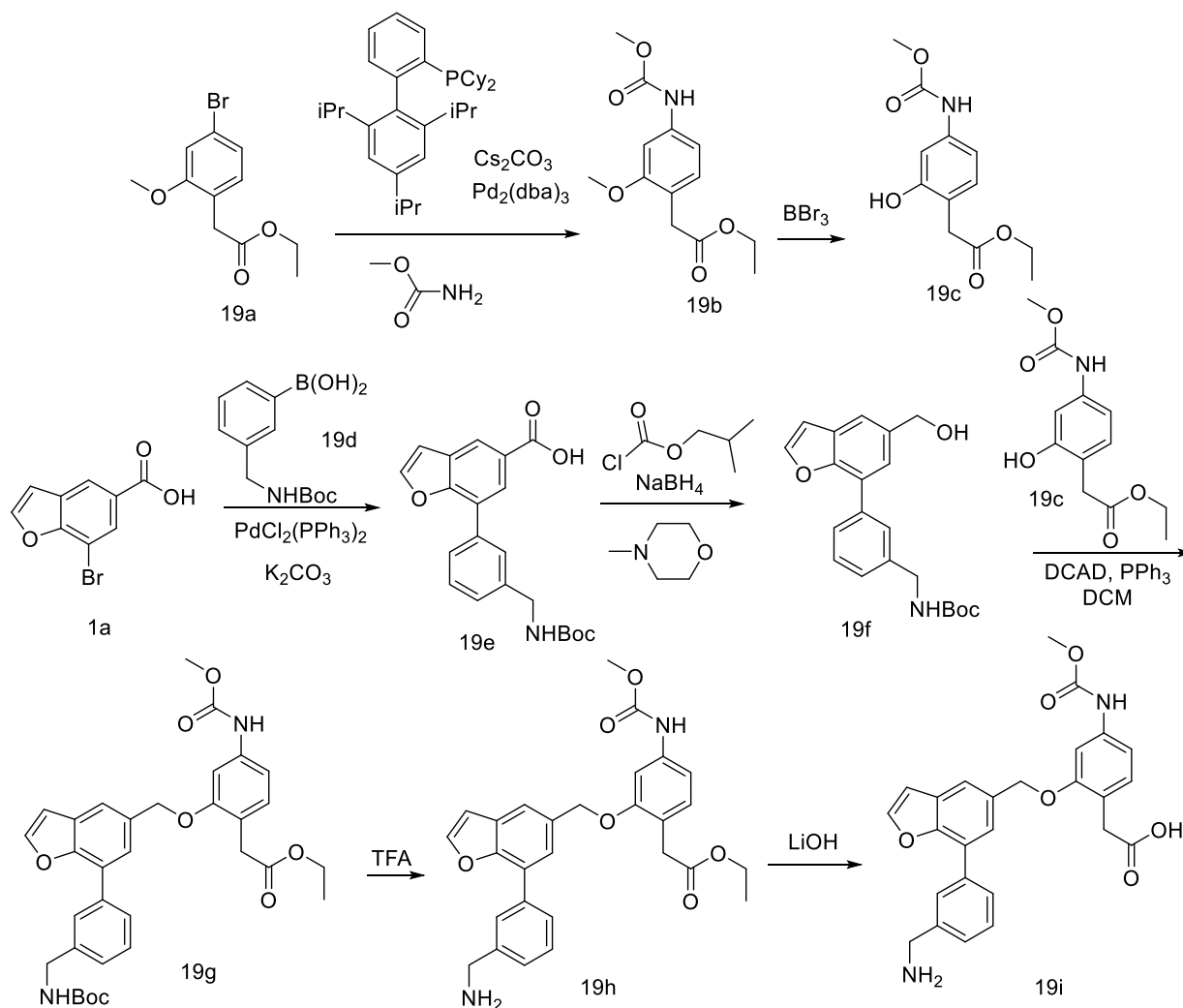
El compuesto **18b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**16d**) (200 mg, 0,470 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**18a**) (119 mg, 0,706 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (49,5 mg, 0,071 mmol), una solución de K₂CO₃ (195 mg, 1,411 mmol) en agua (4 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM 0 a 5%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**18b**) (152 mg, 69 % de rendimiento); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 – 7,05 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 470,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**18c**)

El compuesto **18c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1

a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**18b**) (140 mg, 0,298 mmol) en THF (2 mL), acetonitrilo (2 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (21,43 mg, 0,895 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 14 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**18c**) (54 mg, 41%) como sal clorhidrato en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 3H), 7,75 – 7,62 (m, 3H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,16 – 7,02 (m, 3H), 6,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111,54, -118,50, -124,00; MS (ES $^+$): 442,1 (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 58,13; H, 4,27; Cl, 7,15; N, 2,82; Encontrado: C, 57,76; H, 4,22; Cl, 6,95; N, 2,99.

Esquema 19



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((metoxycarbonil)amino)fenil)acético (**19i**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-metoxi-4-(metoxycarbonilamino)fenil)acetato de etilo (**19b**)

A una solución desgasificada de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)acetato de etilo (**19a**) (750 mg, 2,75 mmol; CAS# 1261570-38-0) en tolueno (30 mL) se agregó diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (131 mg, 0,275 mmol), carbamato de metilo (309 mg, 4,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (126 mg, 0,137 mmol),
 5 carbonato de cesio (895 mg, 2,75 mmol) y se calentó bajo nitrógeno a 90 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (60 mL), salmuera (60 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (24g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 25%) para dar 2-(2-metoxi-4-(metoxycarbonilamino)fenil)acetato de etilo (**19b**) (452 mg, 61,6 % de rendimiento) como
 10 un sólido amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,62 (s, 1H), 7,20 – 7,17 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,04 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 268,1 (M+1)

Paso-2: Preparación de 2-(2-hidroxi-4-((metoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**19c**)

A una solución de 2-(2-metoxi-4-(metoxycarbonilamino)fenil)acetato de etilo (**19b**) (200 mg, 0,748
 15 mmol) en DCM (15 mL) enfriada a -78°C se agregó tribromuro de boro (0,283 mL, 2,99 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente durante un periodo de 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se detuvo con etanol (10 mL) y se concentró hasta secar. La mezcla se reconstituyó en etanol (10 mL) y se concentró hasta secar. El residuo se colocó en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo
 20 obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (40g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 25%) para dar 2-(2-hidroxi-4-((metoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**19c**) (47 mg, 24,80 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 – 9,47 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,04 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 254,00 (M+1)

Paso-3: Preparación de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxílico (**19e**)

El compuesto **19e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de ácido 7-bromobenzofuran-5-carboxílico (**1a**) (3 g, 12,45 mmol) en dioxano (100 mL) usando ácido (3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)borónico (**19d**) (4,38 g, 17,42 mmol), una
 30 solución de bicarbonato de potasio (5,16 g, 37,3 mmol) en agua (10 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (1,310 g, 1,867 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [sílica(40g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxílico (**19e**) (2,7 g, 7,35 mmol, 59,0 %
 35 de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H),

8,12 – 8,05 (m, 2H), 7,76 – 7,68 (m, 2H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,39 (s, 9H); MS (ES-) 366,3 (M-1).

Paso-4: Preparación de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**19f**)

El compuesto **19f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 1 a partir de ácido 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-carboxílico (**19e**) (1,7 g, 4,63 mmol) usando N-metilmorfolina (0,610 mL, 5,55 mmol) en THF (40 mL), cloroformiato de isobutilo (0,729 mL, 5,55 mmol) y NaBH₄ (0,525 g, 13,88 mmol) en agua (5 mL). Esto dio después del tratamiento posterior 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**19f**) (1,1 g, 67,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,23 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,40 (s, 9H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**19g**)

El compuesto **19g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**19f**) (55,8 mg, 0,158 mmol) en DCM (5 mL) usando trifenilfosfina (49,7 mg, 0,190 mmol) y 2-(2-hidroxi-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**19c**) (40 mg, 0,158 mmol), una solución de bis(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD) (69,6 mg, 0,190 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (4g), 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**19g**) (88 mg, 95 % de rendimiento); MS (ES+): 611,10 (M+Na).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**19h**)

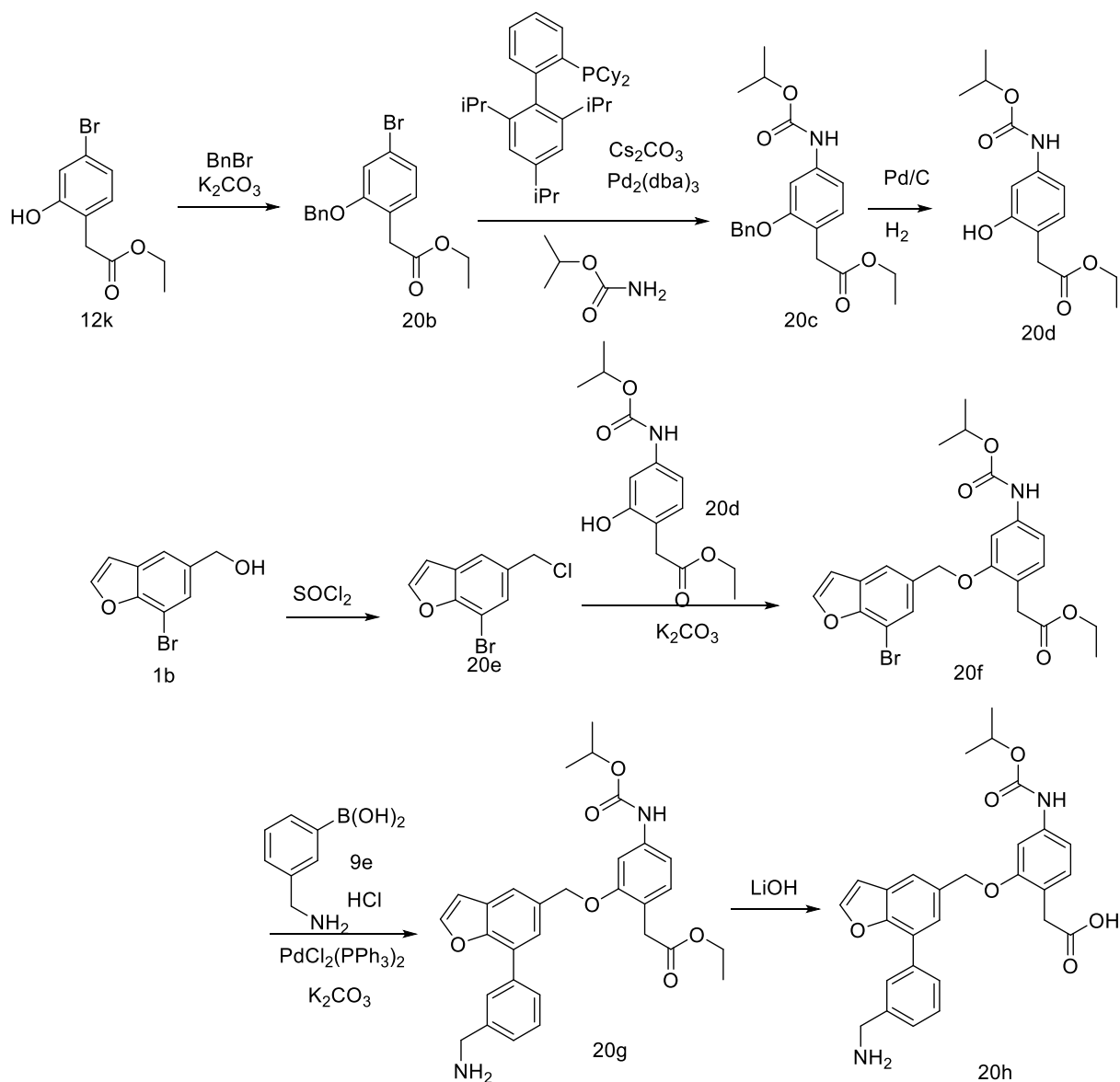
A una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**19g**) (80 mg, 0,136 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (0,209 mL, 2,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**19h**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES+): 489,1 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)acético (**19i**)

El compuesto **19i** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-

((metoxicarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**19h**) (66,4 mg, 1,36 mmol) en THF (5 mL), metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (34,9 mg, 0,816 mmol) en agua (5 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((metoxicarbonil)amino)fenil)acético (**19i**) (3 mg, 5 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1H, D $_2$ O intercambiable), 8,21 (s, 3H, D $_2$ O intercambiable), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 – 7,49 (m, 3H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,23 – 4,05 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,51 (s, 2H); MS (ES $^+$): 461,1 (M+1); (ES $^-$): 459,05 (M-1).

Esquema 20



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acético (**20h**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(benciloxi)-4-bromofenil)acetato de etilo (**20b**)

A una solución de 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**12k**) (8,8 g, 34 mmol; CAS# 1261585-89-0) y (bromometil)benceno (5,81 g, 34,0 mmol) en DMF (100 mL) se agregó carbonato de potasio (14,08 g, 102 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (220 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 8%) para dar 2-(2-(benciloxi)-4-bromofenil)acetato de etilo (**20b**) (10,92 g, 92 % de rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,43 – 7,29 (m, 5H), 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES $^+$): 348,95 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(benciloxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20c**)

El compuesto **20c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 19 a partir de 2-(2-(benciloxi)-4-bromofenil)acetato de etilo (**20b**) (750 mg, 2,148 mmol) en tolueno (50 mL) usando diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (102 mg, 0,215 mmol), carbamato de isopropilo (339 mg, 3,22 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (98 mg, 0,107 mmol), carbonato de cesio (700 mg, 2,148 mmol) y se calentó bajo nitrógeno a 90 °C durante 19 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 15%] 2-(2-(benciloxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20c**) (428 mg, 54 % de rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 7,46 – 7,25 (m, 6H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,95 – 4,79 (m, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES $^+$): 372,10 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-hidroxí-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20d**)

A una solución de 2-(2-(benciloxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20c**) (400 mg, 1,077 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se agregó Pd/C (92 mg, 0,086 mmol) y se hidrogenó usando un balón durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (12 g), eluyendo con acetato de en hexanos 0 a 25%) para dar etilo 2-(2-hidroxí-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20d**) (245 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,96 – 4,74 (m, 1H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES $^-$): 280,00 (M-1).

Paso-4: Preparación de 7-bromo-5-(clorometil)benzofurano (**20e**)

A una solución de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**1b**) (5,00 g, 22,02 mmol) en DCM (100 mL) se agregó SOCl₂ (3,21 mL, 44,0 mmol), una gota de DMF (0,3 mL) y se agitó reaction a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 7-bromo-5-(clorometil)benzofurano (**20e**) (4,88 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20f**)

El compuesto **20f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14 a partir de 7-bromo-5-(clorometil)benzofurano (**20e**) (201 mg, 0,818 mmol) usando 2-(2-hidroximetil)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20d**) (230 mg, 0,818 mmol), K₂CO₃ (339 mg, 2,453 mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO₂ (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0 a 20%) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20f**) (311 mg, 78%) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,99 – 6,94 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,96 – 4,77 (m, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 489,90 (M+1).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20g**)

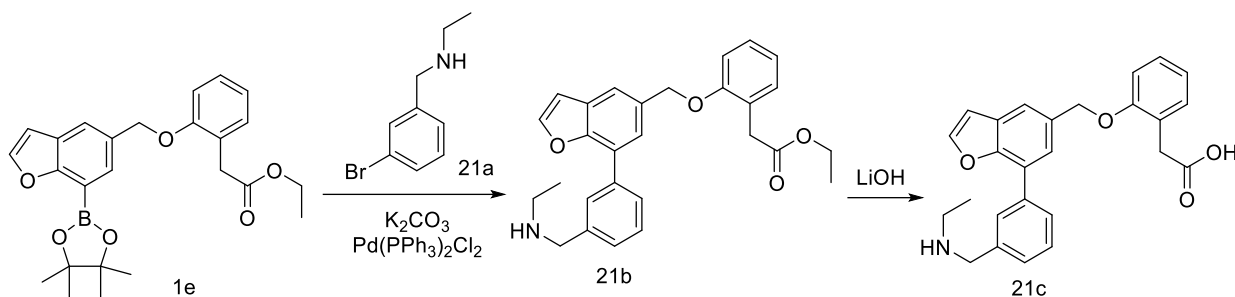
El compuesto **20g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20f**) (300 mg, 0,612 mmol) en dioxano (10 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (139 mg, 0,918 mmol), una solución de bicarbonato de potasio (254 mg, 1,835 mmol) en agua (1 mL) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (64,4 mg, 0,092 mmol) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20g**) (181 mg, 57%); MS (ES⁺): 517,10 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acético (**20h**)

El compuesto **20h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acetato de etilo (**20g**) (160 mg, 0,310 mmol) en THF (5 mL), metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (80 mg, 1,858 mmol) en agua (5 mL)

y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonil)amino)fenil)acético (**20h**) (84 mg, 55,5 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H, D $_2$ O intercambiable), 9,55 (s, 1H), 8,36 (s, 3H, D $_2$ O intercambiable), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 – 7,98 (m, 1H), 7,95 (dt, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,96 – 4,79 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,24 (d, J = 6,2 Hz, 6H); MS (ES $^+$): 489,2 (M+1); (ES $^-$): 487,2 (M-1); Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 60,92; H, 5,84; Cl, 6,42; N, 5,07; Encontrado: C, 61,09; H, 5,69; Cl, 6,55; N, 5,16.

Esquema 21



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-((etilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**21c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-((etilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**21b**)

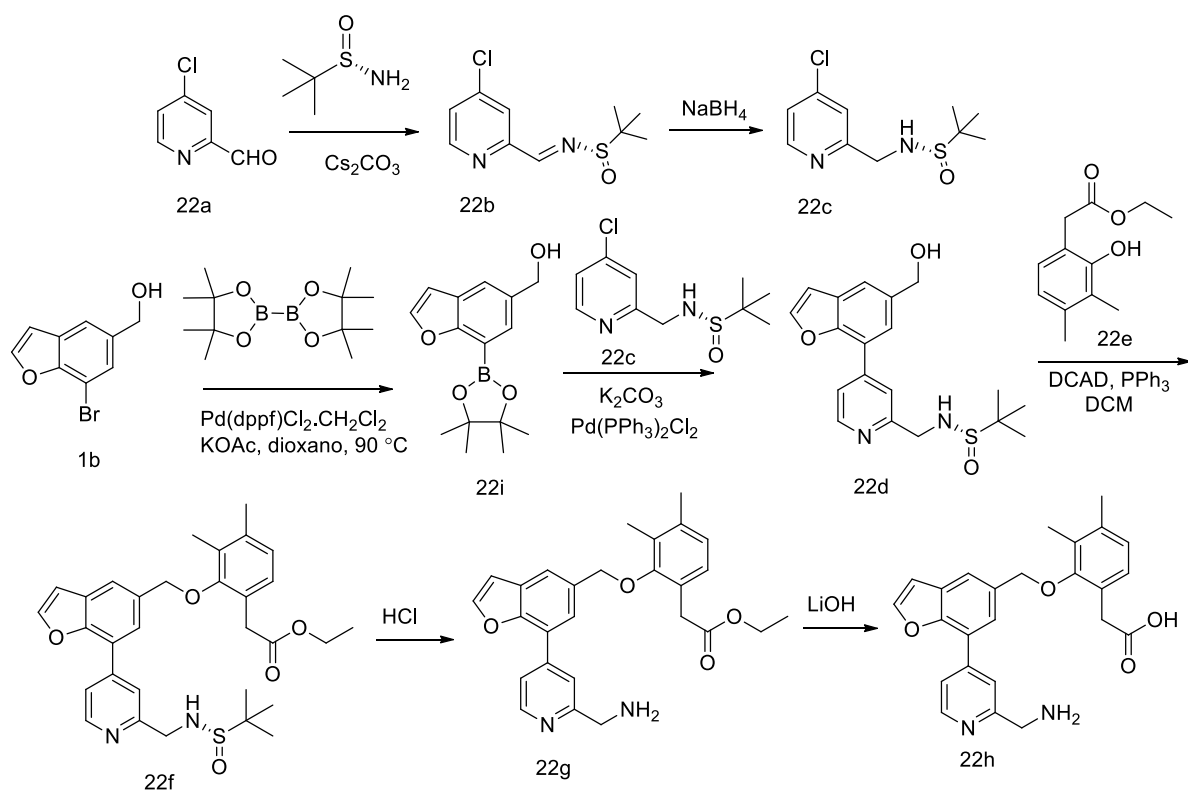
El compuesto **21b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (300 mg, 0,688 mmol) en dioxano (5 mL) usando N-(3-bromobencil)etanamina (**21a**) (221 mg, 1,031 mmol; CAS# 90389-91-6), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (72,4 mg, 0,103 mmol), una solución de K_2CO_3 (285 mg, 2,063 mmol) en agua (3 mL) y calentando a 135 °C durante 30 min en el microondas. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-((etilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**21b**) (122 mg, 40% de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ES $^+$): 444,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-((etilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**21c**)

El compuesto **21c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-((etilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**21b**) (122

mg, 0,275 mmol) en THF (3 mL), usando una solución de hidróxido de litio hidratado (87 mg, 2,063 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 50 °C durante la noche. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (40 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-((etilamino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**21c**) (22 mg, 6,81 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,18 (s, 1H, D₂O intercambiable), 9,12 (s, 2H, D₂O intercambiable), 8,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 6,84 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,93 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); MS (ES⁺): 416,1 (M+1).

Esquema 22



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**22h**)

Paso-1: Preparación de N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**22b**)

El compuesto **22b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 11 a partir de 4-cloropicolinaldehído (**22a**) (15 g, 106 mmol) en DCM (100 mL) usando Cs₂CO₃ (51,8 g, 159 mmol), (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (14,77 g, 122 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio después del tratamiento posterior N-((4-cloropiridin-2-il)metilen)-2-

metilpropan-2-sulfinamida (**22b**) (25,9 g, 106 mmol, 100 % de rendimiento) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (dd, $J = 5,3, 0,6$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (dd, $J = 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 5,3, 2,1$ Hz, 1H), 1,22 (s, 9H).

Paso-2: Preparación de (+)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**22c**)

- 5 El compuesto **22c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 11 a partir de N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**22b**) (18,5 g, 76 mmol) en metanol (300 mL) usando NaBH_4 (2,86 g, 76 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos] (+)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida
10 (**22c**) (15,7 g, 84%) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,48 (dd, $J = 5,3, 0,6$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 5,4, 2,1$ Hz, 1H), 5,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 6,3, 3,3$ Hz, 2H), 1,16 (s, 9H); Rotación óptica $[\alpha]_D = +45,4$ (0,81, MeOH).

Paso-3: Preparación de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**22i**)

- 15 El compuesto **22i** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1 a partir de (7-bromobenzofuran-5-il)metanol (**1b**) (6,5 g, 28,6 mmol), usando bis(pinacolato)diboro (10,9 g, 42,9 mmol), acetato de potasio (8,43 g, 86 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,34 g, 2,86 mmol) en dioxano anhidro (200 mL) bajo una atmósfera de argón y calentando a 90 °C durante 18h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-60%] (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**22i**) (6,81 g, 87% de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ^1H RMN
20 (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,22 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,58 (dt, $J = 5,8, 0,7$ Hz, 2H), 1,34 (s, 12H).

Paso-4: Preparación de (+)-N-((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**22d**)

- 25 El compuesto **22d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**22i**) (1,5 g, 5,47 mmol) en dioxano (60 mL) usando (+)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**22c**) (1,620 g, 6,57 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,576 g, 0,821 mmol) y una solución de carbonato de potasio (2,269 g, 16,42 mmol) en agua (7 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno calentando a 100 °C durante
30 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80 g), eluyendo con metanol en DCM 0-7%] (+)-N-((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**22d**) (875 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido gomoso blancuzco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,04 – 8,03 (m, 1H), 7,78 (dd, $J = 5,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,98 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 5,31 (t, $J = 5,7$ Hz,
35

1H), 4,65 (dt, $J = 5,7, 0,7$ Hz, 2H), 4,45 – 4,28 (m, 2H), 1,19 (s, 9H); MS (ES⁺): 359,10 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D = +32,77$ ($c = 0,47$, MeOH).

Paso-5: Preparación de (+)-2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**22f**)

- 5 El compuesto **22f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (+)-N-((4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**22d**) (0,861 g, 2,401 mmol) en DCM (40 mL) usando trifenilfosfina (0,945 g, 3,60 mmol), 2-(2-hidroxi-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**22e**) (CAS #: 1806292-81-8, 0,5 g, 2,401 mmol) y una solución de (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (1,322 g, 3,60 mmol) en DCM (40 mL) y
10 agitando a temperatura ambiente durante 22 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 100%) (+)-2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**22f**) (145 mg, 11,01 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. MS (ES⁺): 549,2 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D = +15,238$ ($c = 0,105$, MeOH).

- 15 Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**22g**)

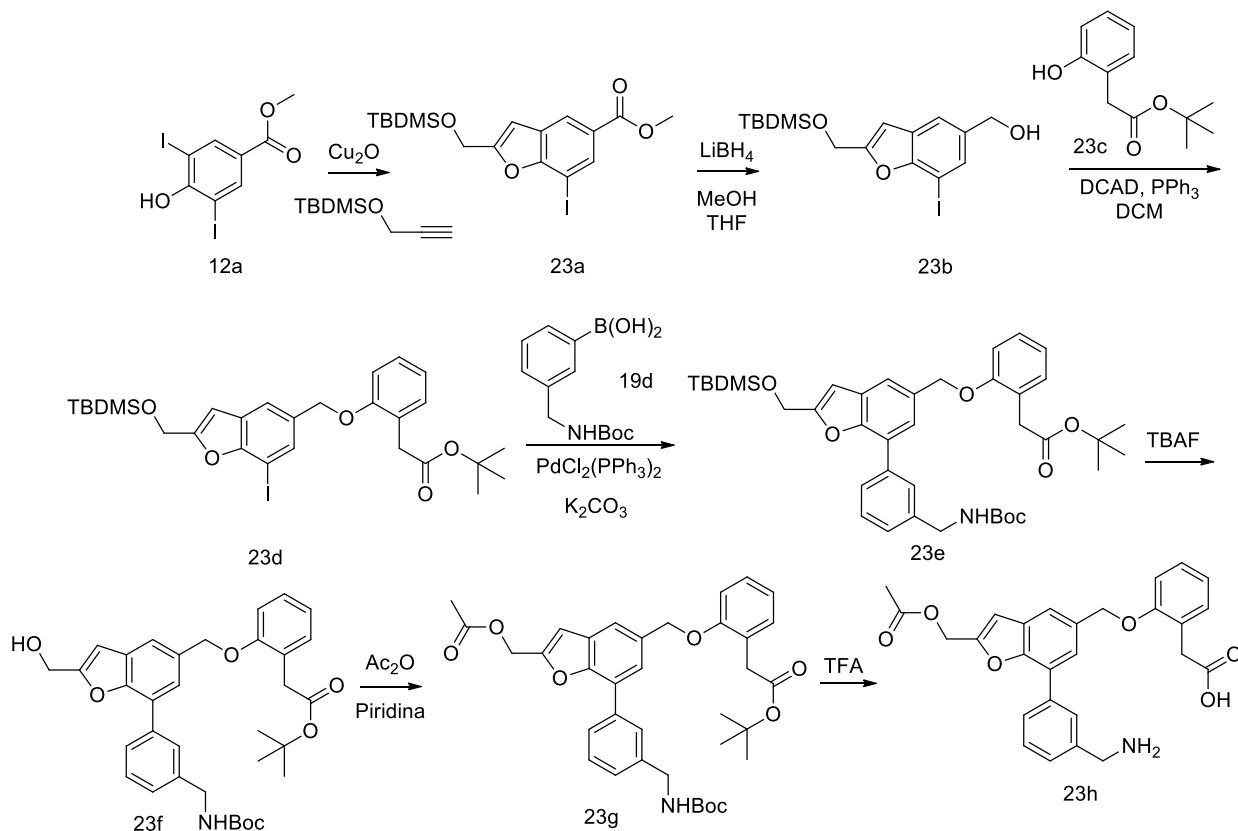
Una solución de (+)-2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**22f**) (140 mg, 0,255 mmol) en THF (150 mL) se trató con HCl (3 N) (0,255 mL, 0,765 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se
20 concentró para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**22g**) (140 mg, 0,315 mmol, 123 % de rendimiento) como un aceite traslúcido, que se usó en el siguiente paso sin purificación, MS (ES⁺) 445,2 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**22h**)

- 25 El compuesto **22h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acetato de etilo (**22g**) (140 mg, 0,315 mmol) en THF (6 mL), metanol (1 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (108 mg, 2,52 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 19 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en
30 fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-3,4-dimetilfenil)acético (**22h**) (50 mg, 38 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,38 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (dd, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,03
35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,37 – 4,27 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,24 (s,

3H), 2,22 (s, 3H); MS (ES⁺): 417,2 (M+1); (ES⁻): 415,2 (M-1); Análisis calculado para C₂₅H₂₄N₂O₄·1,5HCl·2H₂O: C, 59,20; H, 5,86; Cl, 10,49; N, 5,52; Encontrado: C, 59,05; H, 5,59; Cl, 10,21; N, 5,44.

Esquema 23



Preparación de ácido 2-(2-((2-(acetoximetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**23h**)

Paso-1: Preparación de 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**23a**)

El compuesto **23a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 12, a partir de 4-hidroxi-3,5-diiodobenzoato de metilo (**12a**) (5 g, 12,38 mmol) en piridina (10 mL) usando *tert*-butildimetil(prop-2-iniloxi)silano (2,11 g, 12,38 mmol; CAS# 76782-82-6) y óxido de cobre(I) (0,89 g, 6,19 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-70%] 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**23a**) (3,2 g, 58 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), -0,00 (s, 6H); MS (ES⁺): 469,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de (2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**23b**)

El compuesto **23b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema

11, a partir de 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-carboxilato de metilo (**23a**) (12 g, 26,9 mmol) en THF (150 mL) usando LiBH₄ (26,9 mL, 53,8 mmol, solución 2 M en THF) y MeOH (2,2 mL, 53,8 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-60%] para dar 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**23b**) (10,4 g, 92 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,25 (t, *J* = 5,8, 1,2 Hz, 1H, D₂O intercambiable), 4,81 (s, 2H), 4,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); MS (ES⁺): 441,2 (M+Na); (ES⁻): 417,2 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23d**)

El compuesto **23d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**23b**) (5 g, 11,95 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (3,45 g, 13,15 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de *tert*-butilo (**23c**) (2,74 g, 13,15 mmol), una solución de (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (4,83 g, 13,15 mmol) en DCM (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 50%) 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23d**) (3,58 g, 49 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23e**)

El compuesto **23e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23d**) (3,25 g, 5,34 mmol) en dioxano (35 mL) usando ácido 3-(((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenilborónico (**19d**) (2,011 g, 8,01 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,562 g, 0,801 mmol), una solución de K₂CO₃ (1,476 g, 10,68 mmol) en agua (3 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23e**) (3,4 g, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,80 – 7,70 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 1H), 5,22 (s,

2H), 4,83 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,23 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23f**)

5 A una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23e**) (3,4 g, 4,94 mmol) en THF (35 mL) se agregó TBAF (1M en THF) (4,94 mL, 4,94 mmol). La mezcla se agitó durante 3h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (Gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0-100%) 2-(2-((7-(3-(((*tert*-
10 butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23f**) (2,6 g, 92 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. MS (ES+): 596,3 (M +Na).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((2-(acetoximetil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23g**)

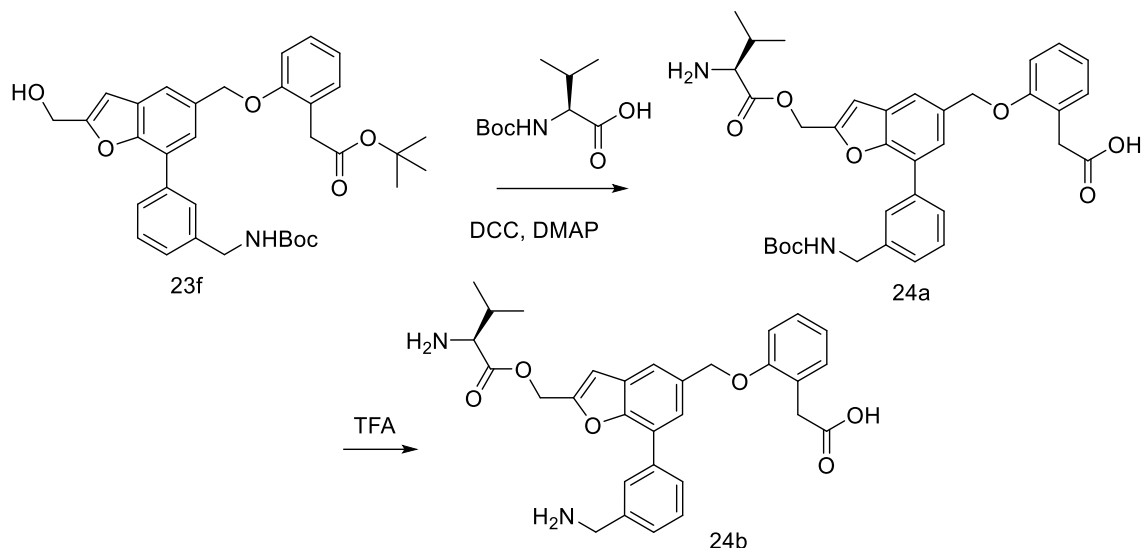
A una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-
15 il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23f**) (650 mg, 1,133 mmol) en DCM (5 mL) se agregó piridina (0,137 mL, 1,700 mmol) anhídrido acético (0,107 mL, 1,133 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con KHSO₄ (1N) solución, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-80%] seguida por cromatografía en
20 columna en fase reversa [columna de C18, eluyendo con ACN en agua 0-100%] para dar 2-(2-((2-(acetoximetil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23g**) (352 mg, 0,572 mmol, 50,5 % de rendimiento) como un aceite traslúcido, MS (ES+): 516,1 (M-Boc+1)

Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((2-(acetoximetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-
25 il)metoxi)fenil)acético (**23h**)

A una solución de 2-(2-((2-(acetoximetil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-
il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23g**) (352 mg, 0,572 mmol) en DCM (10 mL) se agregó TFA (0,087 mL, 1,133 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3h a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase
30 reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] para dar ácido 2-(2-((2-(acetoximetil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**23h**) (157 mg, 30,2 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 2H, D₂O intercambiable), 8,05 – 7,99 (m, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 8,1, 6,5$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,90 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 2,7$ Hz, 4H), 4,13 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,08
35

(s, 3H); MS (ES⁺): 460,1 (M+1); (ES⁻): 458,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₇H₂₅NO₆.HCl,1,25H₂O: C, 62,55; H, 5,54; Cl, 6,84; N, 2,70; Encontrado: C, 62,43; H, 5,56; Cl, 7,00; N, 2,80.

Esquema 24



5 Preparación de ácido 2-(2-((2-(((2-amino-3-metilbutanoil)oxi)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**24b**)

Paso-1, Preparación de ácido 2-(2-((2-(((2-amino-3-metilbutanoil)oxi)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**24a**)

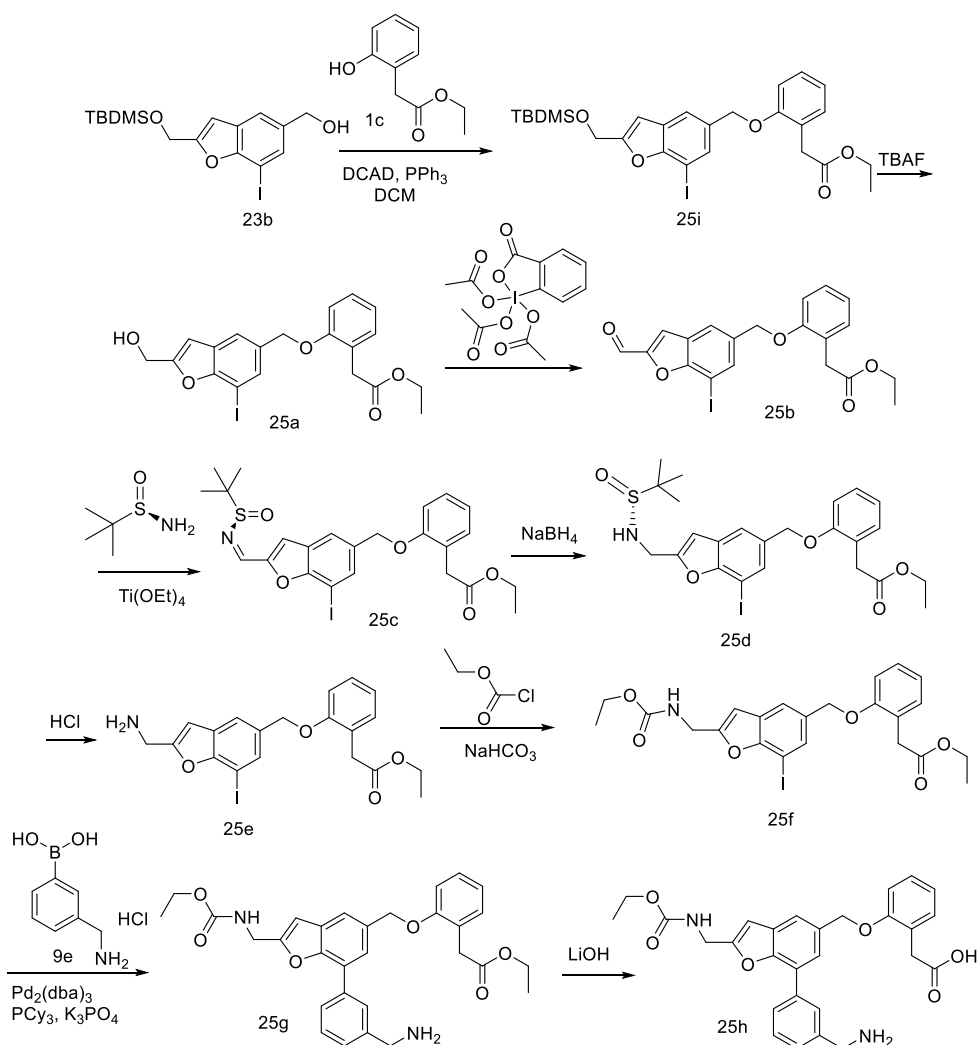
A una solución de 2-(2-((2-((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-2-(hidroximetil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**23f**) (700 mg, 1,220 mmol) y Boc-L-Val-OH (318 mg, 1,464 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DCC (302 mg, 1,464 mmol), DMAP (22,36 mg, 0,183 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-80%] para dar ácido 2-(2-((2-(((2-amino-3-metilbutanoil)oxi)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**24a**) (544 mg, 0,704 mmol, 57,7 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 – 7,67 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 3H), 7,12 – 7,02 (m, 2H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,41 – 5,26 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,04 – 1,98 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,23 (s, 9H), 0,87 – 0,80 (m, 6H).

Paso-2, Preparación de ácido 2-(2-((2-(((2-amino-3-metilbutanoil)oxi)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**24b**)

A una solución de ácido 2-(2-((2-(((2-amino-3-metilbutanoil)oxi)metil)-7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**24a**) (544 mg, 0,704 mmol) en

DCM (10 mL) se agregó TFA (0,940 mL, 12,20 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3h a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (30 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] para dar ácido 2-(2-(((2-amino-3-metilbutanoil)oxi)metil)-7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**24b**) (240 mg, 38,1 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,75 (s, 5H, D_2O intercambiable), 8,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,63 – 7,50 (m, 2H), 7,26 – 7,14 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 5,47 (q, $J = 13,4$ Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,95 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,29 – 2,09 (m, 1H), 0,93 (dd, $J = 16,9$, 6,9 Hz, 6H); MS (ES $^+$): 517,2 (M+1); (ES $^-$) 515,6 (M-1); Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,25\text{H}_2\text{O}$: C, 57,19; H, 6,16; Cl, 11,25; N, 4,45; Encontrado: C, 57,48; H, 6,01; Cl, 11,08; N, 4,48.

Esquema 25



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-(((etoxicarbonil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**25h**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25i**)

5 El compuesto **25i** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metanol (**23b**) (2,6 g, 6,22 mmol) en DCM (50 mL) usando trifenilfosfina (1,79 g, 6,84 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (1,23 g, 6,84 mmol) y (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 2,51 g, 6,84 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en
10 columna [gel de sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%] 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25i**) (2,86 g, 79 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,89 (s,
15 9H), 0,12 (s, 6H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25a**)

El compuesto **25a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 23 a partir de 2-(2-((2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de
20 etilo (**25i**) (4 g, 6,89 mmol) en THF (60 mL) usando TBAF (2,25 g, 8,61 mmol). Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-70%] 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25a**) (2,5 g, 78 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,07
25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 5,54 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 489,1 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25b**)

A una solución de 2-(2-((2-(hidroximetil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25a**) (500 mg, 1,07 mmol) en DCM (20 mL) se agregó periodinano Dess Martin (546 mg, 1,29 mmol). La
30 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3h, se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó, se filtró, y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g)] para dar 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25b**) (410 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H),
35 7,93 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H),

5,20 (s, 2H), 4,03 (q, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,09 (t, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de (+)-2-(2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25c**)

El compuesto **25c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 5 a partir de 2-(2-((2-formil-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25b**) (1,2 g, 2,58 mmol) y (+)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,394 g, 3,23 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) usando tetraetoxititanio (1,084 mL, 5,17 mmol) y calentando a reflujo durante 14 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (1:0 a 2:1)] (+)-2-(2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25c**) (965 mg, 66%) como una goma amarilla; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,92 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,15 – 3,94 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); Rotación óptica $[\alpha]_D = +61,76$ ($c = 0,34$, MeOH)

Paso-5: Preparación de (-)-2-(2-((2-(((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25d**)

El compuesto **25d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5 a partir de (+)-2-(2-((2-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25c**) (0,92 g, 1,621 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) usando borhidruro de sodio (0,125 g, 3,24 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con hexanos/metanol en acetato de etilo 10% (1:0 a 1:1)] (-)-2-(2-((2-(((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25d**) (722 mg, 78%) como una goma incolora; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 5,99 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,48 – 4,23 (m, 2H), 4,02 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,15 (s, 9H), 1,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES $^+$): 570,00 ($M+1$); Rotación óptica $[\alpha]_D = -10,34$ ($c = 0,29$, MeOH)

Paso-6: Preparación de 2-(2-((2-(aminometil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25e**)

A una solución de (-)-2-(2-((2-(((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25d**) (2,68 g, 4,71 mmol, 95 % de rendimiento) en DCM (30 mL) se agregó HCl (4N en dioxano) (4 mL). La mezcla resultante se agitó durante 3h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (Gel de sílice (40g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-100%) para dar 2-(2-((2-(aminometil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25e**) (2,01 g, 88 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES $^+$): 488,0 ($M+Na$).

Paso-7: Preparación de 2-(2-((2-((etoxicarbonilamino)metil)-7-iodobenzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25f**)

A una solución de 2-(2-((2-(aminometil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25e**) (1 g, 2,149 mmol) en THF/H₂O (1:1, 8 mL) a 0 °C se agregó bicarbonato de sodio (0,271 g, 3,22 mmol) y cloroformato de etilo (0,308 mL, 3,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó por durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0-80%] para dar 2-(2-((2-((etoxicarbonilamino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25f**) (521 mg, 45,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,86 – 7,78 (m, 1H), 7,70 (q, *J* = 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 4,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 4H), 3,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,18 (td, *J* = 7,1, 1,2 Hz, 4H), 1,09 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H).

Paso-8: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((etoxicarbonilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25g**)

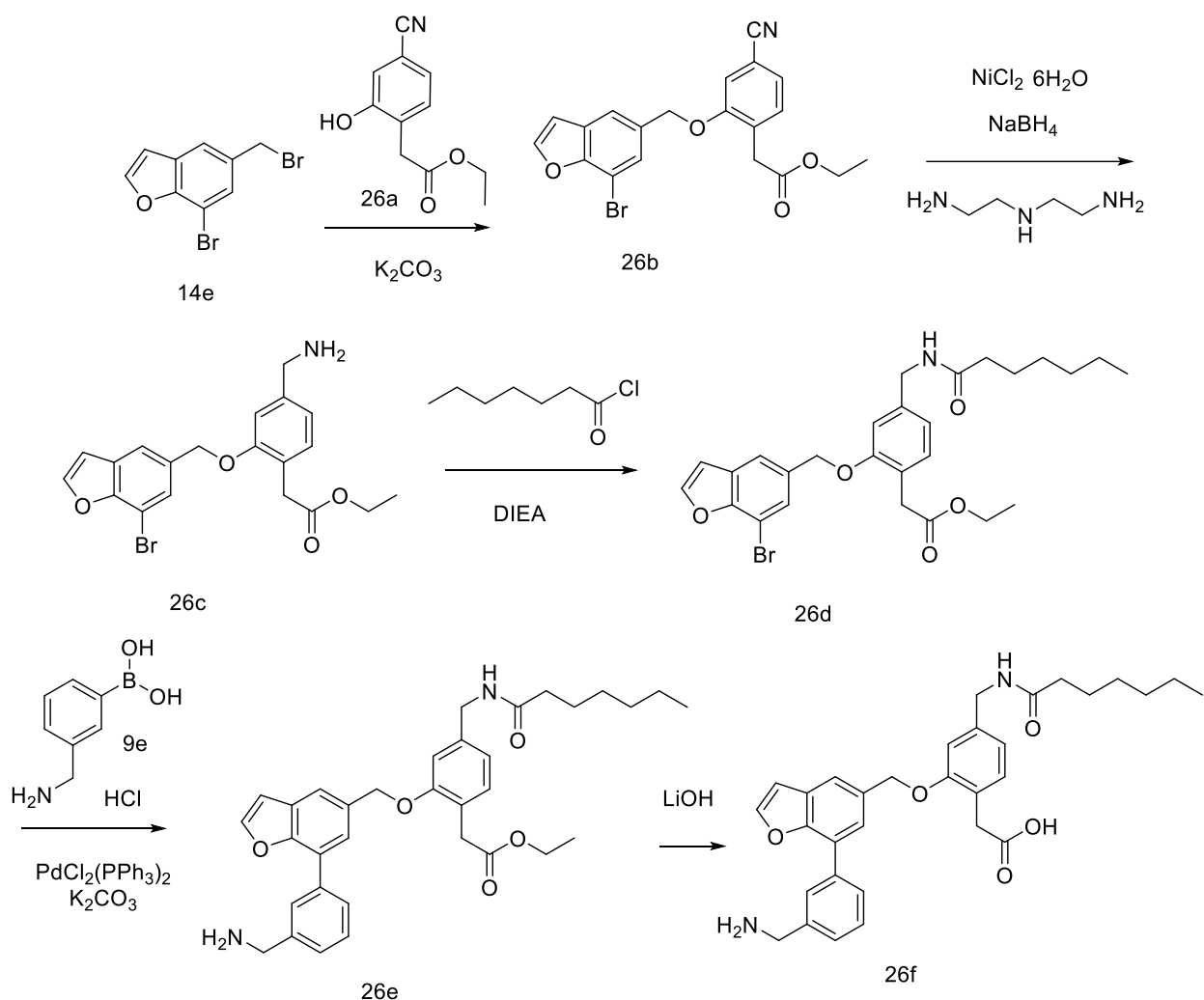
A una solución desgasificada de 2-(2-((2-((etoxicarbonilamino)metil)-7-iodobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25f**) (500 mg, 0,93 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (262 mg, 1,40 mmol), K₃PO₄ (2M) (0,79 mL, 1,58 mmol), triciclohexilfosfina (78 mg, 0,28 mmol) y Pd₂(dba)₃ (128 mg, 0,14 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con Ar, luego se calentó 100 °C durante 3h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-70%] para dar 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((etoxicarbonilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25g**) (166 mg, 35 % de rendimiento), como un aceite traslúcido; MS (ES⁺): 517,2 (M+1).

Paso-9: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((etoxicarbonil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**25h**)

El compuesto **25h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((etoxicarbonilamino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**25g**) (166 mg, 0,321 mmol) en THF (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (78 mg, 1,86 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-((etoxicarbonil)amino)metil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**25h**) (107 mg, 24 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido

blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,24 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,52 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,03 (s, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 1H), 7,85 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,39 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES^+) 489,2 ($\text{M}+1$); Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 61,42; H, 5,80; Cl, 6,48; N, 5,12; Encontrado: C, 61,58; H, 5,57; Cl, 6,40; N, 5,20.

Esquema 26



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(heptanamidometil)fenil)acético (**26f**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**26b**)

El compuesto **26b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**14e**) (0,79 g, 2,73 mmol) usando 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**26a**) (0,56 g, 2,73 mmol; CAS# 1261647-89-5), K_2CO_3 (1,13 g, 8,19

mmol) en DMF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 2h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (40) g, eluyendo con EtOAc en hexano 0 a 60%) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**26b**) (1 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,11 – 1,00 (m, 3H); MS (ES⁺): 436,00 & 438,00 (M+Na); MS (ES⁻): 412,00 & 414,00 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**26b**) (1 g, 2,41 mmol) en metanol anhidro (15 mL), enfriada a 0 °C, se agregó cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,14 g, 0,60 mmol), luego borhidruro de sodio (0,27 g, 7,24 mmol) en porciones pequeñas durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se detuvo con N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,522 mL, 4,83 mmol), se agitó durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se colocó en salmuera (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (40) g, eluyendo con MeOH/DCM 0-60%)] para obtener 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (0,3 g, 30 % de rendimiento) como una cera color amarillo pálido; MS (ES⁺): 418,00 & 420,05 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(heptanamidometil)fenil)acetato de etilo (**26d**)

A una solución de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (0,3 g, 0,72 mmol) en DCM (8 mL) se agregó cloruro de heptanoilo (0,13 g, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (12g), eluyendo con EtOAc al 0-100%/hexanos) para dar 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(heptanamidometil)fenil)acetato de etilo (**26d**) (0,25 g, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES⁺): 530,10 & 532,20 (M+1).

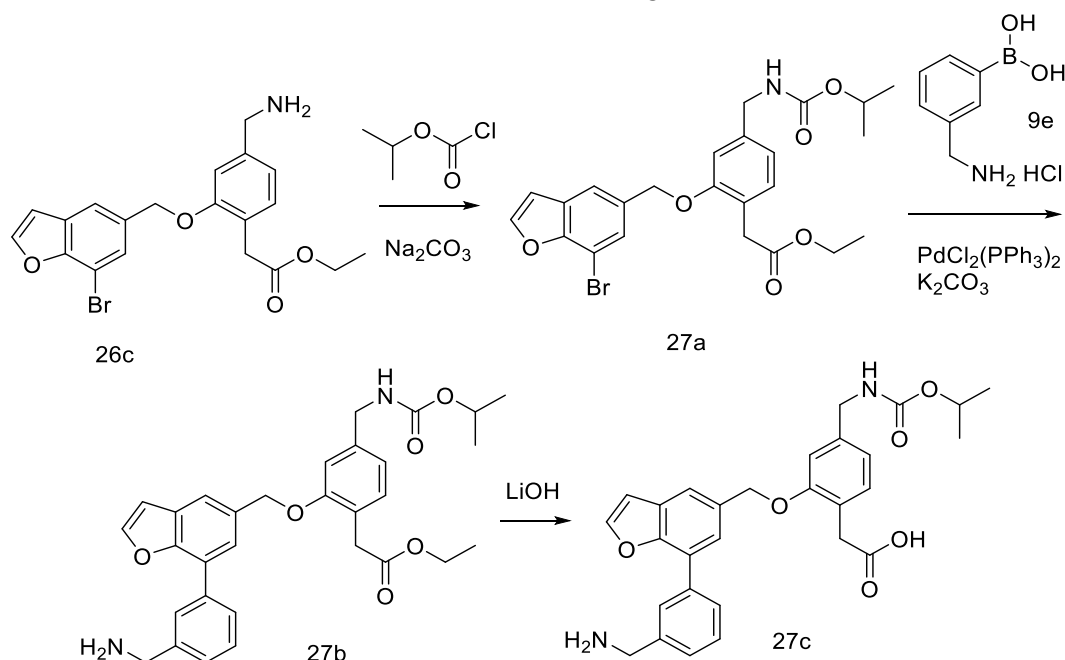
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(heptanamidometil)fenil)acetato de etilo (**26e**)

El compuesto **26e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(heptanamidometil)fenil)acetato de etilo (**26d**) (0,25 g, 0,471 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (0,088 g, 0,471 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (0,050 g, 0,071 mmol), una solución de K_2CO_3 (0,195 g, 1,414 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en

un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(heptanamidometil)fenil)acetato de etilo (**26e**) (0,11 g, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] para dar el compuesto (**26e**) (0,11 g, 42 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (s, 3H), 8,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,24 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,11 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,24 (q, J = 4,9, 4,0 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,87 - 0,77 (m, 3H); MS (ES⁺): 557,30 (M+1); MS (ES⁻): 591,30 (M+Cl).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(heptanamidometil)fenil)acético (**26f**)

El compuesto **26f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(heptanamidometil)fenil)acetato de etilo (**26e**) (110 mg, 0,198 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (66,3 mg, 1,581 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(heptanamidometil)fenil)acético (**26f**) (78 mg, 75 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; δ 8,30 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,23 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,10 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,48 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,24 (m, 6H), 0,88 - 0,76 (m, 3H); MS (ES⁺): 529,30 (M+1); MS (ES⁻): 527,25 (M-1); Análisis calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 65,91; H, 6,74; Cl, 6,08; N, 4,80; Encontrado: C, 66,12; H, 6,46; Cl, 5,83; N, 4,87.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonilamino)metil)fenil)acético (**27c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**27a**)

El compuesto **27a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 25 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (400 mg, 0,96 mmol) en THF/H₂O (1:1, 8 mL) usando NaHCO₃ (121 mg, 1,43 mmol), una solución de carbonocloridato de isopropilo (1,43 mL, 1,43 mmol) en tolueno y agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/hexanos 0-80%] 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**27a**) (375 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,74 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).; MS (ES⁺): 526,10 & 528,10 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**27b**)

El compuesto **27b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**27a**) (375 mg, 0,74 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-

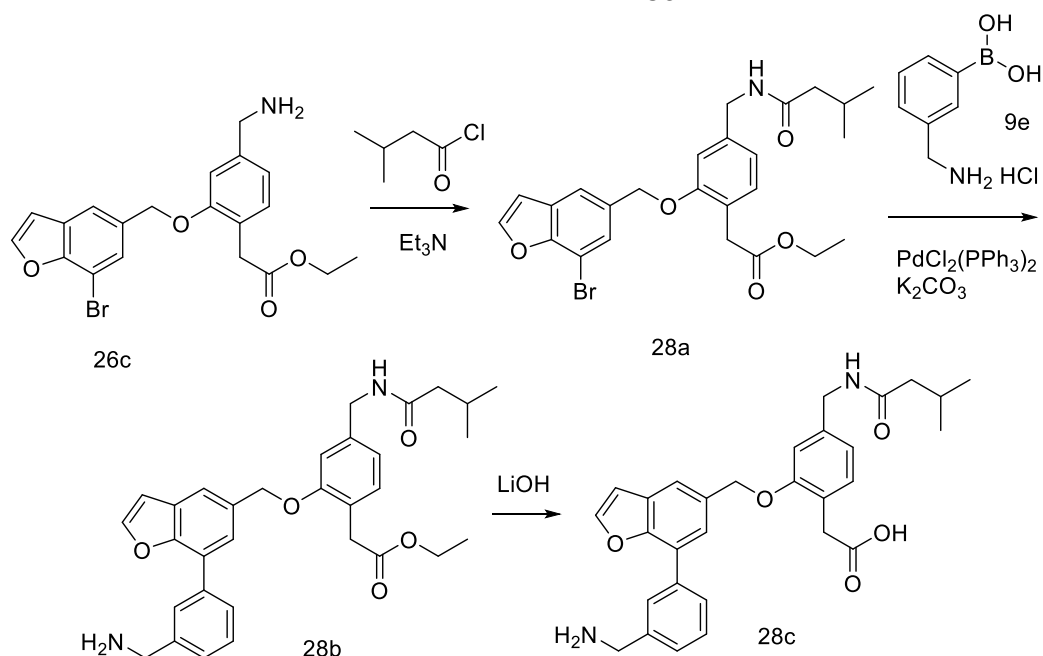
(aminometil)fenilborónico (**9e**) (209 mg, 1,12 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (78 mg, 0,11 mmol), una solución de K₂CO₃ (308 mg, 2,23 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en

5 DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**27b**) (240 mg, 61 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 4,6, 4,1, 2,8 Hz, 3H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 10 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,75 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 4H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,16 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 531,30 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonilamino)metil)fenil)acético (**27c**)

El compuesto **27c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1

15 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**27b**) (150 mg, 0,28 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (95 mg, 2,26 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 5 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo 20 con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((isopropoxycarbonilamino)metil)fenil)acético (**27c**) (115 mg, 81 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (s, 2H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 25 1,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,74 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,2 Hz, 6H); MS (ES⁺): 503,20 (M+1); MS (ES⁻): 501,20 (M-1); Análisis calculado para C₂₉H₃₀N₂O₆.HCl.H₂O: C, 62,53; H, 5,97; Cl, 6,36; N, 5,03; Encontrado: C, 62,77; H, 6,18; Cl, 6,44; N, 5,16.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((3-metilbutanamido)metil)fenil)acético (**28c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((3-metilbutanamido)metil)fenil)acetato de etilo (**28a**)

El compuesto **28a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 25 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (300 mg, 0,72 mmol) en DCM (4 mL) usando trietilamina (0,15 mL, 1,08 mmol), cloruro de 3-metilbutanoilo (130 mg, 1,076 mmol) y agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/hexanos 0-80%] 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((3-metilbutanamido)metil)fenil)acetato de etilo (**28a**) (300 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,24 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,00 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,04 – 1,96 (m, 3H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,89 – 0,85 (m, 6H).; MS (ES⁺): 502,10 & 504,10 ($\text{M}+1$); 524,10 & 526,10 ($\text{M}+\text{Na}$); MS (ES⁻): 536,10 & 538,10 ($\text{M}+\text{Cl}$).

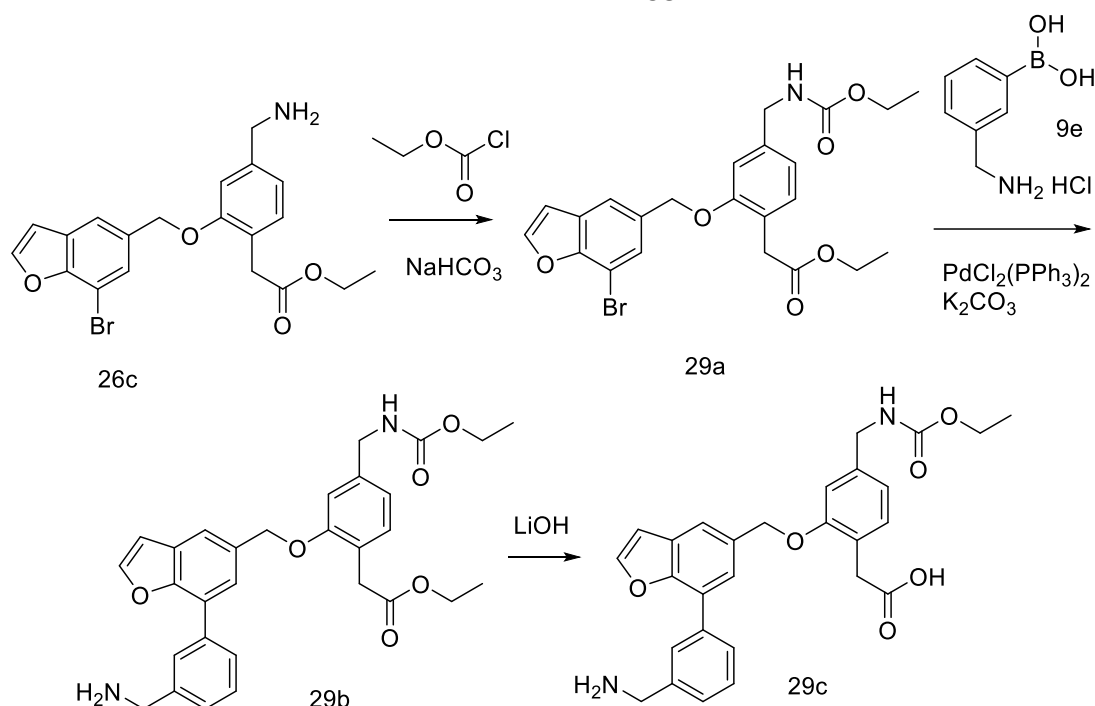
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((3-metilbutanamido)metil)fenil)acetato de etilo (**28b**)

El compuesto **28b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1

a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((3-metilbutanamido)metil)fenil)acetato de etilo (**28a**) (270 mg, 0,54 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (151 mg, 0,81 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (56,6 mg, 0,08 mmol), una solución de K₂CO₃ (223 mg, 1,61 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((3-metilbutanamido)metil)fenil)acetato de etilo (**28b**) (0,2 g, 70 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (s, 2H), 8,36 (m, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (dt, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,25 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 - 0,81 (m, 6H); MS (ES⁺): 529,30 (M+1); MS (ES⁻): 563,30 (M+Cl).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((3-metilbutanamido)metil)fenil)acético (**28c**)

El compuesto **28c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((3-metilbutanamido)metil)fenil)acetato de etilo (**28b**) (100 mg, 0,19 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (63,5 mg, 1,51 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 5 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((3-metilbutanamido)metil)fenil)acético (**28c**) (75 mg, 79 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (br s, 3H, D₂O intercambiable), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,24 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,05 - 1,91 (m, 3H), 0,90 - 0,82 (m, 6H); MS (ES⁺): 501,20 (M+1); MS (ES⁻): 999,20 (2M-1); Análisis Calculado para: C₃₀H₃₂N₂O₅·1,05HCl·1,25H₂O. C, 64,18; H, 6,38; Cl, 6,63; N, 4,99; C, 64,34; H, 6,31; Cl, 6,84; N, 5,08.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((etoxicarbonilamino)metil)fenil)acético (**29c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((etoxicarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**29a**)

El compuesto **29a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 25 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (400 mg, 0,96 mmol) en THF/H₂O (1:1, 8 mL) usando NaHCO₃ (121 mg, 1,43 mmol), una solución de carbonocloridato de etilo (156 mg, 1,43 mmol) y agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/hexanos 0-80%] 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((etoxicarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**29a**) (300 mg, 64 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,17 – 4,14 (m, 2H), 4,01 – 3,98 (m, 2H), 3,58 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 512,05 & 514,10 (M+Na).

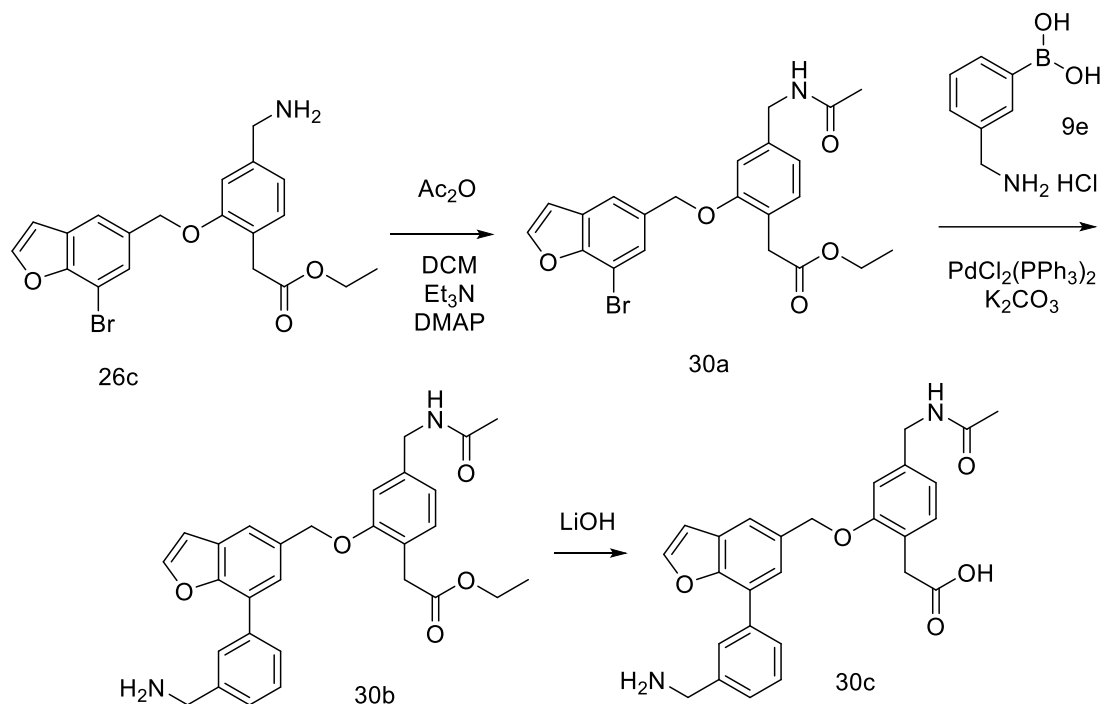
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((etoxicarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**29b**)

El compuesto **29b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((etoxicarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo

(**29a**) (300 mg, 0,612 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (172 mg, 0,918 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (64,4 mg, 0,092 mmol), una solución de K₂CO₃ (254 mg, 1,835 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((etoxycarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**29b**) (0,2 g, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. La muestra se purificó adicionalmente en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] para dar 55 mg desired compuesto como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (s, 3H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,23 - 4,09 (m, 4H), 4,06 - 3,84 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 517,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((etoxycarbonilamino)metil)fenil)acético (**29c**)

El compuesto **29c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((etoxycarbonilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**29b**) (120 mg, 0,23 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (78 mg, 1,86 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 5 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((etoxycarbonilamino)metil)fenil)acético (**29c**) (95 mg, 84 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,79 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 4H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 489,20 (M+1); Análisis Calculado para: C₂₈H₂₈N₂O₆·HCl·H₂O. C, 61,93; H, 5,75; Cl, 6,53; N, 5,16; Encontrado; C, 61,52; H, 5,77; Cl, 6,87; N, 5,23.



Preparación de ácido 2-(4-(acetamidometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**30c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-(acetamidometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**30a**)

El compuesto **30a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 25 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (300 mg, 0,72 mmol) en DCM (4 mL) usando NEt_3 (0,20 mL, 1,43 mmol), anhídrido acético (0,14 mL, 1,43 mmol) y agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [columna de gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/hexanos 0-80%] 2-(4-(acetamidometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**30a**) (280 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,32 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 5,14 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 4,22 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,01 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,59 – 3,58 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).; MS (ES⁺): 460,05 & 462,00 ($\text{M}+1$); 482,05 & 484,00 ($\text{M}+\text{Na}$); MS (ES⁻): 494,00 & 496,00 ($\text{M}+\text{Cl}$).

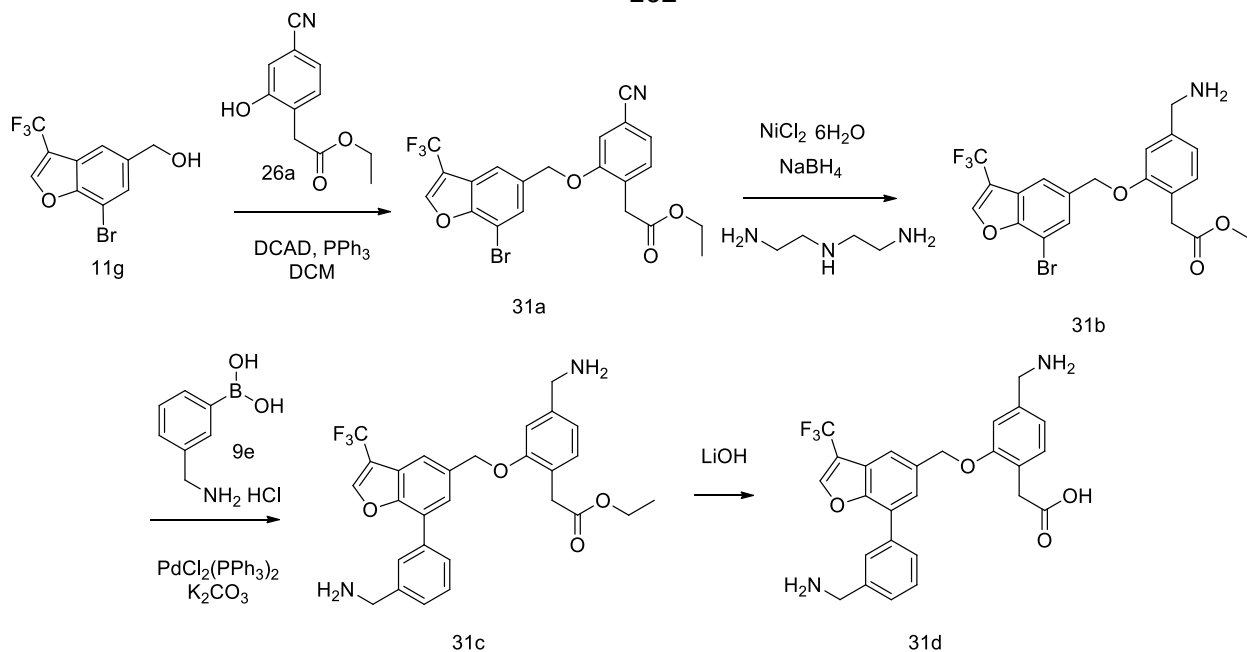
Paso-2: Preparación de 2-(4-(acetamidometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**30b**)

El compuesto **30b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(4-(acetamidometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**30a**) (280

mg, 0,608 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (171 mg, 0,912 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (64,0 mg, 0,091 mmol), una solución de K₂CO₃ (252 mg, 1,825 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(4-(acetamidometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**30b**) (70 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (s, 2H), 8,40 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,23 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,13 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,85 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 487,20 (M+1); MS (ES⁻): 521,50 (M+Cl); LC, 1,99 min, 99,80%.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(4-(acetamidometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**30c**)

El compuesto **30c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(4-(acetamidometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**30b**) (120 mg, 0,25 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (83 mg, 1,97 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 5 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(4-(acetamidometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**30c**) (95 mg, 84 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,45 - 8,23 (m, 4H, D₂O intercambiable), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,22 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,84 (s, 3H); MS (ES⁺): 459,10 (M+1); Análisis Calculado para: C₂₇H₂₆N₂O₅.HCl,1,75H₂O. C, 61,60; H, 5,84; Cl, 6,73; N, 5,32; encontrado: C, 61,56; H, 5,72; Cl, 6,95; N, 5,35.



Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**31d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**31a**)

El compuesto **31a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metanol (**11g**) (0,8 g, 2,71 mmol) en DCM (30 mL) usando trifenilfosfina (0,78 g, 2,98 mmol), 2-(4-ciano-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**26a**) (0,61 g, 2,98 mmol), una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (1,10 g, 2,98 mmol) en DCM (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 50%) 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**31a**) (0,4 g, 31 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,74 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H).; MS (ES⁻): 480,40 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**31b**)

El compuesto **31b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 26 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-cianofenil)acetato de etilo (**31a**) (0,38 g, 0,79 mmol) en metanol anhidro (10 mL), usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,05 g, 0,20 mmol), borhidruro de sodio (0,089 g, 2,364 mmol) y N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,17

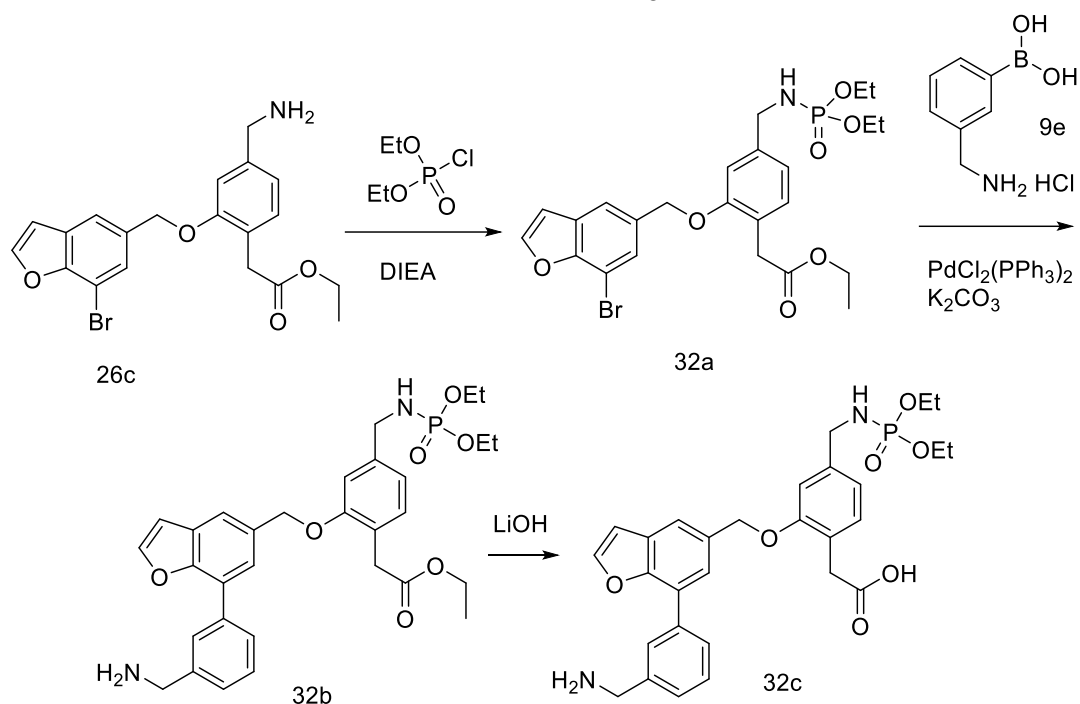
mL, 1,58 mmol) para detener. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (40 g), eluyendo con MeOH/DCM 0-60%)] 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**31b**) (50 mg, 13 % de rendimiento) como una cera color amarillo pálido; MS (ES⁺): 486,00 & 488,00 (M+1).

- 5 Paso-3: Preparación de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**31c**)

El compuesto **31c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromo-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**31b**) (50 mg, 0,103 mmol) en dioxano (3 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (38,5 mg, 0,206 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (10,83 mg, 0,015 mmol), una solución de K₂CO₃ (42,6 mg, 0,308 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**31c**) (30 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; MS (ES⁺): 513,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**31d**)

El compuesto **31d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**31c**) (30 mg, 0,059 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (19,65 mg, 0,468 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(4-(aminometil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-(trifluorometil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**31d**) (19 mg, 67 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido amarillo claro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,93 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,44 (s, 6H), 8,03 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,61 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -57,96; MS (ES⁺): 485,10 (M+1).



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((dietoxifosforilamino)metil)fenil)acético (**32c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((dietoxifosforilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**32a**)

El compuesto **32a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 25 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (300 mg, 0,72 mmol) en DCM (4 mL) usando N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,25 mL, 1,43 mmol), fosforocloridato de dietilo (0,21 mL, 1,43 mmol) y agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc/hexanos 0-50%] 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((dietoxifosforilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**32a**) (35 mg, 9 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES⁺): 554,10 & 556,05 (M+1).

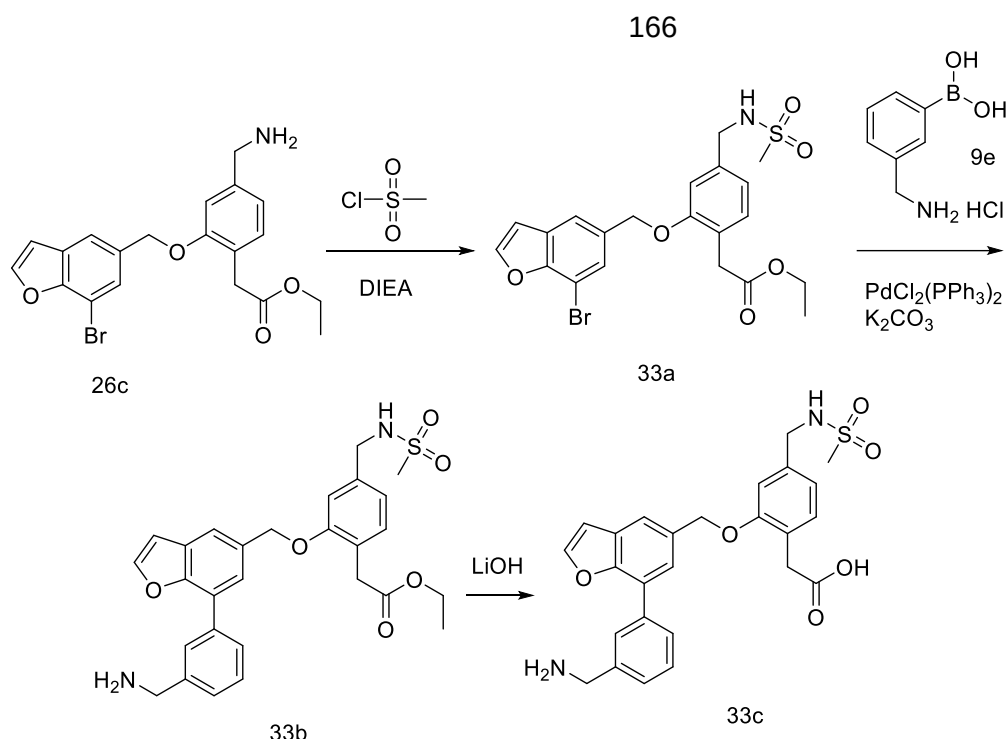
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((dietoxifosforilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**32b**)

El compuesto **32b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-((dietoxifosforilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**32a**) (70 mg, 0,13 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (47,3 mg, 0,25 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (13,29 mg, 0,02

mmol), una solución de K_2CO_3 (52,4 mg, 0,38 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((dietoxifosforilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**32b**) (40 mg, 55 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; MS (ES⁺): 581,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((dietoxifosforilamino)metil)fenil)acético (**32c**)

El compuesto **32c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((dietoxifosforilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**32b**) (40 mg, 0,07 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (23,13 mg, 0,55 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((dietoxifosforilamino)metil)fenil)acético (**32c**) (22 mg, 58 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido amarillo claro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,40 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,48 (dt, J = 11,9, 7,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,93 (dd, J = 11,8, 7,2 Hz, 2H), 3,88 - 3,73 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 6H); MS (ES⁺): 553,20 (M+1); Análisis calculado para C₂₉H₃₃N₂O₇P.HCl,1,75H₂O: C, 56,13; H, 6,09; N, 4,51; Encontrado: C, 56,11; H, 5,82; N, 4,62.



Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(metilsulfonamidometil)fenil)acético ácido (**33c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(metilsulfonamidometil)fenil)acetato de etilo (**33a**)

El compuesto **33a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 25 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (300 mg, 0,72 mmol) en DCM (4 mL) usando N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,25 mL, 1,43 mmol), cloruro de metansulfonylo (0,11 mL, 1,43 mmol) y agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(metilsulfonamidometil)fenil)acetato de etilo (**33a**) (0,26 g, 73 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES-): 494,40 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(metilsulfonamidometil)fenil)acetato de etilo (**33b**)

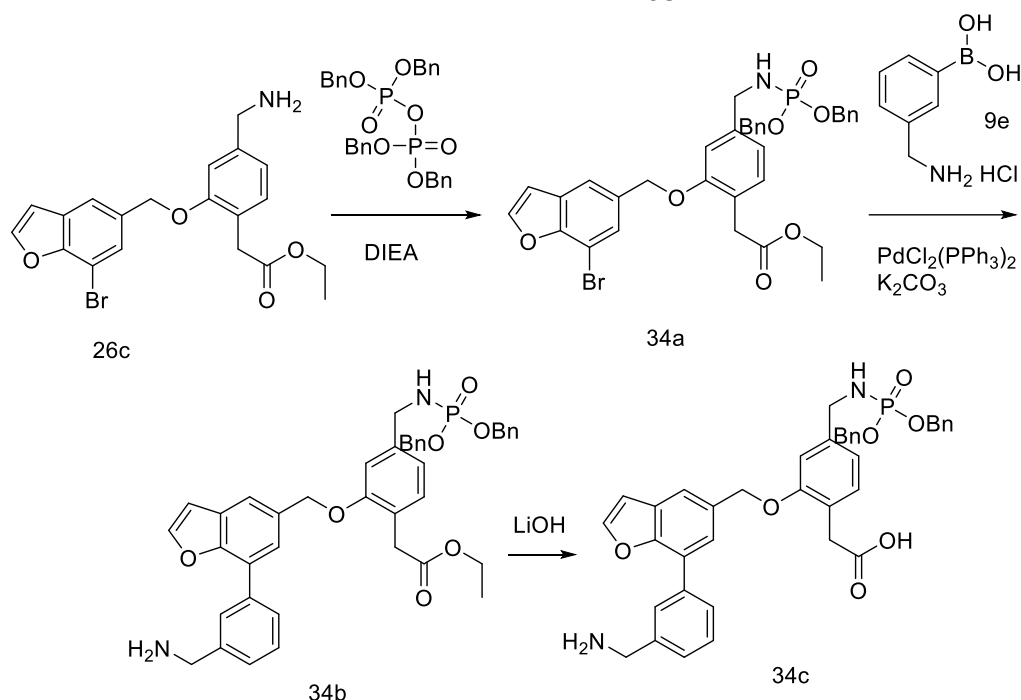
El compuesto **33b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(metilsulfonamidometil)fenil)acetato de etilo (**33a**) (0,26 g, 0,524 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (0,196 g, 1,048 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II)

[Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,055 g, 0,079 mmol), una solución de K₂CO₃ (0,217 g, 1,571 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%]

2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(metilsulfonamidometil)fenil)acetato de etilo (**33b**) (0,11 g, 40 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. La muestra se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] para dar el compuesto **33b** (80 mg) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (s, 3H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (dt, J = 6,5, 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 4H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,21 - 4,07 (m, 4H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 523,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(metilsulfonamidometil)fenil)acético (**33c**)

El compuesto **33c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(metilsulfonamidometil)fenil)acetato de etilo (**33b**) (0,11 g, 0,21 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,07 g, 1,68 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio después del tratamiento posterior ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(metilsulfonamidometil)fenil)acético (**33c**) (0,10 g, 94 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,33 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (dt, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,19 - 4,08 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 2,82 (s, 3H); MS (ES⁺): 495,10 (M+1); Análisis Calculado para: C₂₆H₂₆N₂O₆S.HCl,1,25H₂O. C, 56,42; H, 5,37; Cl, 6,40; N, 5,06; Encontrado: C, 56,25; H, 5,15; Cl, 6,48; N, 5,15.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((bis(benciloxi)fosforilamino)metil)fenil)acético (**34c**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-((bis(benciloxi)fosforilamino)metil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**34a**)

El compuesto **34a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 25 a partir de 2-(4-(aminometil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**26c**) (0,4 g, 0,956 mmol) en DCM (4 mL) usando N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,25 mL, 1,43 mmol), difosfato de tetrabencilo (0,618 g, 1,148 mmol) y agitando durante 1 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-100%] 2-(4-((bis(benciloxi)fosforilamino)metil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**34a**) (0,45 g, 69 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES⁺): 678,10 (M+1); 700,10 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((bis(benciloxi)fosforilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**34b**)

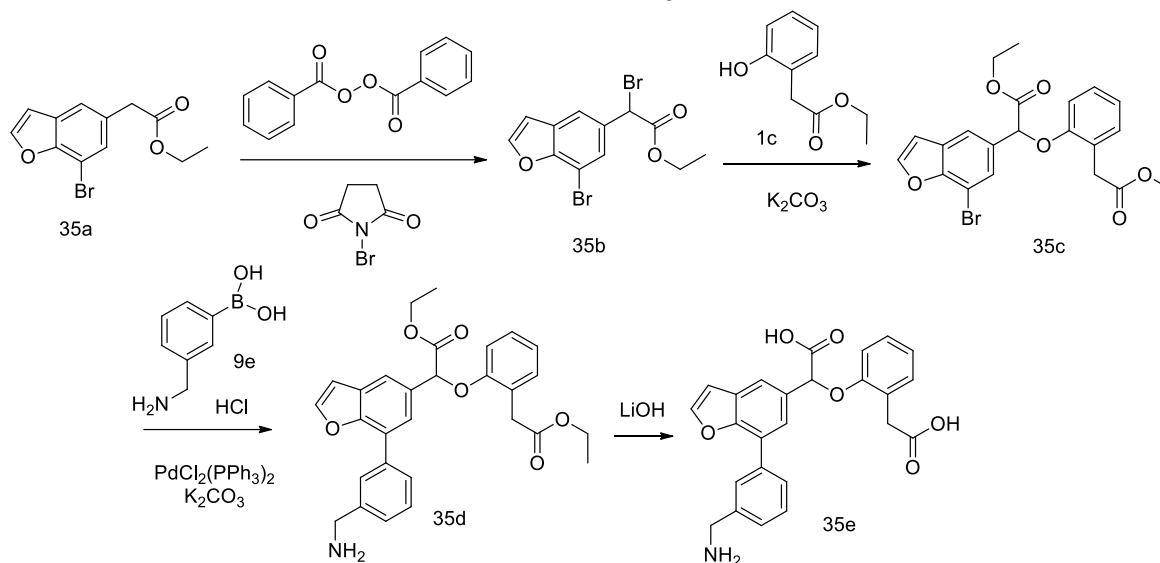
El compuesto **34b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(4-((bis(benciloxi)fosforilamino)metil)-2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**34a**) (0,45 g, 0,66 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (0,249 g, 1,33 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II)

[Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,07 g, 0,10 mmol), una solución de K₂CO₃ (0,28 g, 1,99 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%]

2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((bis(benciloxi)fosforilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**34b**) (0,2 g, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro; MS (ES⁺): 705,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((bis(benciloxi)fosforilamino)metil)fenil)acético (**34c**)

El compuesto **34c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((bis(benciloxi)fosforilamino)metil)fenil)acetato de etilo (**34b**) (0,48 g, 0,68 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,11 g, 2,72 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación por cromatografía en columna en fase reversa [C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-((bis(benciloxi)fosforilamino)metil)fenil)acético (**34c**) (0,26 g, 56 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,39 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 7,38 - 7,24 (m, 10H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,82 (dt, J = 13,5, 7,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,98 - 4,81 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (dd, J = 12,4, 7,2 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H); MS (ES⁺): 677,20 (M+1); Análisis Calculado para: C₃₉H₃₇N₂O₇P.HCl,1,25H₂O. C, 63,67; H, 5,55; Cl, 4,82; N, 3,81; Encontrado: C, 63,99; H, 5,48; Cl, 5,02; N, 3,83.



Preparación de ácido 2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-2-(2-(carboximetil)fenoxi)acético (**35e**)

Paso-1: Preparación de 2-bromo-2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetato de etilo (**35b**)

- 5 Una solución de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetato de etilo (**35a**) (0,5 g, 1,77 mmol; CAS# 1260774-41-1), NBS (0,35 g, 1,94 mmol) y peróxido de benzoilo (0,06 g, 0,27 mmol) se calentó a reflujo en CCl_4 (10 mL) durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El material filtrado se concentró al vacío para dar 2-bromo-2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetato de etilo (**35b**) (0,2 g, 31 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES⁺): 360,90 & 362,90 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)-2-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)acetato de etilo (**35c**)

- 15 El compuesto **35c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14 a partir de 2-bromo-2-(7-bromobenzofuran-5-il)acetato de etilo (**35b**) (0,2 g, 0,55 mmol) en acetonitrilo (5 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (0,11 g, 0,61 mmol), K_2CO_3 (0,23 g, 1,66 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 15 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, (24) g, eluyendo con EtOAc en hexano 0 a 60%) 2-(7-bromobenzofuran-5-il)-2-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)acetato de etilo (**35c**) (0,14 g, 55 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES⁺): 483,90 & 485,90 (M+Na).

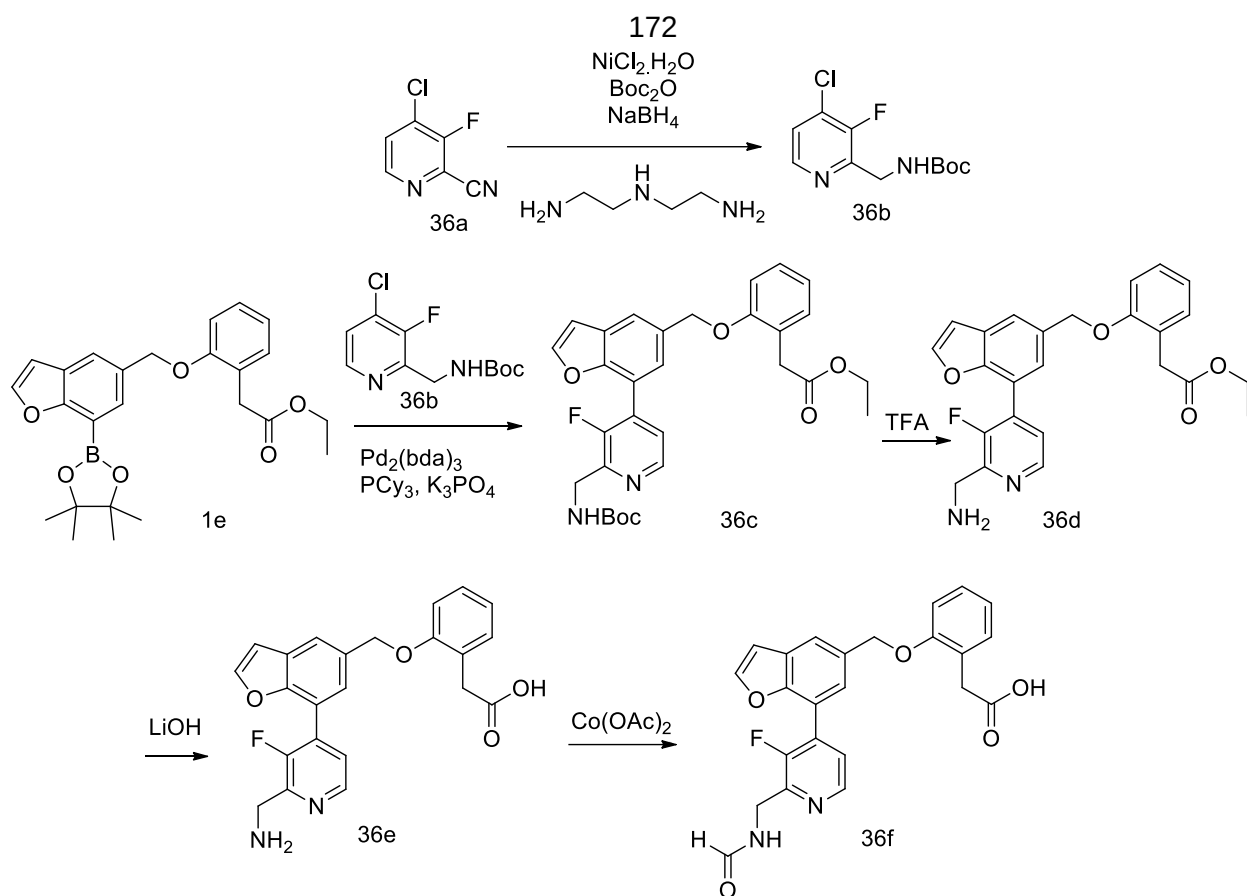
- 20 Paso-3: Preparación de 2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-2-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)acetato de etilo (**35d**)

El compuesto **35d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(7-bromobenzofuran-5-il)-2-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)acetato de etilo (**35c**) (0,14 g, 0,30 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (0,11 g,

0,61 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,03 g, 0,05 mmol), una solución de K₂CO₃ (0,13 g, 0,91 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-2-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)acetato de etilo (**35d**) (0,06 g, 41 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES⁺): 488,10 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-2-(2-(carboximetil)fenoxi)acético (**35e**)

El compuesto **35e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-2-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)acetato de etilo (**35d**) (50 mg, 0,10 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (34,4 mg, 0,82 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 15 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-2-(2-(carboximetil)fenoxi)acético (**35e**) (40 mg, 90 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,82 (s, 2H, D₂O intercambiable), 8,37 (s, 2H, D₂O intercambiable), 8,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,87 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,85 - 3,56 (m, 2H); MS (ES⁺): 432,05 (M+1); MS (ES⁻): 430,10 (M-1); Análisis calculado para: C₂₅H₂₁NO₆.HCl, 2H₂O. C, 59,59; H, 5,20; Cl, 7,03; N, 2,78; Encontrado: C, 59,85; H, 5,17; Cl, 7,33; N, 2,90.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-fluoro-2-(formamidometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**36f**)

Paso-1: Preparación de ((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**36b**)

- 5 El compuesto **36b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 26 4-cloro-3-fluoropiridinonitrilo (**36a**) (0,26 g, 1,661 mmol; CAS# 1155847-43-0) en metanol (15 mL), usando BOC-anhídrido (0,54 g, 2,49 mmol), cloruro de níquel(II) hidrato (0,025 g, 0,17 mmol), borhidruro de sodio (0,19 g, 4,98 mmol) y N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,9 mL, 8,30 mmol) para detener. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con EtOAc en hexanos 0 a 60%] ((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**36b**) (0,26 g, 60 % de rendimiento) como un sólido cristalino.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**36c**)

- 15 El compuesto **36c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (243 mg, 0,56 mmol) en dioxano (6 mL) usando ((4-cloro-3-fluoropiridin-2-

il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**36b**) (145 mg, 0,56 mmol), fosfato de tripotasio (acuoso 3M, 0,32 mL, 0,95 mmol), triciclohexilfosfina (47 mg, 0,17 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51 mg, 0,056 mmol) bajo atmósfera de Ar y calentando a 120 °C durante 90 min en un dispositivo de microondas. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-70%] 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**36c**) (185 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,91 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,00 – 0,92 (m, 3H); MS (ES⁺): 535,4 (M+1); 557,4 (M+Na); (ES⁻): 534,3 (M-1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**36d**)

El compuesto **36d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 23 a partir de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**36c**) (182 mg, 0,34 mmol) en DCM (5 mL) usando TFA (0,26 mL, 3,40 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-50%] seguida por purificación en columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**36d**) (136 mg, 92 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (d, J = 5,0 Hz, 4H, parcialmente D_2O intercambiable), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1, 1,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, J = 7,1, 1,3 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,52; MS (ES⁺): 435,3 (M+1); (ES⁻): 469,3 (M+Cl).

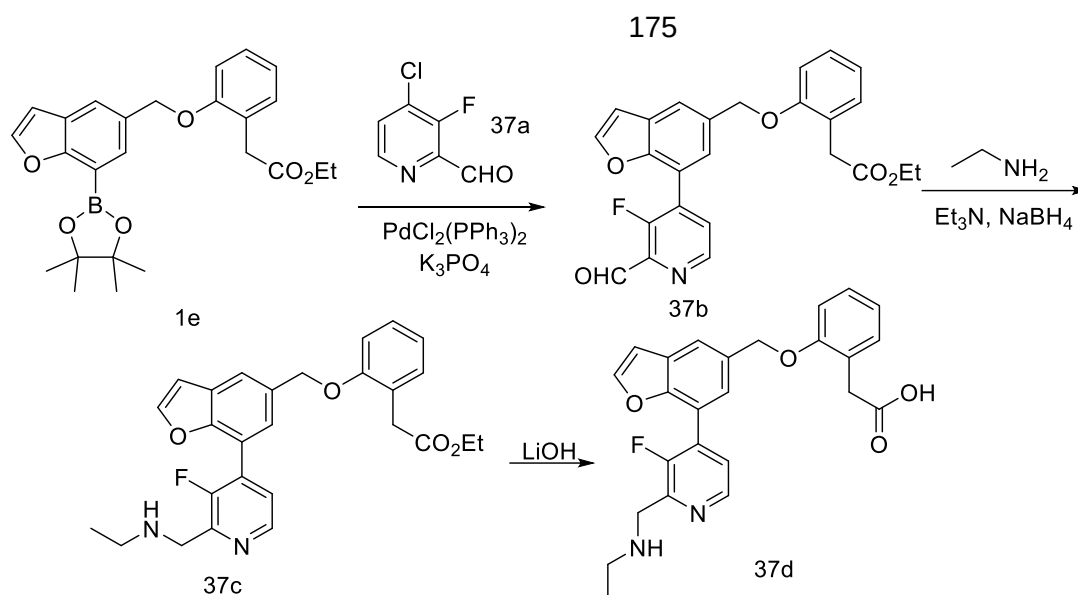
Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**36e**)

El compuesto **36e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**36d**) (61 mg, 0,14 mmol) en MeOH/THF (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (18 mg, 0,42 mmol) en agua (1 mL). Esto dio, después de la separación y purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**36e**) (32 mg, 56 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,73 – 8,58 (m, 4H, parcialmente D_2O intercambiable), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H),

7,92 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,39 – 4,33 (m, 2H), 3,59 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,34; MS (ES⁺): 407,2 (M+1); 429,2 (M+Na); (ES⁻): 405,3 (M-1); 441,3 (M+Cl). La sal de HCl de compuesto **36e** (3,0 g) se suspendió en solución saturada de NaHCO₃ (60,0 mL) y se agitó durante 30 minutos. La suspensión se filtró y se lavó con agua y se secó para dar 2,2 g, no se observó contenido de cloruro en base al análisis elemental. La muestra (1 g) se disolvió en metanol agregando una pequeña cantidad de hidróxido de amonio acuoso y se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 100 g, eluyendo con DMA-80 en DCM 0-100%] para obtener ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**36e**) (0,82g, 82%) como base libre en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,51 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 – 7,55 (m, 2H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 7,12 – 7,01 (m, 2H), 6,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 3,55 (s, 2H); MS (ES⁺): 407,3 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-fluoro-2-(formamidometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**36f**)

A una solución agitada de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**36e**) (base libre 0,200 g, 492 μmol) en un tubo sellado se agregó DMF (2,5 mL) seguida por acetato cobaltoso (24,5 mg, 98,4 μmol) bajo una corriente positiva de nitrógeno y se calentó a 150 °C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una cantidad mínima de DMSO y se filtró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [EZ-PREP, columna de C-18, 50 g, eluyendo con acetonitrilo en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] para dar 2-(2-((7-(3-fluoro-2-(formamidometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético ácido (**36f**) (0,0150 g, 7,02 %) como un sólido blanco opaco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,53 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,17 – 8,08 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,74 (dt, $J = 40,5, 5,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 9,1, 7,5, 1,6$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,90 (td, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 4,59 (dd, $J = 5,9, 2,0$ Hz, 2H), 3,58 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,85, -128,87; MS (ES⁺): 435,3 (M+1), (ES⁻) 433,3 (M-1); Análisis calculado para C₂₄H₁₉FN₂O₅·0,5H₂O: C, 65,01; H, 4,55; N, 6,32; Encontrado: C, 64,80; H, 4,75; N, 6,27.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-((etilamino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**37d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-fluoro-2-formilpiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**37b**)

El compuesto **37b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (23,0 g, 52,71 mmol) en DME (345 mL) usando 4-cloro-3-fluoropicolinaldehído (**37a**) (CAS# 1260878-78-1; 10,34 g, 64,82 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (5,5 g, 7,83 mmol), una solución de K₃PO₄ (24,17 g, 113,86 mmol) en agua (46 mL) y calentando a 70 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con 30 % EtOAc en n-heptano] 2-(2-((7-(3-fluoro-2-formilpiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**37b**) (8,5 g, 37% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-((etilamino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**37c**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-(3-fluoro-2-formilpiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**37b**) (8,0 g, 18,45 mmol) en THF (160 mL) se agregó etilamina (0,83 g, 18,45 mmol), trietilamina (0,56 g, 5,53 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1h. A esta mezcla de reacción se agregó en porciones NaBH₄ (1,04 g, 27,68 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se detuvo con agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50 % en n-heptano] para dar 2-(2-((7-(2-((etilamino)metil)-3-fluoropiridin-4-

il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**37c**) (8,0 g, 94% de rendimiento) as a yellow liquid.

Paso-3: ácido 2-(2-((7-(2-((etilamino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**37d**)

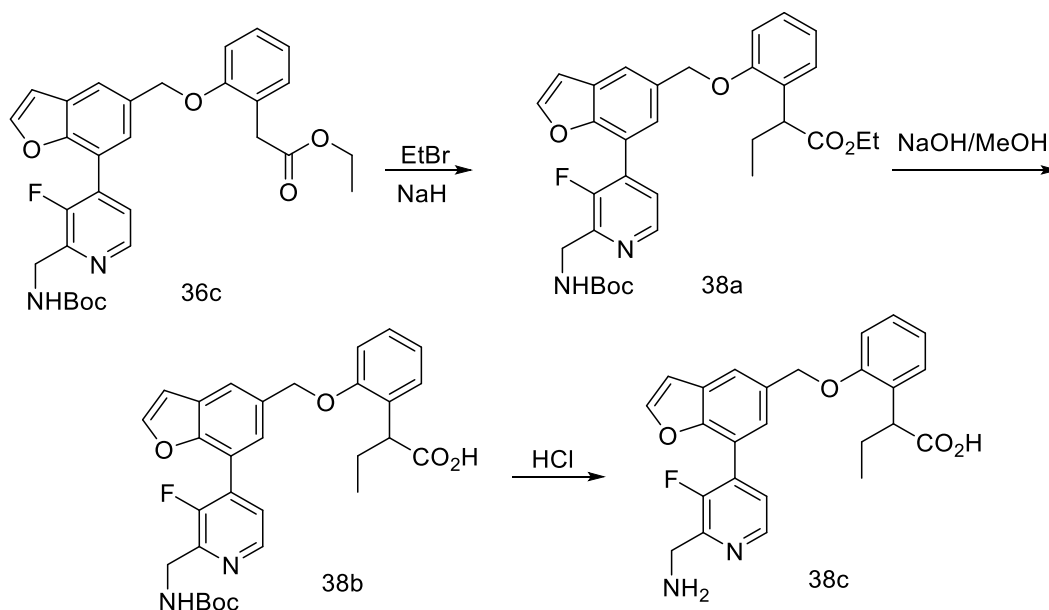
El compuesto **37d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1

a partir de 2-(2-((7-(2-((etilamino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**37c**) (4,5 g, 9,7 mmol) en THF (45 mL), metanol (45 mL) y usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (1,22 g, 29,18 mmol) en agua (45 mL) y calentando durante 1 h a 40 °C. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10% en DCM] ácido 2-(2-((7-(2-((etilamino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**37d**) (0,96 g, 23% de rendimiento) como un sólido amarillo;

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,73 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128,85; MS (ES⁺): 435,3 (M+1); (ES⁻) 433,3 (M-1);

Análisis calculado para: C₂₅H₂₃FN₂O₄·1,5H₂O: C, 65,07; H, 5,68; N, 6,07; Encontrado: C, 65,34; H, 5,75; N, 5,76.

Esquema 38



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)butanoico (**38c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)butanoato de etilo (**38a**)

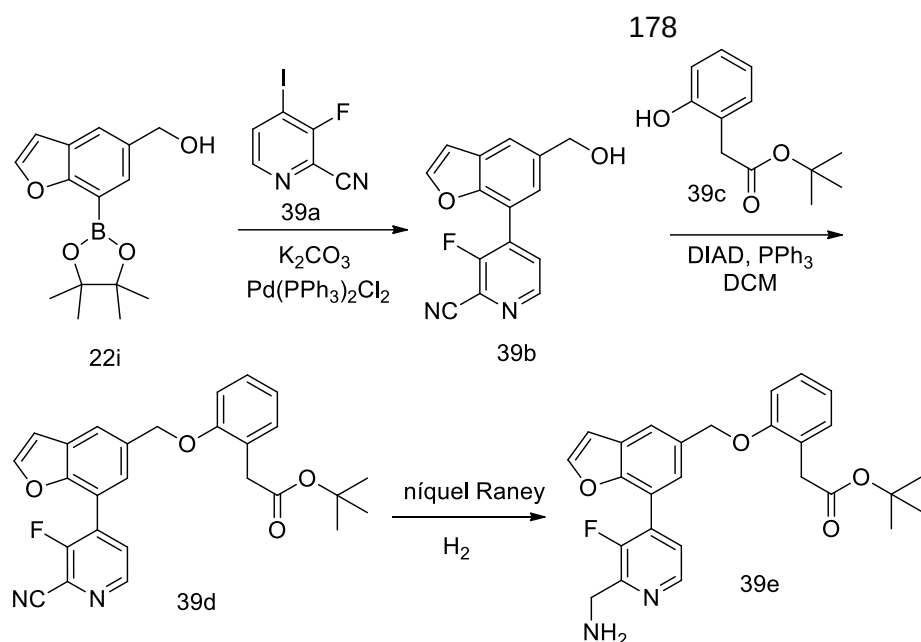
A una solución agitada de DMF (80,0 mL) y NaH (2,23 gm, 93,18 mmol) se agregó una solución de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**36c**) (20,0 g, 37,41 mmol) en DMF (80,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se agregó bromoetano (3,26 gm, 29,93 mmol) por goteo a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (2,0 L) con agitación y el precipitado obtenido se recogió mediante filtración. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (200 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)butanoato de etilo (**38a**) (15,0 g, 71 % de rendimiento) como un semisólido pegajoso amarillo; MS (ES⁺): 563,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)butanoico (**38b**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)butanoato de etilo (**38a**) (12,0 g, 21,32 mmol) en THF (120 mL) se agregó MeOH (96 mL) y una solución de NaOH (2,55 gm, 63,98 mmol) en agua (96 mL) a temperatura ambiente y se calentó a 55 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se diluyó con 100 mL de agua. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 2-3 usando una solución de KHSO₄ 10%. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y el sólido obtenido se recogió mediante filtración para dar ácido 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)butanoico (**38b**) (9,1 gm, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES⁺): 535,2 (M+1).

Paso-3: ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)butanoico (**38c**)

A una solución agitada de ácido 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)butanoico (**38b**) (6,0 g, 11,22 mmol) en EtOAc (72 mL) se agregó MTBE.HCl 15% (60 mL) a temperatura ambiente y se calentó a 40 °C durante 1 h. El sólido formado se aisló decantando el exceso de solvente y triturando con EtOAc (30 mL) para dar ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)butanoico (**38c**) (3,8 g, 68% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 8,20 – 8,05 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,18 – 7,06 (m, 2H), 6,94 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,36 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,95 (dp, J = 14,6, 7,2 Hz, 1H), 1,67 (dt, J = 13,9, 7,3 Hz, 1H), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H); MS (ES⁺): 435,5 (M+1); Análisis calculado para C₂₅H₂₃FN₂O₄·1,35HCl·H₂O: C, 59,85; H, 5,29; Cl, 9,54; N, 5,58; Encontrado: C, 59,59; H, 5,33; Cl, 9,87; N, 5,57.



Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**39e**)

Paso-1: Preparación de 3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)picolinonitrilo (**39b**)

- 5 El compuesto **39b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**22i**) en dioxano usando 3-fluoro-4-iodopicolinonitrilo (**39a**) (CAS# 669066-35-7), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y una solución de carbonato de potasio en agua. Esto dio, después de la separación y purificación 3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)picolinonitrilo (**39b**); ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,15 (ddd, $J = 6,1, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 8,11 – 8,06 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 5,36 (td, $J = 5,7, 1,1$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H); MS (ES+): 269,10 (M+1).
- 10

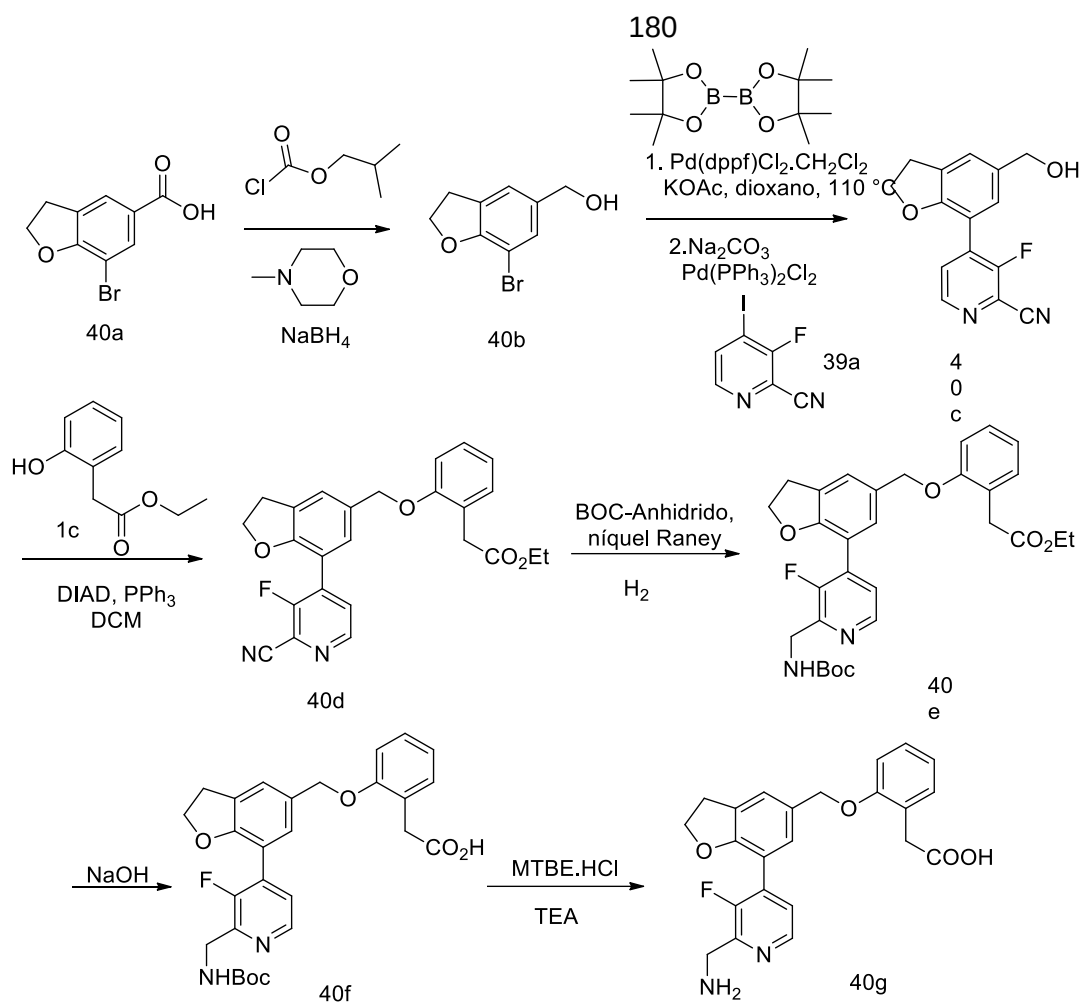
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-ciano-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**39d**)

- 15 El compuesto **39d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)picolinonitrilo (**39b**) (5,0 g, 18,64 mmol) en THF (75 mL) usando trifenilfosfina (7,8 g, 29,73 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de *tert*-butilo (**39c**) (CAS #: 258331-10-1; 4,0 g, 19,23 mmol) y una solución de DIAD (6,0 g, 29,67 mmol) en THF (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Esto dio después del tratamiento posterior 2-(2-((7-(2-ciano-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**39d**) (5,6 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco opaco.
- 20

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**39e**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-(2-ciano-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**39d**) (5,5 g, 11,32 mmol) en THF (75,0 mL) se agregó TEA (8,6 g, 7,5 mmol) y níquel
 5 Raney húmedo (16,5 g,) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo hidrógeno (1,5 bar de presión). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con agua (50 mL) y THF (50 mL). El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 55 mL) y los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía
 10 flash en columna [gel de sílice (80 g), eluyendo con DCM en DMA-80 0-50%] para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**39e**) (0,750 g, 17 %) como un jarabe amarillo. (Nota: la columna se saturó con 8 mL de hidróxido de amonio ac. antes de correr la muestra); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,18 (td, *J* = 7,7, 1,7
 15 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 2H), 6,84 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,16 (s, 9H); MS (ES⁺): 463,10 (M+1).

Esquema 40



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**40g**)

Paso-1: Preparación de (7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol (**40b**)

- 5 El compuesto **40b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 1 a partir de ácido 7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxílico (**40a**) (500 g, 2057 mmol; CAS# 335671-77-7) y N-metilmorfolina (500 g, 2057 mmol) en THF (10 L) usando cloroformiato de isobutilo (337,12 g, 2468,4 mmol), una solución acuosa de Na₂CO₃ (981,0 g, 9256,46 mmol), en agua (6,6 L), NaBH₄ (326,8 g, 8639,7 mmol). Esto dio después del tratamiento posterior (7-bromo-2,3-
- 10 dihidrobenzofuran-5-il)metanol (**40b**) (490 g) como un sólido rosado claro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,22 – 7,20 (m, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 5,15 (td, *J* = 5,8, 0,7 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,38 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H).

Paso-2: Preparación de 3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)picolinonitrilo (**40c**)

- A una solución agitada de (7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanol (**40b**) (480 g, 2095,52 mmol) en tolueno (3,36 L) se agregó BISPIN (643,8 g, 2535,5 mmol), TPP (3,07 g, 11,73 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (14,7 g, 20,95 mmol), y acetato de potasio (343,4 g, 3499,51 mmol) a temperatura
- 15

ambiente bajo nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 4,0 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 3-fluoro-4-iodopicolinonitrilo (**39a**) (478,1 g, 1927,87 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (23,53 g, 33,52 mmol) y una solución de Na₂CO₃ (1108 g, 10456,6 mmol) en agua (3,6 L) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agitó durante 14 h a 100°C. Esto dio después del

5 tratamiento posterior 3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)picolinonitrilo (**40c**) (135,0 g, 24% de rendimiento) como un sólido blanco opaco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (dd, *J* = 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 6,3, 4,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); MS (ES⁺): 271,3 (M+1).

10 Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-ciano-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40d**)

El compuesto **40d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 3-fluoro-4-(5-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)picolinonitrilo (**40c**) (125,0 g, 462,53 mmol) en THF (1,87 L) usando trifenilfosfina (194,10 g, 740,02 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de

15 etilo (**1c**) (116,79 g, 648,11 mmol), una solución de DIAD (150,15 g, 740,01 mmol) en THF (0,25 L). Esto dio después del tratamiento posterior 2-(2-((7-(2-ciano-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40d**) (131,0 g, 66% de rendimiento) como un sólido blanco opaco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 6,2, 4,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H),

20 6,98 – 6,85 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,64 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 1,05 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40e**)

A una solución de 2-(2-((7-(2-ciano-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40d**) (130,0 g, 300,61 mmol) en THF (2,6 L) a temperatura ambiente

25 se agregó Boc anhídrido (180,0 g, 4824,74 mmol), TEA (190,0 g, 1877,6 mmol) y níquel Raney (200,0 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a 38°C a 7 Kg/cm² de presión de hidrógeno. Esto dio después del tratamiento posterior 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40e**).

30 Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**40f**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**40e**) (160,0 g, 298,18 mmol) en THF (2,4 L) se

35 agregó una solución de NaOH (80,0 g, 2000 mmol) en agua (0,800 L), MeOH (0,800 L) y se agitó a 40 °C durante 2h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar los solventes volátiles, se enfrió

A una solución agitada de ácido 2-(2-((7-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**40f**) (75,0 g, 147,48 mmol) en MTBE (1,5 L) se agregó MTBE.HCl 15% (375,0 mL) y se calentó a 40 °C durante 5 h. Se agregó TEA (80,0 mL) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El sólido obtenido se recogió mediante filtración para dar ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**40g**) (37,0 g) trietilamina sal clorhidrato como un sólido blanco opaco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,59 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,27 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 2,77 (q, J = 7,2 Hz, 5H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 8H); MS (ES⁺): 409,10, (ES⁻): 407,3 (M-1); Análisis calculado para C₂₃H₂₁FN₂O₄·1,25H₂O·HCl·N(CH₂CH₃)₃: C, 61,26; H, 7,00; Cl, 6,24; N, 7,39; Encontrado: C, 61,07; H, 6,76; Cl, 6,55; N, 7,39.

41a

41b

41c

1e

41d

41e

Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-amino-3,3,3-trifluoropropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético ácido (**41e**)

Paso-1: Preparación de N-(1-(3-bromofenil)-3,3,3-trifluoropropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**41b**)

5 El compuesto **41b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 1-(3-bromofenil)-3,3,3-trifluoropropan-1-ona (**41a**) (0,77 g, 2,88 mmol; CAS# 13541-14-5) y (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,699 g, 5,77 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) usando tetraetoxititanio (1,973 g, 8,65 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, EtOAc en hexano 0-30%) N-(1-(3-bromofenil)-3,3,3-trifluoropropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**41b**) (0,33 g, 30,9 % de rendimiento) como un aceite
10 amarillo espeso. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,99 - 7,85 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,67 (m, 1H), 4,68 - 4,39 (m, 1H), 1,28 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -59,46.

Paso-2: Preparación de (R)-N-(1-(3-bromofenil)-3,3,3-trifluoropropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida
15 (**41c**)

El compuesto **41c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5 a partir de N-(1-(3-bromofenil)-3,3,3-trifluoropropiliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**41b**) (330 mg, 0,891 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) usando borhidruro de sodio (169 mg, 4,46 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 30%)] (R)-N-(1-(3-bromofenil)-3,3,3-trifluoropropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**41c**) (260 mg, 0,698 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite
20 traslúcido incoloro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,31 (td, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,53 (td, J = 9,5, 4,7 Hz, 1H), 3,10 - 2,57 (m, 2H), 1,12 (s, 9H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -61,36.

25 Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3,3,3-trifluoropropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**41d**)

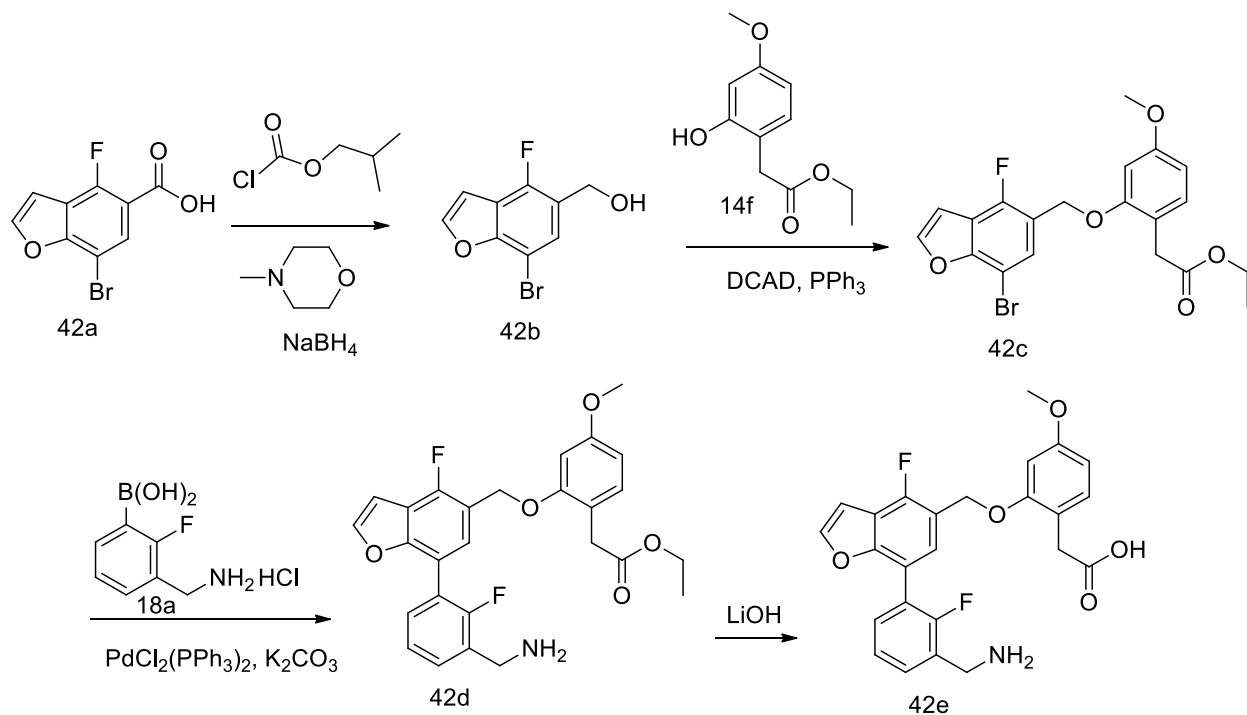
El compuesto **41d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (366 mg, 0,838 mmol) en dioxano (5 mL) usando (R)-N-(1-(3-bromofenil)-3,3,3-trifluoropropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**41c**) (260 mg, 0,698 mmol), cloruro de
30 bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (49,0 mg, 0,070 mmol), K_2CO_3 acuoso 3,3 M (0,635 mL, 2,095 mmol) y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-3%] 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-3,3,3-trifluoropropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**41d**) (248 mg, 59,0 % de
35

rendimiento) como un aceite anaranjado, que se usó sin más tratamiento en la siguiente reacción; MS (ES+) 602 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(1-amino-3,3,3-trifluoropropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**41e**)

- 5 A una solución de 2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-3,3,3-trifluoropropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**41d**) (248 mg, 0,412 mmol) en EtOH (5 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (0,206 mL, 0,824 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la reacción se agregó LiOH acuoso 2 M (0,561 mL, 1,122 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se neutralizó con HCl acuoso 3 M hasta pH 7. La solución neutra se purificó mediante cromatografía
- 10 en columna en fase reversa [columna de C-18 (100 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% en H₂O y MeCN 0-100%] para dar ácido 2-(2-((7-(3-(1-amino-3,3,3-trifluoropropil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**41e**) (135 mg, 77 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,93 (dt, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 3H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J =
- 15 2,2 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,66 (dd, J = 8,9, 5,5 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,14 (d, J = 10,0 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -61,80; MS (ES+): 470,0 (M+1), (ES-): 467,0 (M-1); Análisis calculado para C₂₆H₂₂F₃NO₄·HCl,1,25H₂O: C, 59,10; H, 4,86; Cl, 6,71; N, 2,65; Encontrado: C, 59,11; H, 4,67; Cl, 6,75; N, 2,78.

Esquema 42



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**42e**)

Paso-1: Preparación de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**42b**)

El compuesto **42b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 1 a partir de ácido 7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-carboxílico (**42a**) (900 mg, 3,47 mmol, adquirido de PharmaBlock, PB95207) usando N-metilmorfolina (0,44 mL, 3,97 mmol) en THF (10 mL), cloroformiato de isobutilo (0,55 mL, 4,17 mmol) y NaBH₄ (394 mg, 10,42 mmol) en agua (5 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice (12g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-60%] (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**42b**) (760 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (dt, *J* = 2,2, 0,5 Hz, 1H), 7,60 (dt, *J* = 6,4, 0,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,62.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42c**)

El compuesto **42c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**42b**) (594 mg, 2,424 mmol) en DCM (75 mL) usando trifenilfosfina (699 mg, 2,67 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetato de etilo (**14f**) (612 mg, 2,91 mmol) y (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (979 mg, 2,67 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%] 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42c**) (703 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -124,53.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42d**)

El compuesto **42d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42c**) (150 mg, 0,343 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**18a**) (87 mg, 0,515 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (36,1 mg, 0,051 mmol), una solución de K₂CO₃ (142 mg, 1,029 mmol) en agua (0,5 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo

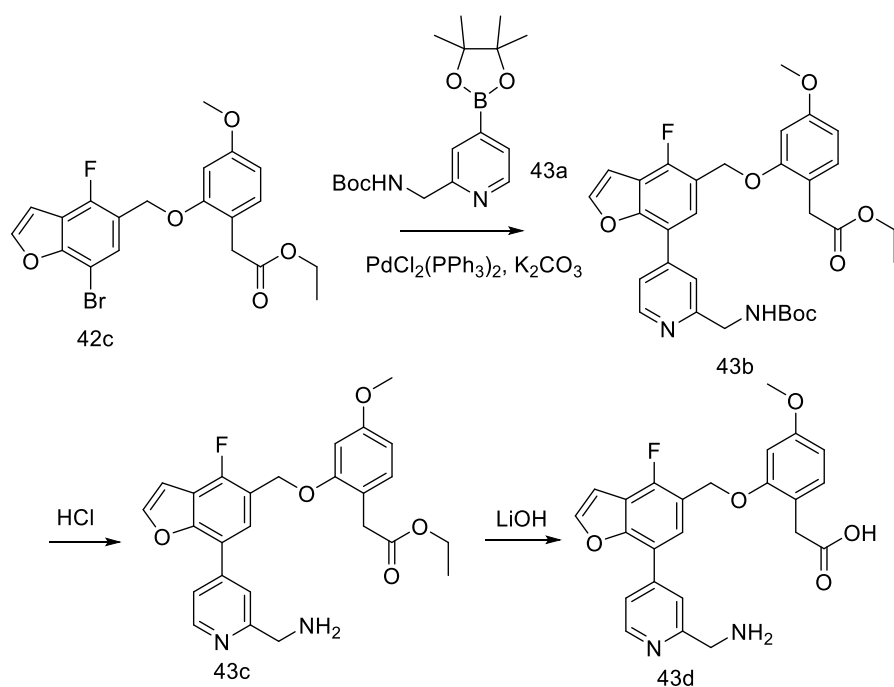
(**42d**) (165 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES⁺): 482,2 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**42e**)

El compuesto **42e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1

5 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42d**) (163 mg, 0,339 mmol) en THF (6 mL), acetonitrilo (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (86 mg, 2,050 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**42e**) (55 mg, 36 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 – 7,61 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -118,46, -123,53; MS (ES⁺): 454,1 (M+1); MS (ES⁻): 452,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₅H₂₁F₂NO₅·0,95HCl·1,5H₂O: C, 58,29; H, 4,88; Cl, 6,54; N, 2,72; Encontrado: C, 57,91; H, 4,82; Cl, 6,44; N, 2,61.

Esquema 43



20 Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**43d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**43b**)

El compuesto **43b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**42c**) (137 mg, 0,313 mmol) en dioxano (5 mL) usando (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (**43a**) (136 mg, 0,407 mmol; CAS# 1425334-54-8), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (33,0 mg, 0,047 mmol), una solución de K₂CO₃ (130 mg, 0,940 mmol) en agua (0,5 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA80 en DCM 0-70%] 2-(2-((7-(2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**43b**) (177 mg, 0,313 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES⁺): 565,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**43c**)

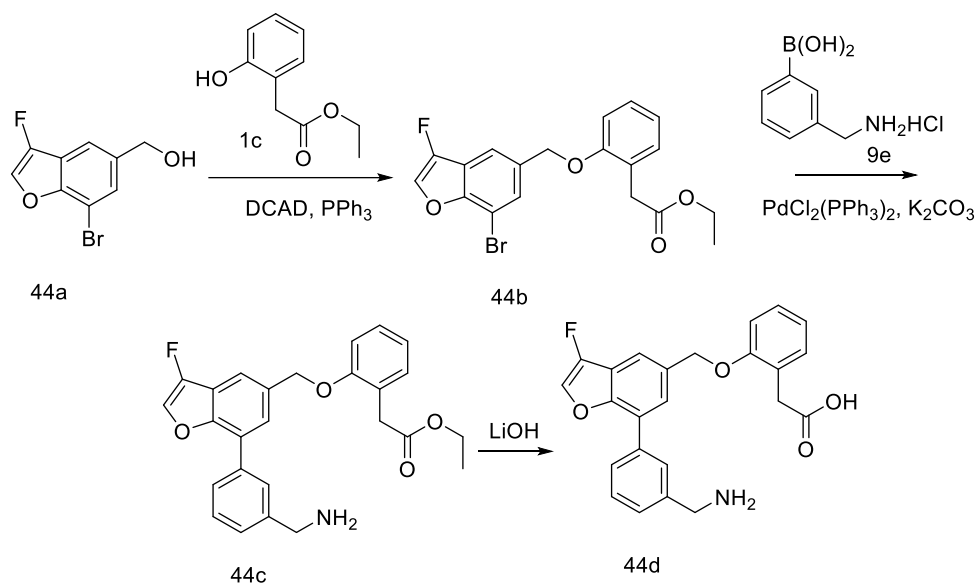
A una solución de 2-(2-((7-(2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**43b**) (177 mg, 0,313 mmol) en etanol (6 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (0,8 mL, 3,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El solvente se eliminó al vacío para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**43c**) (146 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES⁺): 465,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**43d**)

El compuesto **43d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acetato de etilo (**43c**) (146 mg, 0,314 mmol) en THF (6 mL), acetonitrilo (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (135 mg, 3,22 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metoxifenil)acético (**43d**) (105 mg, 77 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,78 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 – 7,87 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,31 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,51; MS (ES⁺): 437,1 (M+1); MS (ES⁻): 435,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₄H₂₁FN₂O₅·1,35HCl·2,5H₂O: C, 54,32; H, 5,19; Cl, 9,02; N, 5,28; Encontrado: C, 54,18; H, 5,13; Cl,

9,24; N, 5,28.

Esquema 44



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**44d**)

5 Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**44b**)

El compuesto **44b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**44a**) (PharmaBlock, Cat#: PB98116, 202 mg, 0,824 mmol) en DCM (6 mL) usando trifenilfosfina (281 mg, 1,072 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (193 mg, 1,072 mmol) y (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 393 mg, 1,072 mmol) en DCM (2 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%] 2-(2-((7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**44b**) (196 mg, 58 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,46 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 12,2$, 1,5 Hz, 2H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,93 (td, $J = 7,3$, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,03 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -174,46.

15 Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**44c**)

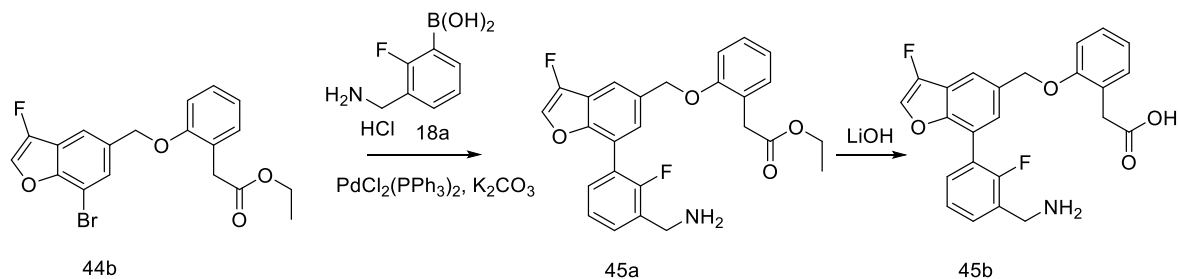
El compuesto **44c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**44b**) (155 mg, 0,381 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (86 mg, 0,571 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (40,1 mg, 0,057 mmol), una solución de K_2CO_3 (158 mg, 1,142 mmol) en agua (0,5 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna

[gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**44c**) (146 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite oscuro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,37 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,84 – 7,77 (m, 1H), 7,75 – 7,65 (m, 3H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 6,92 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,94 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -176,97; MS (ES $^+$): 434,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**44d**)

El compuesto **44d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**44c**) (143 mg, 0,330 mmol) en THF (6 mL), acetonitrilo (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (72 mg, 1,716 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 40 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**44d**) (101 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,98 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,46 – 8,29 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,69 – 7,48 (m, 2H), 7,33 – 7,17 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -176,63. MS (ES $^+$): 406,1 (M+1); MS(ES $^-$): 404,1 (M-1); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FNO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62,68; H, 5,04; Cl, 7,71; N, 3,05; Encontrado: C, 63,03; H, 5,02; Cl, 7,59; N, 3,09.

Esquema 45



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**45b**)

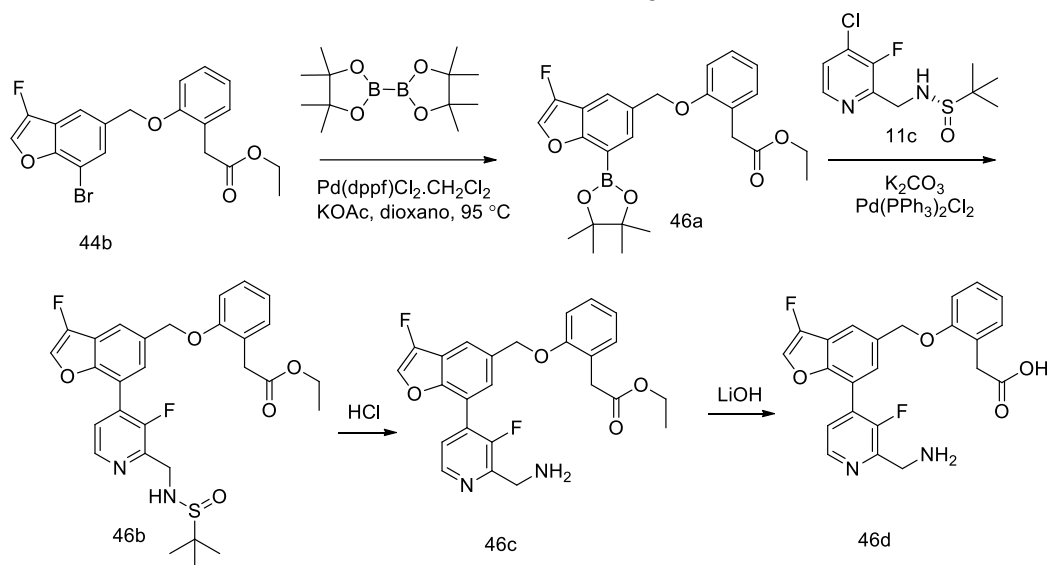
Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**45a**)

El compuesto **45a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**44b**) (146 mg, 0,359

mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**18a**) (91 mg, 0,538 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (37,7 mg, 0,054 mmol), una solución de K₂CO₃ (149 mg, 1,076 mmol) en agua (0,5 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**45a**) (149 mg, 92 % de rendimiento) como un aceite oscuro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,50 (m, 4H), 7,45 (td, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,17 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -121,74, -176,64. MS (ES⁺): 452,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**45b**)

El compuesto **45b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**45a**) (146 mg, 0,323 mmol) en THF (6 mL), acetonitrilo (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (91 mg, 2,169 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**45b**) (102 mg, 75 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,22 (s, 1H), 8,64 (s, 3H), 8,36 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 – 7,53 (m, 3H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -118,38, -176,29. MS (ES⁺): 424,1 (M+1); MS (ES⁻): 422,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₄H₁₉F₂NO₄·HCl, 0,75H₂O: C, 60,89; H, 4,58; Cl, 7,49; N, 2,96; Encontrado: C, 61,19; H, 4,64; Cl, 7,68; N, 3,06.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**46d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((3-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46a**)

El compuesto **46a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**44b**) (420 mg, 1,031 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (393 mg, 1,547 mmol), acetato de potasio (304 mg, 3,09 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (126 mg, 0,155 mmol) en dioxano anhidro (12 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 95 °C durante la noche. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%]

2-(2-((3-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46a**) (436 mg, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,32 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,92 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -177,50.

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46b**)

El compuesto **46b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((3-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46a**) (219 mg, 0,482 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**11c**) (191 mg, 0,723 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (50,8 mg, 0,072 mmol), una solución de K_2CO_3 (200 mg, 1,446 mmol) en agua (0,5 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio,

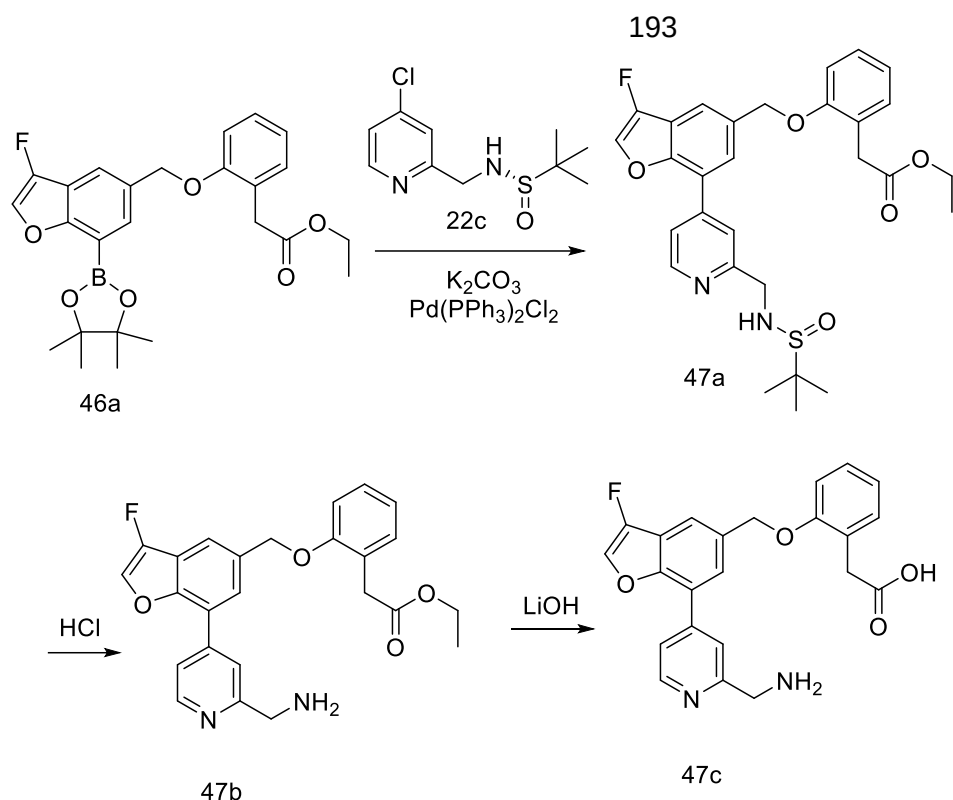
después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con 0 a 15% metanol en DCM] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46b**) (268 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite oscuro. MS (ES⁺): 557,2 (M+1).

- 5 Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46c**)

A una solución de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46b**) (268 mg, 0,481 mmol) en EtOH (6 mL) se agregó HCl 4M en dioxano (1,5 mL, 6,00 mmol) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46c**) (218 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ES⁺): 453,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**46d**)

- 15 El compuesto **46d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**46c**) (218 mg, 0,482 mmol) en THF/acetonitrilo (6 mL de cada uno) usando una solución de LiOH (150 mg, 3,57 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 48 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa
- 20 [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**46d**) (40 mg, 19,56 % de rendimiento) sal de HCl como un sólido amarillo blancuzco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,24 (s, 1H), 8,62 (q, *J* = 6,4, 5,7 Hz, 4H), 8,42 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H),
- 25 5,32 (s, 2H), 4,38 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -128,26, -176,19. MS (ES⁺): 425,1 (M+1); MS (ES⁻): 423,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₃H₁₈F₂N₂O₄·1,1HCl·1,4H₂O: C, 56,41; H, 4,51; Cl, 7,96; N, 5,72; Encontrado: C, 56,44; H, 4,16; Cl, 7,73; N, 6,09.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoksi)fenil)acético (**47c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)piridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoksi)fenil)acetato de etilo (**47a**)

El compuesto **47a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((3-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoksi)fenil)acetato de etilo (**46a**) (199 mg, 0,438 mmol) en dioxano (5 mL) usando (+)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**22c**) (162 mg, 0,657 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (46,1 mg, 0,066 mmol), una solución de K₂CO₃ (182 mg, 1,314 mmol) en agua (0,5 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con MeOH/DCM 0-15%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)piridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoksi)fenil)acetato de etilo (**47a**) (236 mg, 0,438 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ES⁺): 539,2 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoksi)fenil)acetato de etilo (**47b**)

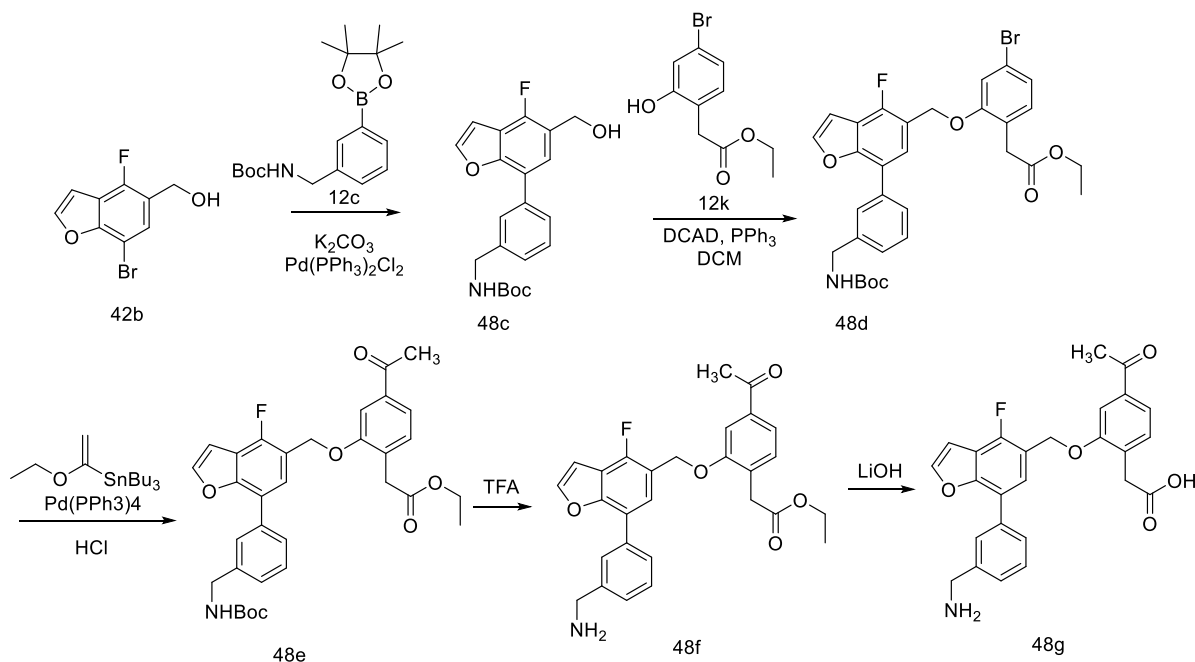
A una solución de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)piridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoksi)fenil)acetato de etilo (**47a**) (236 mg, 0,438 mmol) en EtOH (6 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (1,5 mL, 6,00 mmol) a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla

de reacción se concentró al vacío para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**47b**) (190 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ES⁺): 435,1 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**47c**)

El compuesto **47c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**47b**) (190 mg, 0,437 mmol) en THF (6 mL), acetonitrilo (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (132 mg, 3,15 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante 48 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**47c**) (67 mg, 38 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,47 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 1H), 8,00 – 7,94 (m, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -176,55. MS (ES⁺): 407,1 (M+1); MS (ES⁻): 405,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₃H₁₉FN₂O₄·1,5HCl·2H₂O: C, 55,57; H, 4,97; Cl, 10,70; N, 5,64; Encontrado: C, 55,52; H, 4,91; Cl, 10,82; N, 5,67.

Esquema 48



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**48g**)

Paso-1: Preparación de 3-(4-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**48c**)

El compuesto **48c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de (7-bromo-4-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**42b**) (413 mg, 1,685 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**12c**) (674 mg, 2,022 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (177 mg, 0,253 mmol), una solución de K₂CO₃ (699 mg, 5,06 mmol) en agua (0,8 mL) y calentando a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-80%*s*) 3-(4-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**48c**) (454 mg, 72,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,32 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 5,7, 1,5 Hz, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,40 (s, 9H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -127,07.

Paso-2: Preparación de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48d**)

El compuesto **48d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 3-(4-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**48c**) (450 mg, 1,212 mmol) en DCM (6 mL) usando trifenilfosfina (413 mg, 1,575 mmol), etilo 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de (**12k**) (471 mg, 1,817 mmol) y una solución de (E)-díazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (578 mg, 1,575 mmol) en DCM (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%] 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48d**) (483 mg, 65,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 3H), 7,52 – 7,42 (m, 3H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,83 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -125,01.

Paso-3: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48e**)

El compuesto **48e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 12 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48d**) (480 mg, 0,784 mmol) en tolueno (20 mL) usando tributil(1-etoxivinil)estano (0,349 mL, 0,980 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (91 mg, 0,078 mmol) y calentando a 120 °C durante 24 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-80%] 2-(4-acetil-2-((7-(3-

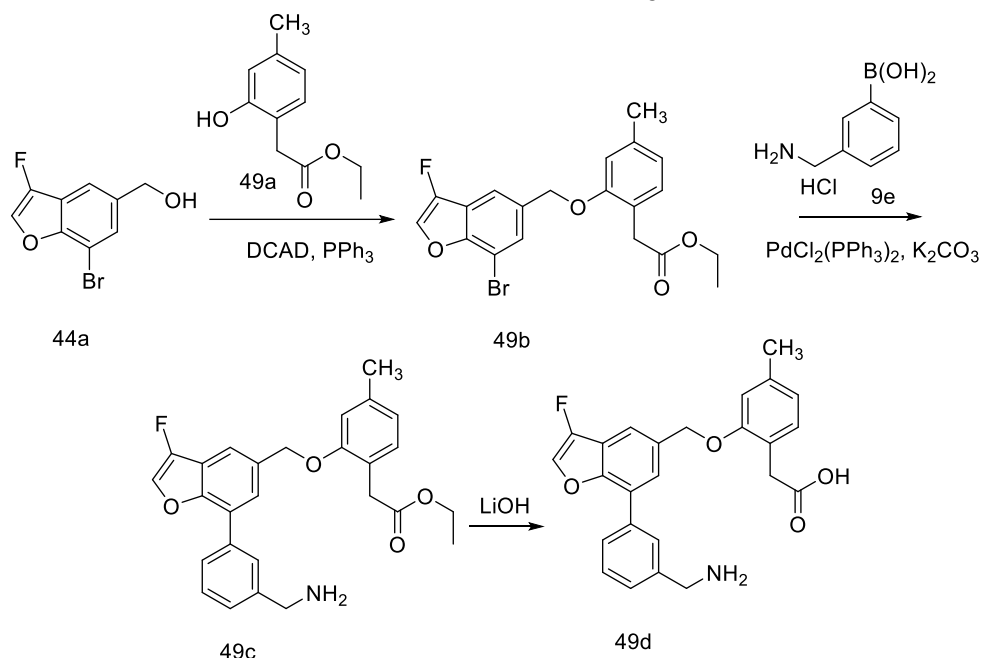
((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48e**) (240 mg, 53,2 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 4H), 7,59 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,85 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -125,07.

Paso-4: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48f**)

A una solución de 2-(4-acetil-2-((7-(3-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48e**) (235 mg, 0,408 mmol) en DCM (5 mL) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,629 mL, 8,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 70 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secar para obtener 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48f**) (194 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ES $^+$): 476,2 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**48g**)

El compuesto **48g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**48f**) en THF (5 mL), metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (109 mg, 2,60 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**48g**) (116 mg, 0,259 mmol, 63,5 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,29 (s, 1H, D $_2$ O intercambiable), 8,51 (s, 3H, D $_2$ O intercambiable), 8,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 3H), 7,44 – 7,30 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,60 (s, 3H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ 8,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,93 – 7,81 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 15,2, 7,4$ Hz, 3H), 7,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,55 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -124,49. MS (ES $^+$): 448,1 (M+1); Análisis calculado para: C $_{26}$ H $_{22}$ FN O_5 ·1,1HCl·1,25H $_2$ O: C, 61,22; H, 5,06; N, 2,75; Cl, 7,65; Encontrado: C, 61,59; H, 5,04; N, 2,81; Cl, 7,72.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**49d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**49b**)

El compuesto **49b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**44a**) (PharmaBlock, Cat#: PB98116, 202 mg, 0,824 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (471 mg, 1,796 mmol), 2-(2-hidroxi-4-metilfenil)acetato de etilo (**49a**) (CAS# 1261451-91-5, 380 mg, 1,959 mmol) y (E)-diazene-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (659 mg, 1,796 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%] 2-(2-((7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**49b**) (510 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,09 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -174,41.

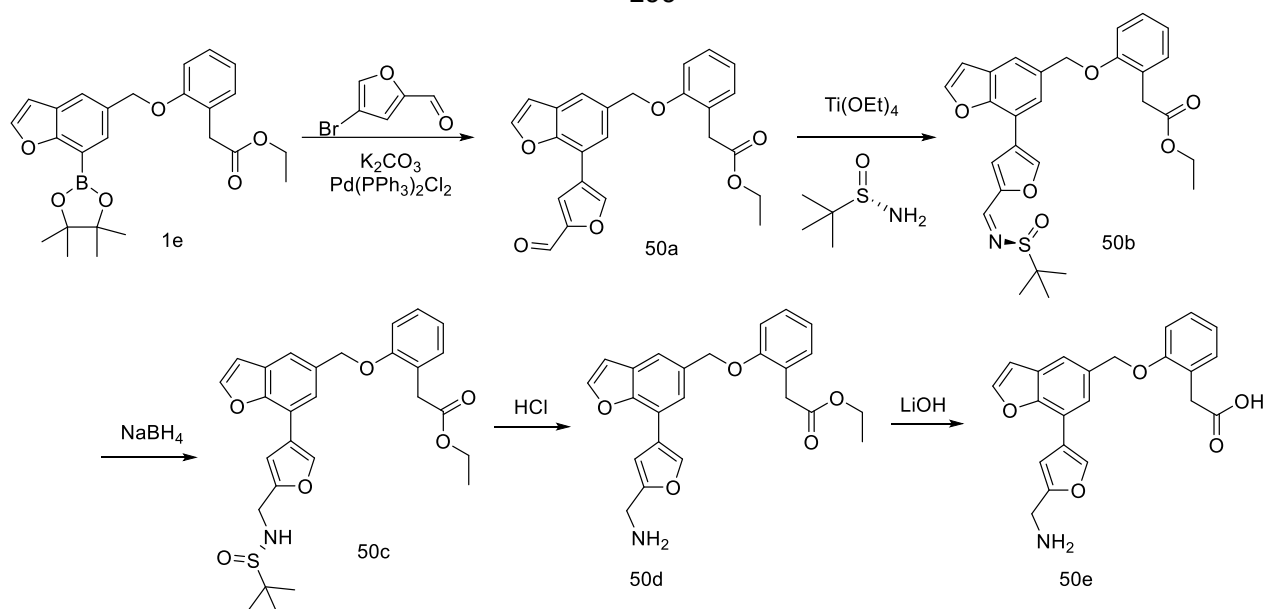
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**49c**)

El compuesto **49c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**49b**) (0,5 g, 1,187 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (0,267 g, 1,424 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,125 g, 0,178 mmol), una

solución de K_2CO_3 (0,492 g, 3,56 mmol) en agua (1,5 mL) y calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**49c**) (430mg, 81 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,39 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 – 7,64 (m, 3H), 7,47 (dt, J = 13,8, 7,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $DMSO$) δ -176,93. MS (ES+): 448,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**49d**)

El compuesto **49d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acetato de etilo (**49c**) (181 mg, 0,404 mmol) en THF (6 mL), acetonitrilo (6 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (118 mg, 2,81 mmol) en agua (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-3-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-metilfenil)acético (**49d**) (28 mg, 17 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,23 (s, 1H), 8,64 – 8,42 (m, 3H), 8,39 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $DMSO$) δ -176,58; MS (ES+): 420,1 (M+1); MS (ES-): 418,1 (M-1); Análisis calculado para: $C_{25}H_{22}FNO_4 \cdot HCl \cdot 1,75H_2O$: C, 61,60; H, 5,48; N, 2,87; Cl, 7,27; Encontrado: C, 61,47; H, 5,40; N, 3,14; Cl, 6,96.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**50e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(5-formilfuran-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50a**)

El compuesto **50a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (500 mg, 1,146 mmol) en dioxano (6 mL) se agregó 4-bromofuran-2-carbaldehído (CAS# 21921-76-6; 201 mg, 1,146 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (121 mg, 0,172 mmol), una solución de K₂CO₃ (475 mg, 3,44 mmol) en agua (2 mL) y se calentó a 90 °C durante 3 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice 12 g, eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(5-formilfuran-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50a**) (400 mg, 86 % de rendimiento) como un jarabe amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,92 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,98 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de (S)-etilo 2-(2-((7-(5-(((tert-butilsulfinil)imino)metil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de (**50b**)

El compuesto **50b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(5-formilfuran-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50a**) (390mg, 0,964 mmol) en THF (10 mL) usando (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (234 mg, 1,929 mmol), tetraetoxititanio (0,404 mL, 1,929 mmol) y calentando a 60 °C durante 1 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 50%)] (S)- 2-(2-((7-(5-(((tert-butilsulfinil)imino)metil)furan-3-

il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50b**) (321mg, 65,6 % de rendimiento) como una goma amarilla; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,01 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(5-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50c**)

El compuesto **50c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5 a partir de (S)- 2-(2-((7-(5-(((tert-butilsulfonil)imino)metil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50b**) (317 mg, 0,625 mmol) en MeOH (10 mL) usando borhidruro de sodio (23,63 mg, 0,625 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice, 24 g eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 100%)] (S)- 2-(2-((7-(5-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50c**) (226mg, 0,443 mmol, 71,0 % de rendimiento) como una goma traslúcida; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (td, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 5,86 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,22 (dd, $J = 5,6, 2,3$ Hz, 2H), 3,98 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,14 (s, 9H), 1,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50d**)

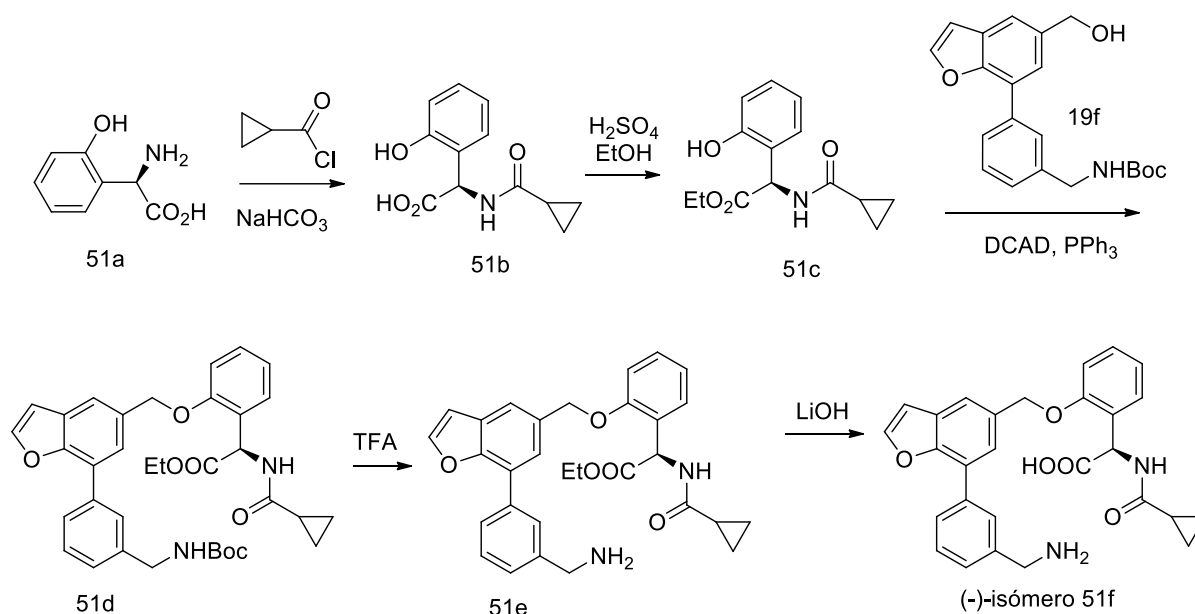
A una solución de (S)- 2-(2-((7-(5-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50c**) (220mg, 0,432 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se agregó HCl acuoso en dioxano 4N (0,216 mL, 0,863 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para obtener 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**50d**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**50e**)

El residuo del paso-4 precedente se disolvió en tetrahidrofurano (4,00 mL), acetonitrilo (2 mL), se agregó hidróxido de litio monohidrato (acuoso 1N, 2,158 mL, 2,158 mmol) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con agua (2 mL) y se acidificó a pH 4 usando HCl 1M. El sólido precipitado se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] para dar ácido 2-(2-((7-(5-(aminometil)furan-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**50e**) (55mg, 26,5 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,23

(s, 1H, D₂O intercambiable), 8,53 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,44 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 3H), 7,10 – 7,01 (m, 2H), 6,90 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,18 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,60 (s, 2H). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O) δ 8,45 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (q, $J = 1,7$ Hz, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 3H), 7,15 – 7,00 (m, 2H), 6,98 – 6,83 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,60 (d, $J = 4,5$ Hz, 18H). MS (ES⁺): 755,2 (2M+1); (ES⁻): 376,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₂H₁₉NO₅.HCl,1,25H₂O: C, 60,55; H, 5,20; Cl, 8,12; N, 3,21; Encontrado: C, 60,57; H, 4,89; Cl, 7,99; N, 3,19.

Esquema 51



10 Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acético (**51f**)

Paso-1: Preparación de ácido (R)-2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acético (**51b**)

A una solución de ácido (R)-2-amino-2-(2-hidroxifenil)acético (**51a**) (0,5 g, 2,456 mmol; CAS# 185339-06-4) en agua (10 mL) enfriada a 0 °C se agregó bicarbonato de sodio (0,825 g, 9,82 mmol), una solución de cloruro de ciclopropancarbonilo (0,337 mL, 3,68 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La solución se acidificó con HCl 3 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido (R)-2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acético (**51b**) (0,56 g, 97 % de rendimiento) como un jarabe espeso, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,13 (s, 4H), 8,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 – 7,05 (m, 2H), 6,93 – 6,71 (m, 2H), 5,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 0,70 – 0,55 (m, 4H).

Paso-2: Preparación de (R)- 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**51c**)

A una solución agitada de ácido (R)-2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acético (**51b**) (0,5 g, 2,126 mmol) en etanol (9 mL) se agregó H₂SO₄ (0,227 mL, 4,25 mmol) y se calentó a reflujo durante 2,5 hrs. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar (R)- 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**51c**) (237mg, 42,3 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 2H), 6,89 – 6,75 (m, 2H), 5,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,17 – 3,91 (m, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 1H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,67 (td, *J* = 7,4, 6,2, 4,4 Hz, 4H).

Paso-3: Preparación (R)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**51d**)

El compuesto **51d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**19f**) (303 mg, 0,857 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (246 mg, 0,939 mmol), (R)- 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**51c**) (215mg, 0,817 mmol) y una solución de (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (360 mg, 0,980 mmol) en DCM (7 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 50%) (R)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-

(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**51d**) (320mg, 65,5 % de rendimiento) como un material transparente pegajoso; MS (ES⁺): 621,3 (M+Na); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 3H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 7,19 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (td, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (qd, *J* = 7,1, 5,2 Hz, 2H), 1,75 (td, *J* = 7,5, 3,7 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,63 (ddt, *J* = 15,3, 13,2, 8,9 Hz, 4H).

Paso-4: Preparación de (R)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**51e**)

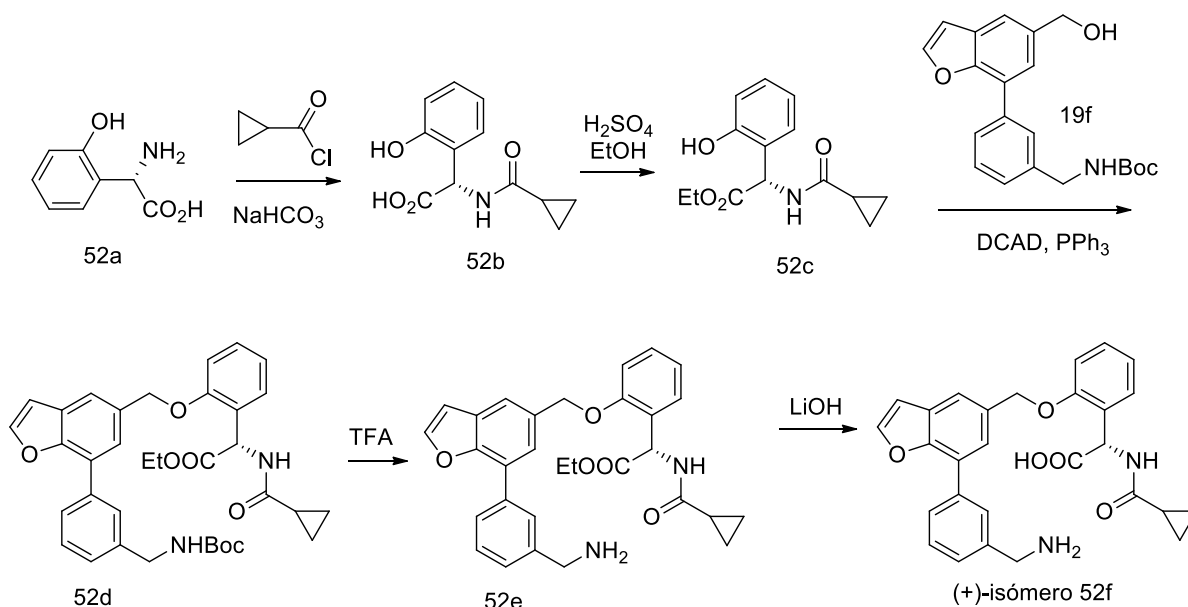
A una solución de (R)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**51d**) (280mg, 0,468 mmol) en DCM (3,74 mL) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,360 mL, 4,68 mmol), se agitó durante 2h a temperatura ambiente y se concentró hasta secar para dar (R)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**51e**) que se usó sin tratamiento adicional para el siguiente paso; MS (ES⁺) 499,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-

(ciclopropancarboxamido)acético (**51f**)

El residuo del paso-4 precedente se disolvió en THF (3,74 mL), acetonitrilo (1,87 mL), se agregó hidróxido de litio monohidrato, (solución acuosa 1N, 1,871 mL, 1,871 mmol) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acético (**51f**) (95mg, 43,2 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,72 (s, 1H, D $_2$ O intercambiable), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H, D $_2$ O intercambiable), 8,41 (s, 3H, D $_2$ O intercambiable), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,39 – 7,26 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,77 (dq, J = 8,0, 6,0, 5,6 Hz, 1H), 0,77 – 0,48 (m, 4H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,87 (m, 2H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 7,3, 4,3, 1,7 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 5,85 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 1,68 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 0,62 (dt, J = 29,2, 7,1 Hz, 4H); MS (ES $^+$): 471,2 (M+1); Análisis calculado para C $_{28}$ H $_{26}$ N $_2$ O $_5$.HCl,1,75H $_2$ O: C, 62,45; H, 5,71; Cl, 6,58; N, 5,20; Encontrado: C, 62,68; H, 5,54; Cl, 6,46; N, 5,09; Rotación óptica $[\alpha]_D = -49,091$ (c = 0,11, MeOH).

Esquema 52



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acético (**52f**)

Paso-1: Preparación de ácido (S)-2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acético (**52b**)

A una solución de ácido (S)-2-amino-2-(2-hidroxifenil)acético (**52a**) (0,25 g, 1,228 mmol; CAS# 185339-08-6) en agua (5 mL) enfriada a 0 °C se agregó bicarbonato de sodio (0,413 g, 4,91 mmol), una solución de cloruro de ciclopropancarbonilo (0,168 mL, 1,842 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Esto dio después del tratamiento posterior ácido (S)-
 5 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acético (**52b**) (233mg, 81 % de rendimiento) como un jarabe espeso . El material crudo se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,06 (m, 2H), 6,81 (ddd, *J* = 16,4, 7,8, 1,2 Hz, 2H), 5,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 0,65 (dd, *J* = 8,1, 5,2 Hz, 4H).

10 Paso-2: Preparación de (S)- 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**52c**)

El compuesto **52c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 51 a partir de ácido (S)-2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acético (**52b**) (0,22 g, 0,935 mmol) en etanol (5 mL) usando H₂SO₄ (0,100 mL, 1,870 mmol) y calentando a reflujo durante 2,5 h. Esto dio después del tratamiento posterior (S)- 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetato
 15 de etilo (**52c**) (97mg, 0,368 mmol, 39,4 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (ddd, *J* = 7,3, 6,1, 1,9 Hz, 2H), 6,96 – 6,66 (m, 2H), 5,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,07 (qq, *J* = 7,0, 3,8 Hz, 2H), 1,75 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,11 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,66 (t, *J* = 5,9 Hz, 4H).

Paso-3: Preparación (S)-etilo 2-(2-(((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de (**52d**)
 20

El compuesto **52d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 51 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**19f**) (89 mg, 0,251 mmol) en DCM (5 mL) usando trifenilfosfina (78 mg, 0,296 mmol), (S)- 2-(ciclopropancarboxamido)-2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**52c**) (60 mg, 0,228 mmol) y una solución de (E)-diazén-1,2-
 25 dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (109 mg, 0,296 mmol) en DCM (3 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 50%) seguido por cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (26 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] (S)- 2-(2-
 ((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-

30 (ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**52d**) (49mg, 35,9 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,05 – 3,91 (m, 2H), 1,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 4,5 Hz, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1
 35 Hz, 3H), 0,62 (dd, *J* = 16,3, 8,7 Hz, 4H).

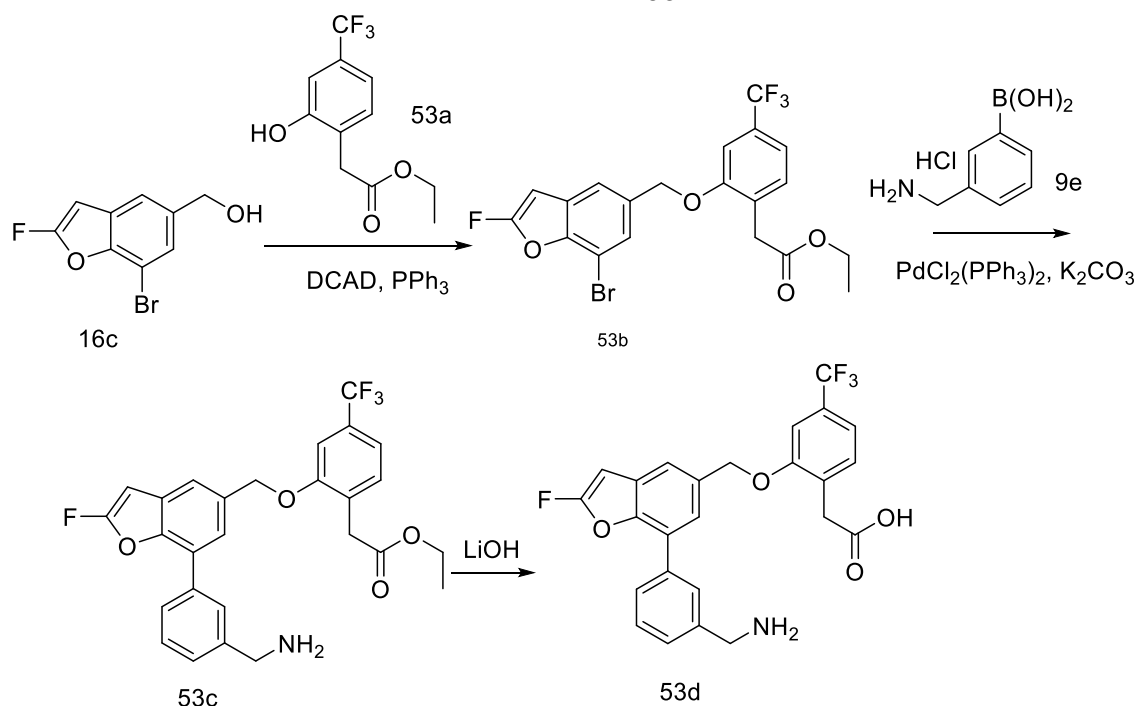
Paso-4: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**52e**)

A una solución de (S)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**52d**) (49mg, 0,082 mmol) en DCM (1,2 mL) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,063 mL, 0,818 mmol), se agitó durante 2h a temperatura ambiente y se concentró hasta secar para dar (S)- 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acetato de etilo (**52e**) que se usó sin tratamiento adicional para el siguiente paso; MS (ES+) 499,20 (M+1).

Paso-5: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acético (**52f**)

El residuo del paso-4 precedente se disolvió en THF (2 mL), acetonitrilo (0,6 mL), se agregó hidróxido de litio monohidrato, (solución acuosa 1N, 0,327 mL, 0,327 mmol) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación por columna en fase reversa [C18 (50g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido (+)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)-2-(ciclopropancarboxamido)acético (**52f**) (35 mg, 91 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,70 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H, D₂O intercambiable), 8,31 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (dt, J = 14,6, 7,6 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,75 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 0,78 – 0,49 (m, 4H); MS (ES+): 471,1 (M+1); (ES-): 469,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₈H₂₆N₂O₅·1,125HCl·3H₂O: C, 59,46; H, 5,90; Cl, 7,05; N, 4,95; Encontrado: C, 59,62; H, 5,63; Cl, 6,83; N, 4,98; Rotación óptica $[\alpha]_D$ = +45,714 (c = 0,105, MeOH).

Esquema 53



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**53d**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**53b**)

El compuesto **53b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**16c**) (1,3 g, 5,31 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (1,600 g, 6,10 mmol), 2-(2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**53a**) (CAS# 1261500-50-8, 1,448 g, 5,84 mmol) y (E)-diazene-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (2,240 g, 6,10 mmol) en DCM (30 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-25%] 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**53b**) (2,25 g, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,76, -110,33.

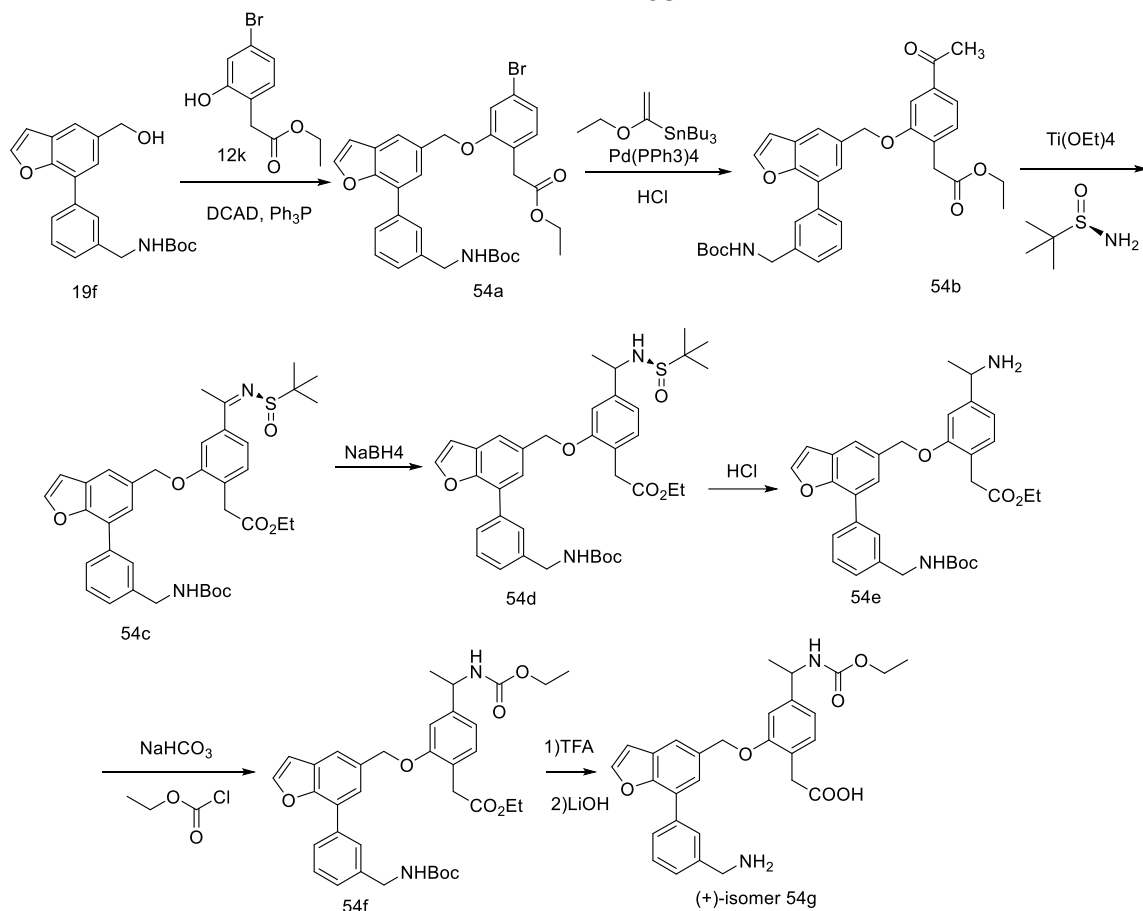
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**53c**)

El compuesto **53c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**53b**) (200mg, 0,421 mmol) en dioxano (8 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico

(**9e**) (95 mg, 0,505 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (44,3 mg, 0,063 mmol), una solución de K₂CO₃ (174 mg, 1,263 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**53c**) (62mg, 29,4 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 4H), 7,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,74, -111,59.

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**53d**)

El compuesto **53d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**53c**) (60 mg, 0,120 mmol) en THF (0,72 mL), acetonitrilo (0,36 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (1 N, 0,359 mL, 0,359 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo ácido 0-100%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**53d**) (43 mg, 76 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (s, 3H, D₂O intercambiable), 7,94 (s, 1H), 7,86 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 3H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,70 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,71, -111,43; MS (ES⁺): 474,0 (M+1); Análisis calculado para C₂₅H₁₉F₄NO₄.HCl,2,25H₂O: C, 54,55; H, 4,49; Cl, 6,44; N, 2,54; Encontrado: C, 54,51; H, 4,11; Cl, 6,56; N, 2,65.



Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-(etoxicarbonilamino)etil)fenil)acético (**54g**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54a**)

El compuesto **54a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)encilcarbamato de *tert*-butilo (**19f**) (2,68 g, 7,58 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (3,98 g, 15,17 mmol), 2-(4-bromo-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**12k**) (2,014 g, 7,77 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (5,57 g, 15,17 mmol) en DCM (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0-20%] 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54a**) (3,77 g, 84 % de rendimiento) como un aceite. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,78 – 7,66 (m, 3H), 7,59 – 7,44 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,90 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54b**)

El compuesto **54b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 12 a partir de 2-(4-bromo-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54a**) (3,66 g, 6,16 mmol) en tolueno (10 mL) usando tributil(1-etoxivinil)estano (2,74 mL, 7,70 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,711 g, 0,616 mmol) y calentando a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-25%] 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54b**) (1,9 g, 55,3 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que solidificó upal dejarse en reposo en aire. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 3H), 7,67 – 7,55 (m, 3H), 7,54 – 7,44 (m, 3H), 7,39 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 580,1 (M+Na).

Paso-3: Preparación de (R)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((*tert*-butilsulfinil)imino)etil)fenil)acetato de etilo (**54c**)

El compuesto **54c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54b**) (700 mg, 1,255 mmol) en THF (15 mL) usando (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (304 mg, 2,51 mmol), tetraetoxititanio (859 mg, 3,77 mmol) y calentando a 65 °C durante 24 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 30%)] (R)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((*tert*-butilsulfinil)imino)etil)fenil)acetato de etilo (**54c**) (432mg, 52,1 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,77 – 7,66 (m, 3H), 7,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,96 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ES⁺): 683,1 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)fenil)acetato de etilo (**54d**)

El compuesto **54d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5 a partir de (R)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((*tert*-butilsulfinil)imino)etil)fenil)acetato de etilo (**54c**) (420 mg, 0,636 mmol) en THF (10 mL) usando borhidruro de sodio (120 mg, 3,18 mmol). Esto dio después del tratamiento posterior 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((R)-1,1-

dimetiletilsulfonamido)etil)fenil)acetato de etilo (**54d**) (410mg, 97 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 5,60 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,37 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,91 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,48 – 1,31 (m, 12H), 1,10 (s, 9H), 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ES⁺): 685,1 (M+Na).

Paso-5: Preparación de 2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54e**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((*R*)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)fenil)acetato de etilo (**54d**) (405mg, 0,611 mmol) en THF (10 mL) se agregó ácido clorhídrico (4 M en 1-4-dioxano, 0,306 mL, 1,222 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54e**) (320mg, 94 % de rendimiento) como un gel traslúcido. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,36 (s, 2H), 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 3H), 7,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,48 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 2H), 7,14 – 6,97 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,91 (p, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,51 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 10,8$ Hz, 9H), 0,99 – 0,91 (m, 3H). MS (ES⁺): 559,1 (M+1).

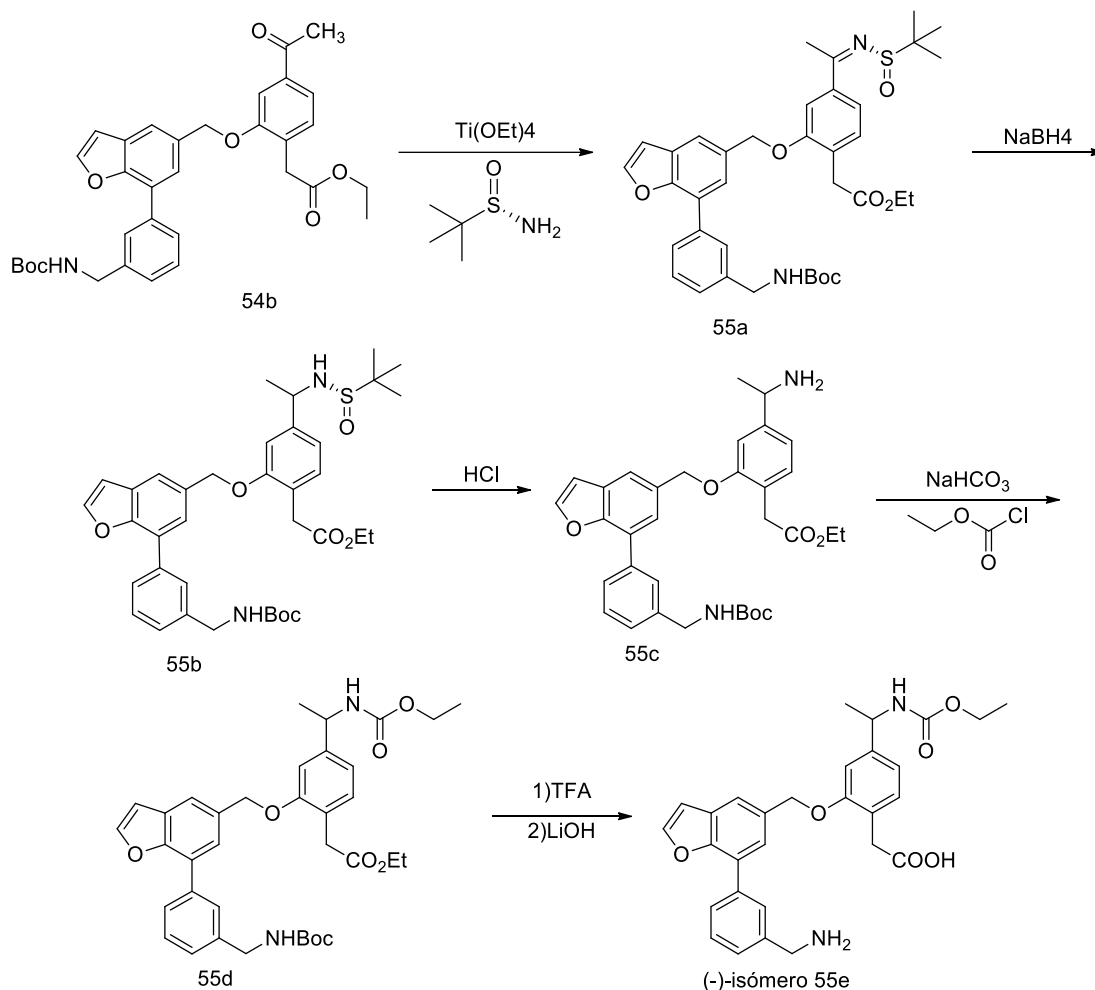
Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((etoxicarbonil)amino)etil)fenil)acetato de etilo (**54f**)

El compuesto **54f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 25 a partir de 2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54e**) (310mg, 0,555 mmol) en THF/ H_2O (1:1, 6 mL) usando NaHCO_3 (140 mg, 1,665 mmol), carbonocloridato de etilo (0,080 mL, 0,832 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 50%)] 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((etoxicarbonil)amino)etil)fenil)acetato de etilo (**54f**) (240mg, 68,6 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,73 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,05 – 3,86 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ES⁺): 653,1 (M+Na).

Paso-7: Preparación de ácido (+)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-

(etoxicarbonilamino)etil)fenil)acético (**54g**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((etoxicarbonil)amino)etil)fenil)acetato de etilo (**54f**) (120mg, 0,190 mmol) en DCM (1,5 mL) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,147 mL, 1,903 mmol) y durante 2h. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (1,5 mL), acetonitrilo (0,75 mL), se agregó hidróxido de litio monohidrato, (solución acuosa 1N, 0,761 mL, 0,761 mmol) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (30 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido (+)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-(etoxicarbonilamino)etil)fenil)acético (**54g**) (71mg, 74,3 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,22 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,47 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (dt, *J* = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,51 (m, 4H), 7,19 – 7,04 (m, 3H), 6,85 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,64 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,04 – 3,85 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 503,1 (M+1); (ES⁻): 501,1 (M-1); Análisis calculado para C₂₉H₃₀N₂O₆·HCl, 1,25H₂O: C, 62,03; H, 6,01; Cl, 6,31; N, 4,99; Encontrado: C, 62,13; H, 5,92; Cl, 6,16; N, 4,97. HPLC quiral: Columna AD-H 85/15 [(0,1% DEA en n-Heptano en DEA en etanol 0,1%)] 1,0 mL/min Detección UV 272 nm, 20 minutos de tiempo de corrida (Temp 40 °C): 86,20 % ee; Rotación óptica [α]_D = +28,571 (c = 0,105, MeOH).



Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((etoxicarbonil)amino)etil)fenil)acético (**55e**)

Paso-1: Preparación de (S)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((*tert*-butilsulfinil)imino)etil)fenil)acetato de etilo (**55a**)

El compuesto **55a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1 a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**54b**) (700 mg, 1,255 mmol) en THF (15 mL) usando (S)-2-metilpropan-2-sulfonamida (152 mg, 1,255 mmol), tetraetoxititanio (859 mg, 3,77 mmol) y calentando a 65 °C durante 24 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 30%)] (S)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((*tert*-butilsulfinil)imino)etil)fenil)acetato de etilo (**55a**) (396mg, 47,7 % de rendimiento) como un aceite amarillo espeso. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 3H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 7,33 (dd, $J = 17,2, 7,7$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,96 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,13

(s, 9H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ES⁺): 683,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinaido)etil)fenil)acetato de etilo (**55b**)

El compuesto **55b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5 a partir de (S)- 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((*tert*-butilsulfinaido)imino)etil)fenil)acetato de etilo (**55a**) (380mg, 0,575 mmol) en THF (10 mL) usando borhidruro de sodio (109 mg, 2,88 mmol). Esto dio después del tratamiento posterior 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((S)-1,1-

dimetiletilsulfinaido)etil)fenil)acetato de etilo (**55b**) (370mg, 97 % de rendimiento) como un aceite traslúcido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,80 – 7,64 (m, 3H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 7,33 (dd, $J = 17,2, 7,7$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,96 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ES⁺): 685,1 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55c**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinaido)etil)fenil)acetato de etilo (**55b**) (365 mg, 0,551 mmol) en THF (9 mL) se agregó ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 0,275 mL, 1,101 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55c**) (300mg, 98 % de rendimiento) como un gel traslúcido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,38 – 7,24 (m, 3H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,90 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 10,7$ Hz, 9H), 0,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ES⁺): 559,1 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((etoxicarbonil)amino)etil)fenil)acetato de etilo (**55d**)

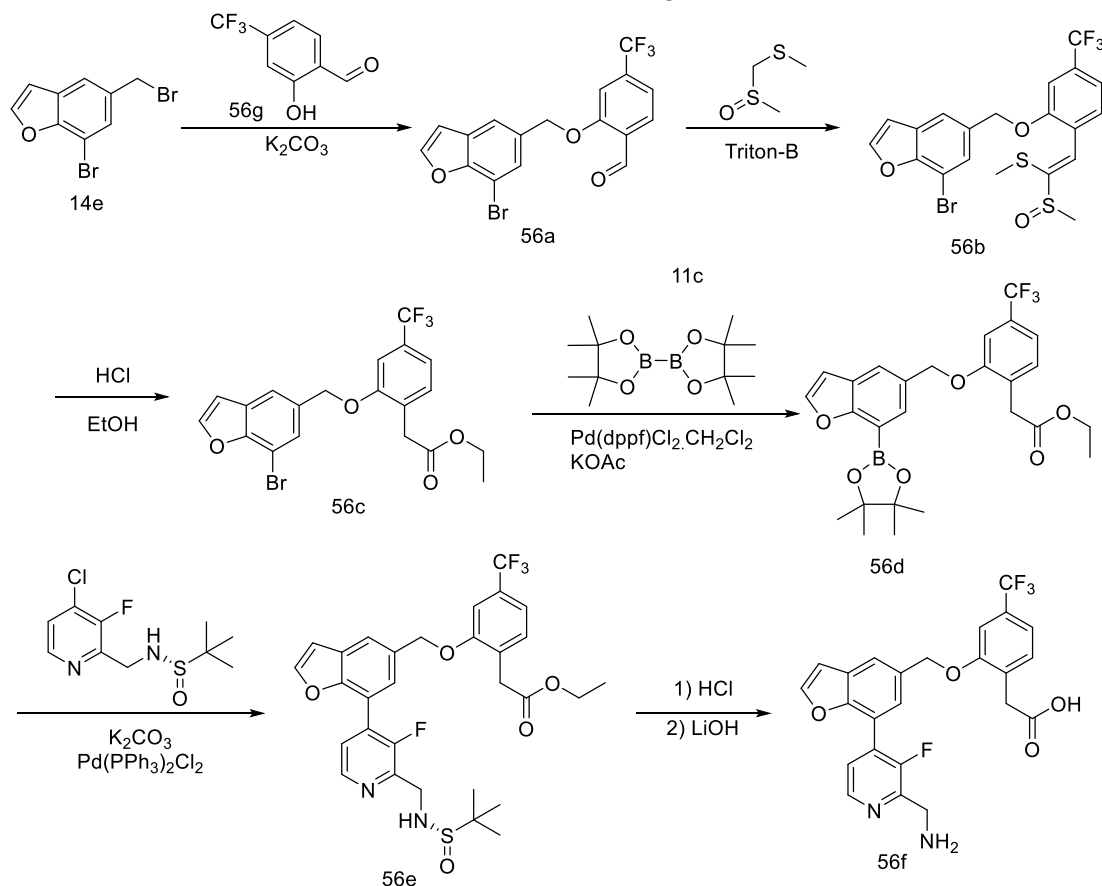
El compuesto **55d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema a partir de 2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**55c**) (300 mg, 0,537 mmol) en THF/H₂O (1:1, 6 mL) usando NaHCO₃ (135 mg, 1,611 mmol), carbonocloridato de etilo (0,077 mL, 0,805 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 1h. . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0 a 50%)] 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((etoxicarbonil)amino)etil)fenil)acetato

de etilo (**55d**) (251 mg, 74,1 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 3H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,14 – 3,96 (m, 2H), 3,91 – 3,84 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,22 – 1,15 (m, 3H), 0,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ES $^+$): 653,1 (M+Na).

Paso-5: Preparación de ácido (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((etoxicarbonil)amino)etil)fenil)acético (**55e**)

A una solución agitada de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((etoxicarbonil)amino)etil)fenil)acetato de etilo (**55d**) (120mg, 0,190 mmol) en DCM (1,5 mL) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,147 mL, 1,903 mmol) durante 2h. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (1,5 mL), acetonitrilo (0,75 mL), se agregó hidróxido de litio monohidrato, (solución acuosa 1N, 0,761 mL, 0,761 mmol) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (30 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido (-)-2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((etoxicarbonil)amino)etil)fenil)acético (**55e**) (49mg, 51,2 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (s, 2H, D_2O intercambiable), 8,12 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (dt, $J = 7,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 – 7,52 (m, 4H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,64 (p, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,03 – 3,82 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,32 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES $^+$): 503,1 (M+1); (ES $^-$): 501,1 (M-1); Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 62,03; H, 6,01; Cl, 6,31; N, 4,99; Encontrado: C, 62,06; H, 5,96; Cl, 6,35; N, 4,97. HPLC quiral: Columna AD-H 85/15 [(0,1% DEA en *n*-Heptano en DEA en etanol 0,1%)] 1,0 mL/min Detección UV 272 nm, 20 minutos de tiempo de corrida (Temp 40 °C) 79,33 % ee; Rotación óptica $[\alpha]_D = -28,8$ ($c = 0,125$, MeOH).

Esquema 56



Preparación de ácido 2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**56f**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído (**56a**)

- 5 El compuesto **56a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14 a partir de 7-bromo-5-(bromometil)benzofurano (**14e**) (2,95 g, 10,17 mmol) en DMF (10 mL) usando 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (**56g**) (1,934 g, 10,17 mmol), K₂CO₃ (4,22 g, 30,5 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior y recristalización con DCM/Hex 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído (**56a**) (3,35 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 – 7,85 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -61,72.

Paso-2: Preparación de 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofurano (**56b**)

- 15 El compuesto **56b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 59 a partir de 2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído (**56a**) (3,3 g, 8,27 mmol) en THF (30 mL) usando metil(metilsulfinilmetil)sulfano (1,347 mL, 13,23 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%) (1,879 mL, 4,13 mmol) y calentando a reflujo durante 12 h. Esto dio,

después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (SiO₂ (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0 a 40%) 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofurano (**56b**) (1,837 g, 44,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -60,77.

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56c**)

El compuesto **56c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 7-bromo-5-((2-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-5-(trifluorometil)fenoxi)metil)benzofurano (**56b**) (1,82 g, 3,60 mmol) en EtOH (45 mL) usando ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (1,801 mL, 7,20 mmol) y calentando a reflujo durante 15 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 40 g) eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%) 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56c**) (1,47 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,76.

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56d**)

El compuesto **56d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56c**) (1 g, 2,187 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (0,833 g, 3,28 mmol), acetato de potasio (0,644 g, 6,56 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,179 g, 0,219 mmol) en dioxano anhidro (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 90 °C durante la noche. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%]

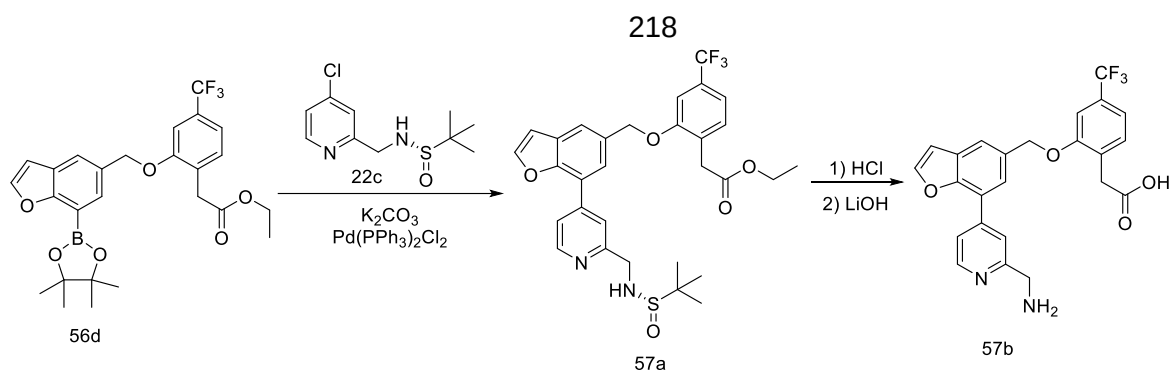
2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56d**) (960mg, 87 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,76.

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56e**)

El compuesto **56e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56d**) (240mg, 0,476 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**11c**) (126 mg, 0,476 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (50,1 mg, 0,071 mmol), una solución de K₂CO₃ (197 mg, 1,428 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56e**) (261mg, 90 % de rendimiento) como un aceite marrón. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,12 (s, 9H), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,75, -128,01. MS (ES⁺): 607,1 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**56f**)

A una solución de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56e**) (255mg, 0,420 mmol) en THF (6 mL) se agregó ácido clorhídrico (4M en 1-4-dioxano, 0,210 mL, 0,841 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío hasta secar. El residuo obtenido se disolvió en THF (4 mL), acetonitrilo (2 mL), se agregó hidróxido de litio monohidrato 1N (2,102 mL, 2,102 mmol) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**56f**) (96mg, 48,1 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,40 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H, D₂O intercambiable), 8,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,73, -128,41; MS (ES⁺): 475,0 (M+1), (ES⁻): 947,1 (2M-1); Análisis calculado para C₂₄H₁₈F₄N₂O₄·HCl·0,5H₂O: C, 55,45; H, 3,88; Cl, 6,82; N, 5,39; Encontrado: C, 55,27; H, 3,76; Cl, 7,06; N, 5,39.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**57b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**57a**)

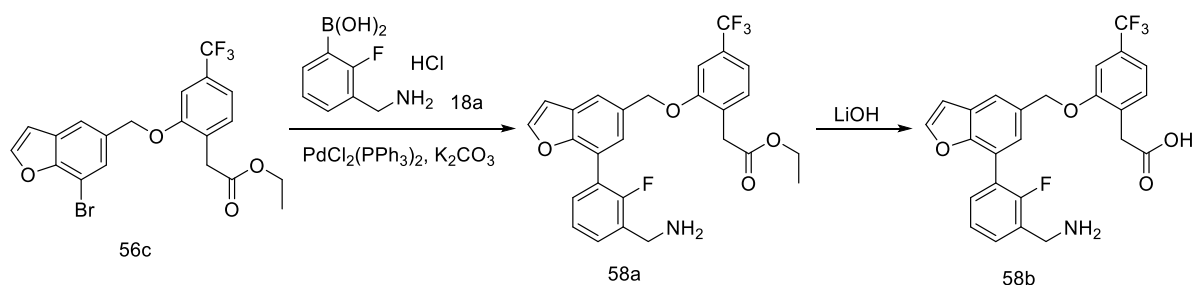
El compuesto **57a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56d**) (240 mg, 0,476 mmol) en dioxano (10 mL) usando (+)-N-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**22c**) (117 mg, 0,476 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (50,1 mg, 0,071 mmol), una solución de K₂CO₃ (197 mg, 1,428 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 100 °C durante 5 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-30%] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**57a**) (232mg, 83 % de rendimiento) como un aceite marrón. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,69 – 8,62 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,99 – 5,98 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,38 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,92 – 3,85 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,18 (s, 9H), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,74. MS (ES⁺): 589,1 (M+1).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**57b**)

El compuesto **57b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 56 a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**57a**) (220mg, 0,374 mmol) usando ácido clorhídrico (4.M en 1-4-dioxano) (0,187 mL, 0,747 mmol) para la hidrólisis del grupo protector sulfonamido e hidróxido de litio monohidrato 1N (1,869 mL, 1,869 mmol) para la hidrólisis de ester. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**57b**) (79mg, 46,3 % de rendimiento) como

sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,49 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,19 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 5,3$, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,71 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,73; MS (ES $^+$): 457,0 (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,6\text{HCl} \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 53,65; H, 4,33; Cl, 10,56; N, 5,21; Encontrado: C, 53,40; H, 4,09; Cl, 10,58; N, 5,19.

Esquema 58



10 Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**58b**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**58a**)

El compuesto **58a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**56c**) (235mg, 0,514 mmol) en dioxano (20 mL) usando clorhidrato de ácido (3-(aminometil)-2-fluorofenil)borónico (**18a**) (132 mg, 0,642 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$] (54,1 mg, 0,077 mmol), una solución de K_2CO_3 (213 mg, 1,542 mmol) en agua (4 mL) y calentando a 100 °C durante 4 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0 a 50%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**58a**) (114mg, 44,2 % de rendimiento) como un aceite traslúcido. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 1H), 7,46 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,91 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 0,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,74, -121,78; MS (ES $^+$): 502,0 (M+1).

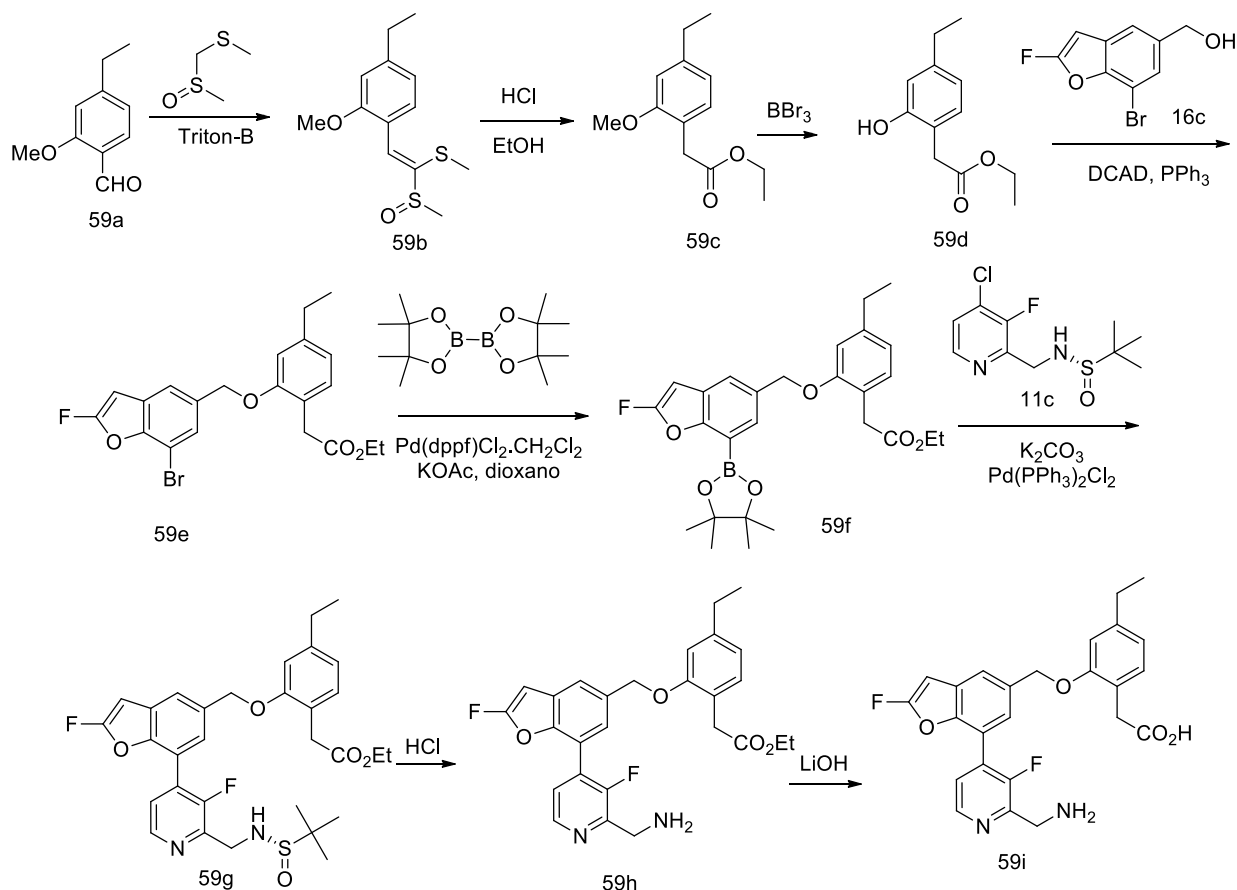
Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**58b**)

El compuesto **58b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (**58a**) (110mg, 0,219 mmol) en THF (1,3 mL), acetonitrilo (0,65 mL) usando una solución de

hidróxido de litio monohidrato 1 N (0,658 mL, 0,658 mmol) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(trifluorometil)fenil)acético (**58b**)

(87mg, 84 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,69 (tt, J = 8,8, 1,8 Hz, 2H), 7,58 – 7,34 (m, 4H), 7,34 – 7,22 (m, 1H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,68 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ -60,73, -118,39; MS (ES $^+$): 474,0 (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 56,88; H, 4,20; Cl, 6,72; N, 2,65; Encontrado: C, 57,14; H, 3,93; Cl, 6,96; N, 2,78.

Esquema 59



Preparación de ácido 2-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**59i**)

15 Paso-1: Preparación de (2-(4-etil-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil)(metil)sulfano (**59b**)

A una solución de a partir de 4-etil-2-metoxibenzaldehído (**59a**) (1,82 g, 11,08 mmol; CAS# 142224-35-9) en THF (20 mL) se agregó a temperatura ambiente metil(metilsulfinilmetil)sulfano (2,203 g, 17,73 mmol), Triton-B (solución metanólica 40%; 2,317 g, 5,54 mmol) y se calentó a 70°C durante

16 h. La solución negra resultante se enfrió a temperatura ambiente se diluyó con H₂O (30 mL) y EtOAc (30 mL). Después de 30-min de agitación, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con H₂O (30 mL), salmuera (30 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO₂ (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%) para dar 2-(4-etil-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil(metil)sulfano (**59b**) (2,66 g, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,64 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS (ES⁺): 271 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-etil-2-metoxifenil)acetato de etilo (**59c**)

A una solución de 2-(4-etil-2-metoxifenil)-1-(metilsulfinil)vinil(metil)sulfano (**59b**) (2,66 g, 9,84 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (12,30 mL, 49,2 mmol) y se calentó a 80 °C durante 16 h. La solución amarilla enfriada se evaporó para eliminar EtOH. El concentrado se diluyó con NaHCO₃ saturado (20 mL) y EtOAc (20 mL). Después de 30-min de agitación, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con H₂O (30 mL), salmuera (30 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (SiO₂ (24 g), eluyendo con 0-2% EtOAc en hexano) para dar 2-(4-etil-2-metoxifenil)acetato de etilo (**59c**) (1,61 g, 74 % de rendimiento) como un líquido incoloro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,22 - 1,13 (m, 6H); MS (ES⁺): 245 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(4-etil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**59d**)

El compuesto **59d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 19 a partir de 2-(4-etil-2-metoxifenil)acetato de etilo (**59c**) (1,61 g, 7,24 mmol) en diclorometano (15 mL) usando tribromuro de boro (14,49 mL, 14,49 mmol; solución en DCM 1M) y agitando a 0 °C durante 2 h. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexano 0-10%) el producto 2-(4-etil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**59d**) (472 mg, 2,266 mmol, 31% de rendimiento) como un aceite amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 1,15 (dt, J = 10,4, 7,3 Hz, 6H); MS (ES⁺): 209 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**59e**)

El compuesto **59e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**16c**) (555 mg, 2,266 mmol) en DCM (20 mL)

usando trifenilfosfina (892 mg, 3,40 mmol), 2-(4-etil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**59d**) (472 mg, 2,266 mmol) y una solución de (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD) (1248 mg, 3,40 mmol) en DCM (20 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice (24 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 a 5%) 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**59e**) (575 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -110,50; MS (ES⁺): 435/437 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(4-etil-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59f**)

El compuesto **59f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**59e**) (350 mg, 0,804 mmol) usando bis(pinacolato)diboro (306 mg, 1,206 mmol), acetato de potasio (237 mg, 2,412 mmol) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (66 mg, 0,080 mmol) en dioxano anhidro (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y calentando a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-5%] 2-(4-etil-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59f**) (326 mg, 84% de rendimiento) como un aceite opaco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,58 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,19 – 1,13 (m, 15H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -111,75; MS (ES⁺): 505,2 (M+Na).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfínamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**59g**)

El compuesto **59g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de 2-(4-etil-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**59f**) (185 mg, 0,384 mmol) en dioxano (4 mL) usando (+)-N-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfínamida (**11c**) (112 mg, 0,422 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (26,9 mg, 0,038 mmol), K₂CO₃ acuoso 3,3 M (0,349 mL, 1,151 mmol) y calentando a 100 °C durante 16 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con 0 a 3% metanol en DCM] 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfínamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**59g**) (173 mg, 77 % de rendimiento) como

un aceite anaranjado; MS (ES⁺): 585 (M+1).

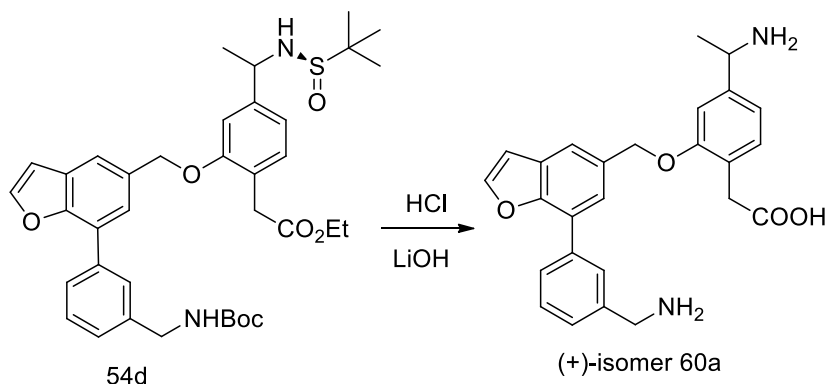
Paso-7: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**59h**)

A una solución de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**59g**) (173 mg, 0,296 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (0,222 mL, 0,888 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**59h**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso sin purificación adicional; MS (ES⁺): 481 (M+1).

Paso-8: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**59i**)

El compuesto **59i** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acetato de etilo (**59h**) (102 mg, 0,212 mmol) en THF (4 mL) usando LiOH acuoso 2,0 M (1,061 mL, 2,123 mmol) y calentando a 40 °C 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-4-etilfenil)acético (**59i**) (14 mg, 15 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido amarillo pálido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,15 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,64 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 3H, D₂O intercambiable), 7,84 (s, 1H), 7,80 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,58 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -111,22, -128,55; MS (ES⁺): 453 (M+1), (ES⁻): 451 (M-1).

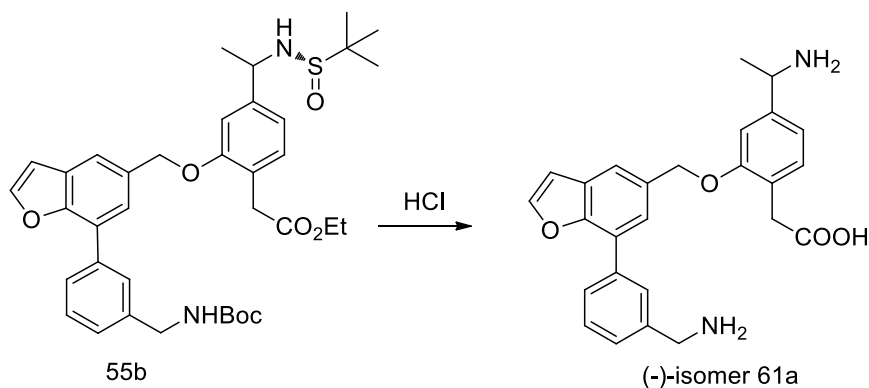
Esquema 60



Preparación de (+)-2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético ácido (**60a**)

A una solución de etilo 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)fenil)acetato de (**54d**) (350 mg, 0,528 mmol) en etanol (5 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (0,264 mL, 1,056 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó 2,0 M LiOH acuoso (1,254 mL, 2,508 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 3 M (1 mL) y se diluyó con EtOH (2 mL). La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [EZ-PREP, columna de C-18 (100 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% en H₂O y MeCN 0-100%] para dar ácido (+)-2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**60a**) sal de HCl (148 mg, 68,5 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 - 8,32 (m, 6H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dt, J = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H); MS (ES⁺): 431 (M+1), (ES⁻): 429 (M-1); Análisis calculado para C₂₆H₂₆N₂O₄·2HCl·2,25H₂O: C, 57,41; H, 6,02; Cl, 13,04; N, 5,15; Encontrado: C, 57,41; H, 5,84; Cl, 13,21; N, 5,31; Rotación óptica [α]_D = +5,455 (c = 0,11, MeOH).

Esquema 61

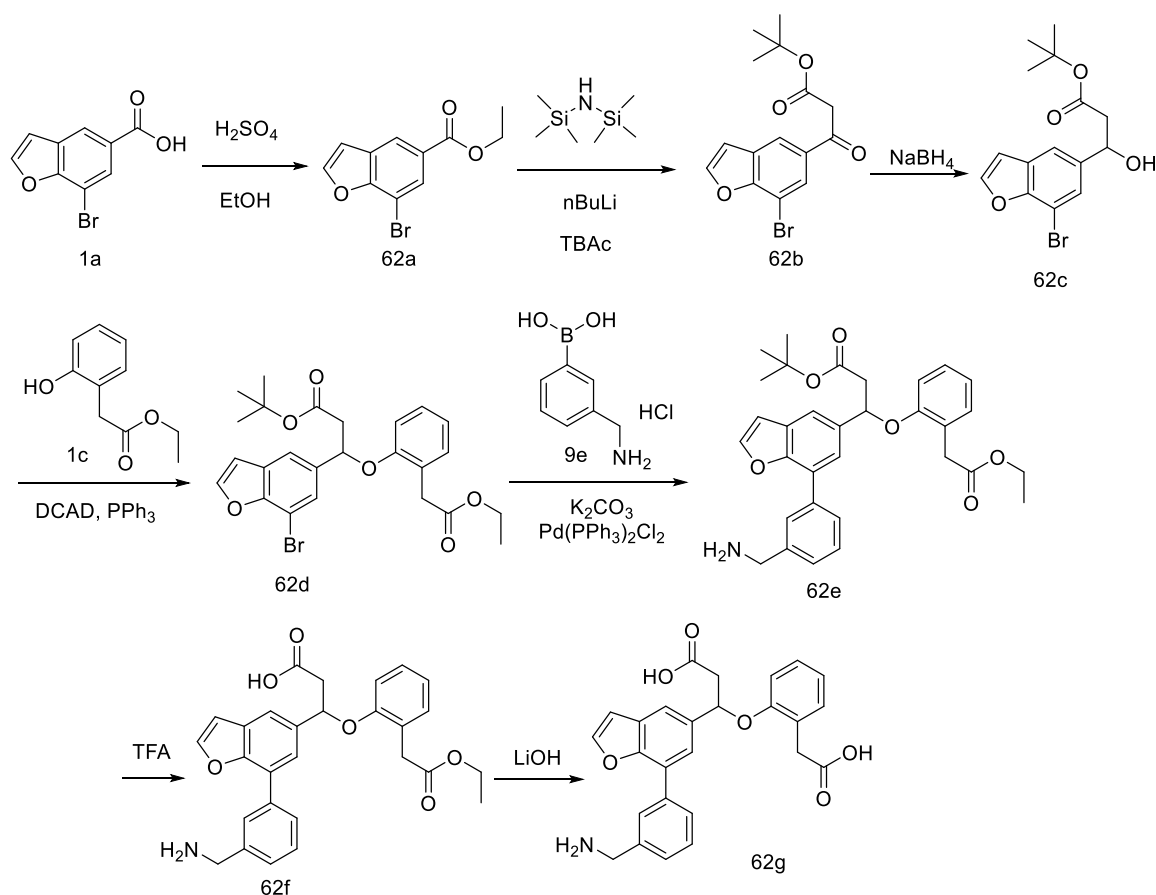


Preparación de (-)-2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético ácido (**61a**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)fenil)acetato de etilo (**55b**) (307 mg, 0,463 mmol) en etanol (5 mL) se agregó HCl 4 M en dioxano (0,232 mL, 0,926 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó LiOH acuoso 2,0 M (1,156 mL, 2,312 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 3 M (1 mL) y se diluyó con EtOH (2 mL). La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna en fase reversa [EZ-PREP, columna de C-18 (100 g), eluyendo con HCl acuoso 0,1% en H₂O y MeCN 0-100%] para dar (-)-2-(4-(1-aminoetil)-2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético ácido (**61a**) (199 mg, 100 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 6H, D_2O intercambiable), 8,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,95 (dt, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,65 – 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,43 – 4,27 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,51 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 431 (M+1), (ES⁻): 429 (M-1); Análisis calculado para $C_{26}H_{26}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 2,25H_2O$: C, 57,41; H, 6,02; Cl, 13,04; N, 5,15; Encontrado: C, 57,48; H, 5,90; Cl, 13,06; N, 5,14; Rotación óptica $[\alpha]_D = -1,6$ ($c = 0,125$, MeOH).

Esquema 62



10 Preparación de ácido 3-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-3-(2-(carboximetil)fenoxi)propanoico (62g)

Paso-1: Preparación de 7-bromobenzofuran-5-carboxilato de etilo (62a)

El compuesto 62a se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 51 a partir de ácido 7-bromobenzofuran-5-carboxílico (1a) (5 g, 20,74 mmol) en etanol (60 mL) usando H_2SO_4 (1,11 mL, 20,74 mmol) y calentando a $90^\circ C$ durante 5 h. Esto dio después del tratamiento posterior 7-bromobenzofuran-5-carboxilato de etilo (62a) (5 g, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz,

3H); MS (ES⁺): 268,90 & 270,90 (M+1).

Paso-2: Preparación de 3-(7-bromobenzofuran-5-il)-3-oxopropanoato de *tert*-butilo (**62b**)

A 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,87 mL, 8,92 mmol) a 0°C se agregó por goteo n-BuLi (3,57 mL, 8,92 mmol), se agitó a 0°C durante 10 min y se agregó mediante una jeringa a una solución de 7-bromobenzofuran-5-carboxilato de etilo (**62a**) (1 g, 3,72 mmol) y acetato de *tert*-butilo (0,552 mL, 4,09 mmol) en THF (20 mL) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó entre -10 °C y 0 °C durante 45 min, se volcó sobre agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, HCl 1 M, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexano 0-50%] para dar 3-(7-bromobenzofuran-5-il)-3-oxopropanoato de *tert*-butilo (**62b**) (1,1 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 1,38 (s, 9H); MS (ES⁺): 360,90 & 362,90 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 3-(7-bromobenzofuran-5-il)-3-hidroxipropanoato de *tert*-butilo (**62c**)

El compuesto **62c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5 a partir de 3-(7-bromobenzofuran-5-il)-3-oxopropanoato de *tert*-butilo (**62b**) (0,2 g, 0,59 mmol) en etanol (10 mL) usando borhidruro de sodio (0,03 g, 0,88 mmol). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash [gel de sílice (12 g), eluyendo con acetato de etilo en hexano 0-50%] 3-(7-bromobenzofuran-5-il)-3-hidroxipropanoato de *tert*-butilo (**62c**) (0,15 g, 75 % de rendimiento) como un aceite blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,07 - 4,91 (m, 1H), 3,17 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,33 (s, 9H); MS (ES⁺): 363,00 & 365,00 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 3-(7-bromobenzofuran-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)propanoato de *tert*-butilo (**62d**)

El compuesto **62d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1 a partir de 3-(7-bromobenzofuran-5-il)-3-hidroxipropanoato de *tert*-butilo (**62c**) (260 mg, 0,76 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (400 mg, 1,524 mmol) y 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (165 mg, 0,91 mmol), una solución de bis(4-clorobencil)azodicarboxilato (DCAD) (560 mg, 1,52 mmol) en DCM (5 mL). Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [(gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0-30%] 3-(7-bromobenzofuran-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)propanoato de *tert*-butilo (**62d**) (0,3 g, 78 % de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES⁺): 525,10 & 527,10 (M+Na); MS (ES⁻): 501,00 & 503,00 (M-1).

Paso-5: Preparación de 3-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)propanoato de *tert*-butilo (**62e**)

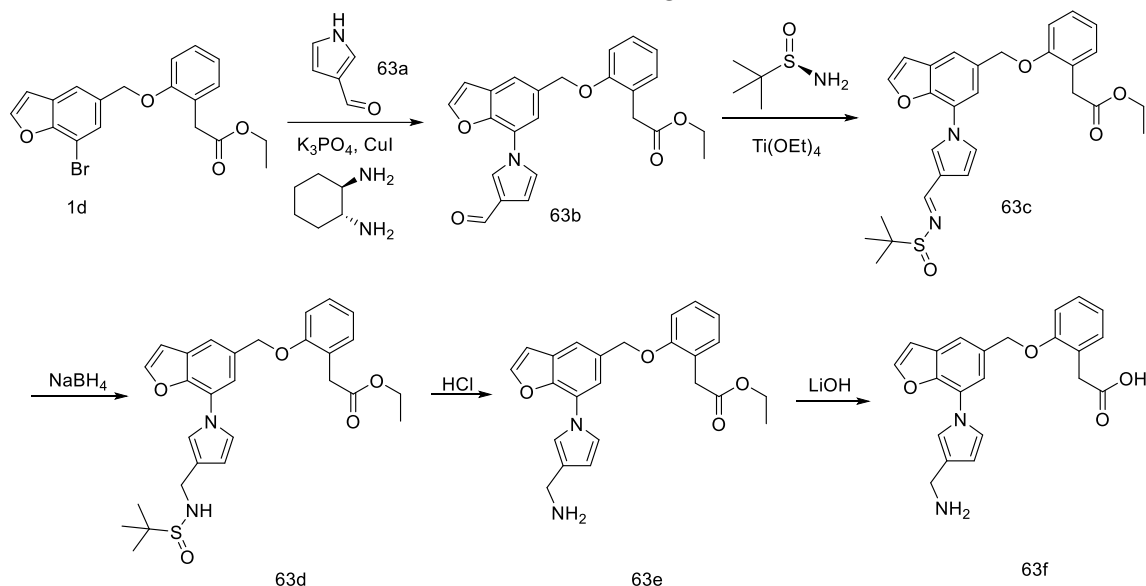
El compuesto **62e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1 a partir de *tert*-butilo 3-(7-bromobenzofuran-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)propanoato de (**62d**) (0,3 g, 0,60 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (0,22 g, 1,19 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0,06 g, 0,09 mmol), una
 5 solución de K₂CO₃ (0,25 g, 1,79 mmol) en agua (1 mL) y calentando a 90 °C durante 2 h en un baño de aceite. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 3-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)propanoato de *tert*-butilo (**62e**) (45 mg, 14 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES⁺): 530,30 (M+1);

10 Paso-6: Preparación de ácido 3-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)propanoico (**62f**)

A una solución de 3-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)propanoato de *tert*-butilo (**62e**) (45 mg, 0,09 mmol) en DCM (3 mL) se agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,13 mL, 1,70 mmol) y se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La mezcla
 15 de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] para dar ácido 3-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)propanoico (**62f**) (40,2 mg, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES⁺): 474,20 (M+1);

Paso-7: Preparación de ácido 3-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-3-(2-(carboximetil)fenoxi)propanoico (**62g**)
 20

El compuesto **62g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1 a partir de ácido 3-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-3-(2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)propanoico (**62f**) (40 mg, 0,08 mmol) en THF (4 mL), metanol (4 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (28,4 mg, 0,68 mmol) en agua (1 mL) y agitando durante 15 h a temperatura ambiente.
 25 Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18, eluyendo con HCl acuoso 0,1% y acetonitrilo 0-100%] ácido 3-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)-3-(2-(carboximetil)fenoxi)propanoico (**62g**) (5 mg, 13 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,29 (s, 2H, D₂O intercambiable), 8,26 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 – 7,94 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 – 7,47 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 6,87 – 6,75 (m, 2H), 5,95 – 5,68 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,70 – 3,49 (m, 2H), 2,98 – 2,81 (m, 2H); MS (ES⁺): 446,15 (M+1); MS (ES⁻): 444,10 (M-1).



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**63f**)
 Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(3-formil-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63b**)

5 A una solución agitada de 1H-pirrole-3-carbaldeído (**63a**) (0,212 g, 2,227 mmol) y 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1d**) (1,3 g, 3,34 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó K_3PO_4 (1,418 g, 6,68 mmol), ioduro de cobre(I) (0,424 g, 2,227 mmol), (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina (0,267 mL, 2,227 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 4 h en un dispositivo de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (30 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo
 10 obtenido se purificó usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0-50%] para dar 2-(2-((7-(3-formil-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63b**) (259 mg, 29% de rendimiento) como un aceite blanco; MS (ES⁺): 426,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63c**)

El compuesto **63c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-5 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-formil-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63b**) (259 mg, 0,642 mmol) en THF (5 mL) usando (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (156 mg, 1,284 mmol), tetraetoxititanio (0,269 mL, 1,284 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Esto dio,
 20 después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de en hexanos 0-20%] etilo 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63c**) (319 mg, 98% de rendimiento) como un jarabe marrón; MS (ES⁺): 507,2 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63d**)

El compuesto **63d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5, a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butilisulfinil)imino)metil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63c**) (402 mg, 0,794 mmol) en THF (10 mL) y agua (1 mL) usando borhidruro de sodio (90 mg, 2,381 mmol). Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (25 g), eluyendo con acetato de en hexanos 0-100%]
 5 etilo 2-(2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63d**) (55 mg, 14% de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES⁺): 531,2 (M+Na).

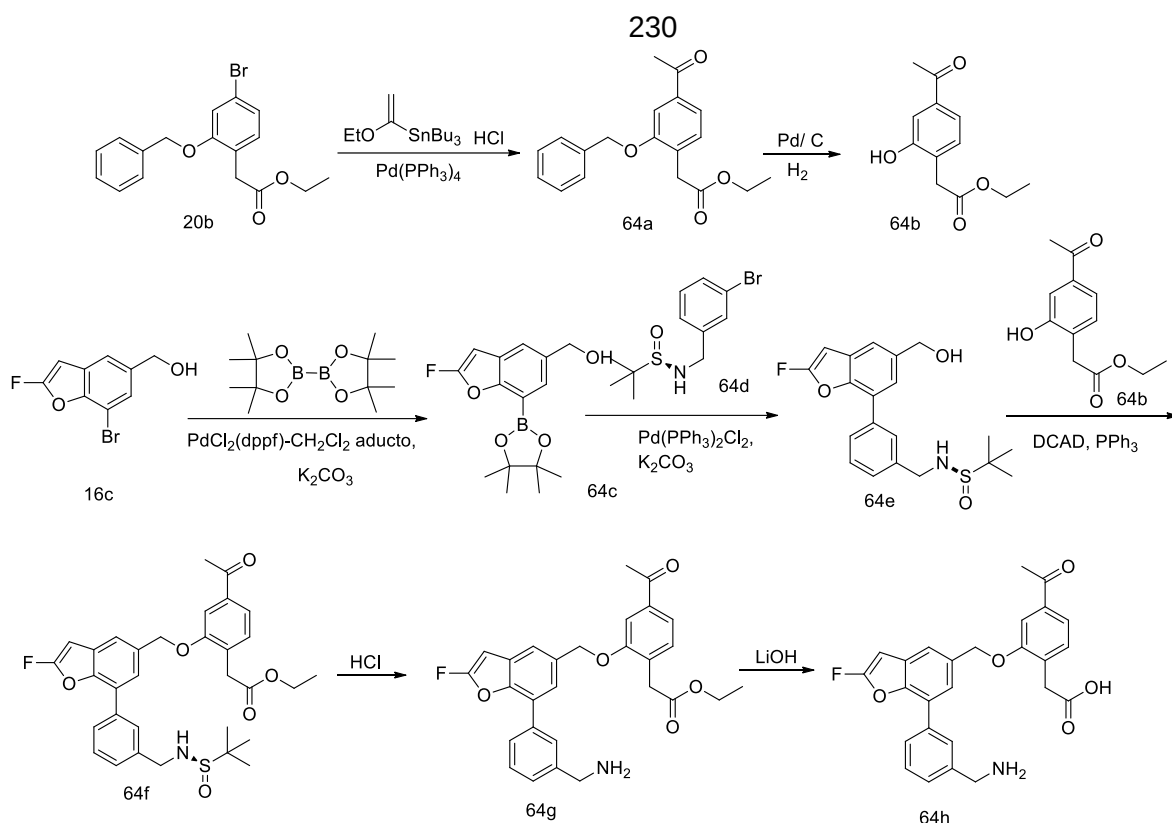
Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato
 10 de etilo (**63e**)

El compuesto **63e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63d**) (55 mg, 0,108mmol) en THF (1 mL) usando una solución de HCl 2M (0,162 mL, 0,324 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción
 15 se concentró hasta secar para dar 2-(2-((7-(3-(aminometil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63e**) (43 mg) y se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso; MS (ES⁺): 427,20 (M+Na).

Paso-5: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**63f**)

El compuesto **63f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**63e**) (43 mg, 0,106 mmol) en THF (50 mL), metanol (5 mL) y agua (5 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (10,18 mg, 0,425 mmol) y agitando durante 10 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía en columna en fase reversa
 25 [columna de C18 (40 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)-1H-pirrol-1-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**63f**) (3 mg, 8% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido marrón claro; ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,53 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,08 (s, 2H),
 30 3,67 (s, 2H); MS (ES⁺): 360,1 (M-NH₂).

Esquema 64



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**64h**)

Paso-1: Preparación de 2-(4-acetil-2-(benciloxi)fenil)acetato de etilo (**64a**)

- 5 El compuesto **64a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 12, a partir de 2-(2-(benciloxi)-4-bromofenil)acetato de etilo (**20b**) (12,5 g, 35,8 mmol) en tolueno (120 mL) usando tributil(1-etoxivinil)estano (15,94 mL, 44,7 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (4,14 g, 3,58 mmol) y calentando a 100 °C durante 16 h bajo nitrógeno. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (220 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-30%] 2-(4-acetil-2-(benciloxi)fenil)acetato de etilo (**64a**) (7,76 g, 69% de rendimiento) como un sólido blanco opaco; MS (ES⁺): 313,10 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**64b**)

- 15 El compuesto **64b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 20, a partir de 2-(4-acetil-2-(benciloxi)fenil)acetato de etilo (**64a**) (7,6 g, 24,33 mmol) en acetato de etilo (150 mL) usando Pd/C (2,071 g, 1,946 mmol) e hidrogenando usando un balón durante 4 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-35%] 2-(4-acetil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**64b**) (3,70 g, 68% de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,94 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de (2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**64c**)

El compuesto **64c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 1, a partir de (7-bromo-2-fluorobenzofuran-5-il)metanol (**16c**) (1,00 g, 4,08 mmol) en dioxano anhidro (30 mL) usando bis(pinacolato)diboro (1,554 g, 6,12 mmol), acetato de potasio (1,202 g, 12,24 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,333 g, 0,408 mmol) y calentando a 90 °C durante 18 h bajo una atmósfera de argón. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-35%] (2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**64c**) (1,16 g, 97 % de rendimiento); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,26 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,34 (s, 12H).

Paso-4: Preparación de N-(3-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**64e**)

El compuesto **64e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1, a partir de (2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**64c**) (1 g, 3,42 mmol) en dioxano (20 mL) usando (*R*)-N-(3-bromobencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**64d**) (0,994 g, 3,42 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,360 g, 0,514 mmol), K₂CO₃ (1,419 g, 10,27 mmol) en agua (2,5 mL) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos] N-(3-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**64e**) (598 mg, 46,5 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido ; MS (ES⁺): 376,10 (M+1).

Paso-5: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64f**)

El compuesto **64f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1, a partir de N-(3-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**64e**) (450 mg, 1,199 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (472 mg, 1,798 mmol), 2-(4-acetil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**64b**) (266 mg, 1,199 mmol) y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 660 mg, 1,798 mmol) en DCM (15 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 4 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos] 2-(4-acetil-2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64f**) (490 mg, 0,845 mmol, 70,5 % de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,47 (m, 5H), 7,42 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,36 –

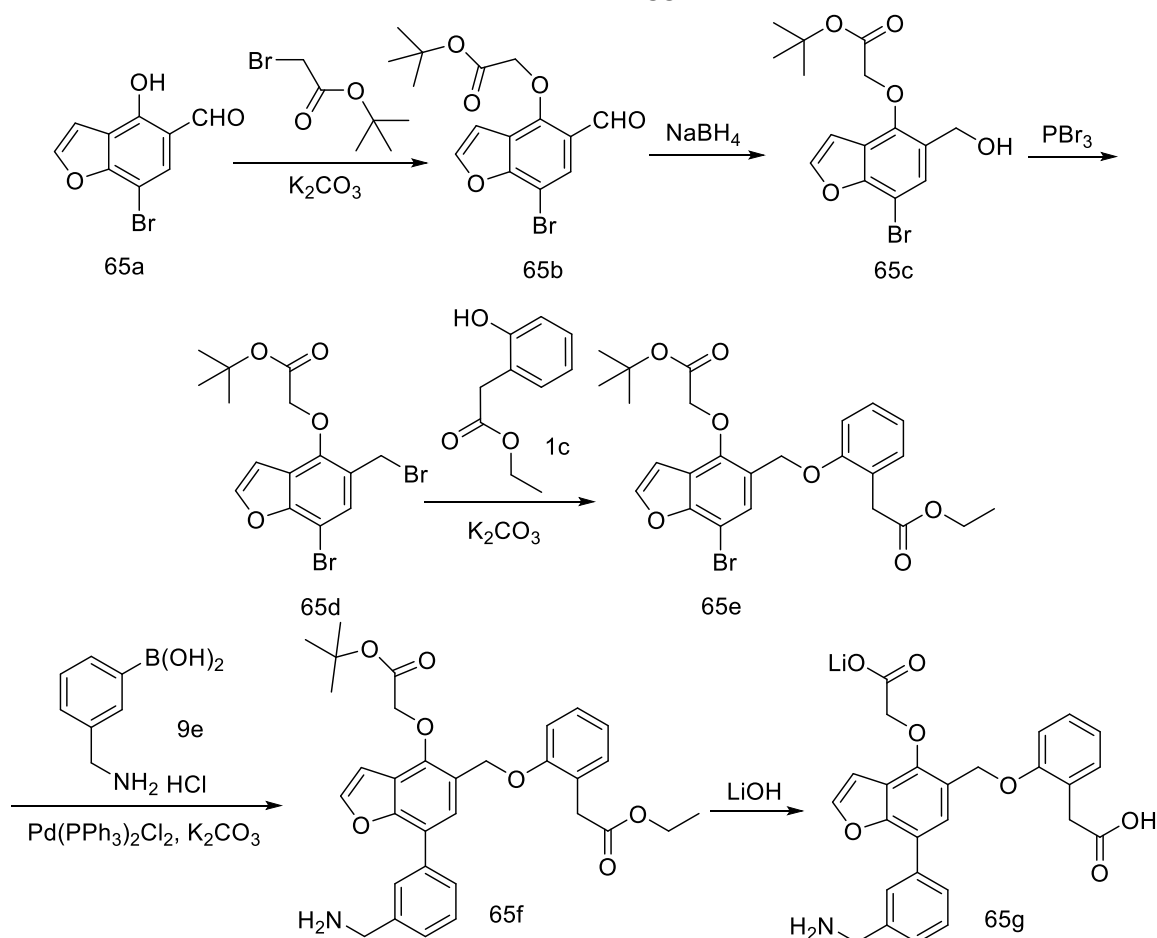
4,22 (m, 2H), 3,94 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 0,99 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 580,20 (M+1).

Paso-6: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64g**)

- 5 El compuesto **64g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 1, a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64f**) (470 mg, 0,811 mmol) en THF (35 mL) usando HCl acuoso 3M (0,811 mL, 2,432 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio después del tratamiento posterior 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64g**) y se usó sin tratamiento adicional para el siguiente paso; MS (ES⁺): 476,20 (M+1).

Paso-7: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**64h**)

- 15 El compuesto **64h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**64g**) (190 mg, 0,4 mmol) en THF (3 mL), acetonitrilo (1,5 mL) y agua (1 mL) usando hidróxido de litio monohidrato (28,7 mg, 1,2 mmol) y agitando durante 14 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-70%] ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)fenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**64h**) (58 mg, 32% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (s, 3H, D₂O intercambiable), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,86 (dt, $J = 7,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -111,49; MS (ES⁺): 448,1 (M+1); Análisis calculado para C₂₆H₂₂FNO₅·HCl·1,25H₂O: C, 61,66; H, 5,08; Cl, 7,00; N, 2,77; Encontrado: C, 61,82; H, 5,06; Cl, 6,74; N, 2,77.



Preparación de 2-((7-(3-(aminometil)fenil)-5-((2-(carboximetil)fenoxi)metil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de litio (**65g**)

Paso-1: Preparación de 2-((7-bromo-5-formilbenzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65b**)

- 5 El compuesto **65b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído (**65a**) (277 mg, 1,149 mmol; CAS # 2173203-52-4) en acetona (6 mL) usando 2-bromoacetato de *tert*-butilo (448 mg, 2,298 mmol), K_2CO_3 (476 mg, 3,45 mmol) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-100%] 2-((7-bromo-5-formilbenzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65b**) (377 mg, 92% de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,47 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).
- 10

Paso-2: Preparación de 2-((7-bromo-5-(hidroximetil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65c**)

- 15 El compuesto **65c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5, a partir de 2-((7-bromo-5-formilbenzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65b**) (375 mg, 1,056 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando borhidruro de sodio (80 mg, 2,11 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 20 min. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía

flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%] 2-((7-bromo-5-(hidroximetil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65c**) (321 mg, 85% de rendimiento) como un aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,20 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,65 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

5 Paso-3: Preparación de 2-((7-bromo-5-(bromometil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65d**)

A una solución de 2-((7-bromo-5-(hidroximetil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65c**) (319 mg, 0,893 mmol) en éter dietílico anhidro (8 mL) se agregó PBr_3 (0,101 mL, 1,072 mmol) por goteo a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 180 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (20 mL) y se detuvo cuidadosamente con agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-((7-bromo-5-(bromometil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65d**) (352 mg, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) mezcla de rotámetros δ 8,13 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,67 y 7,57 (s, 1H), 7,28 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,12 y 4,98 (2s, 1H), 4,91 (d, $J = 17,6$ Hz, 2H), 1,41 (2s, 9H).

10 Paso-4: Preparación de 2-((7-bromo-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65e**)

El compuesto **65e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 2-((7-bromo-5-(bromometil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65d**) (0,35 g, 0,833 mmol) en acetona (10 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (0,3 g, 1,666 mmol) y carbonato de potasio (461 mg, 3,33 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 48 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con acetato de etilo y hexanos 0-50%] 2-((7-bromo-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65e**) (206 mg, 48% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES⁺): 541,1 y 543,1 (M+Na).

25 Paso-5: Preparación de 2-((7-(3-(aminometil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65f**)

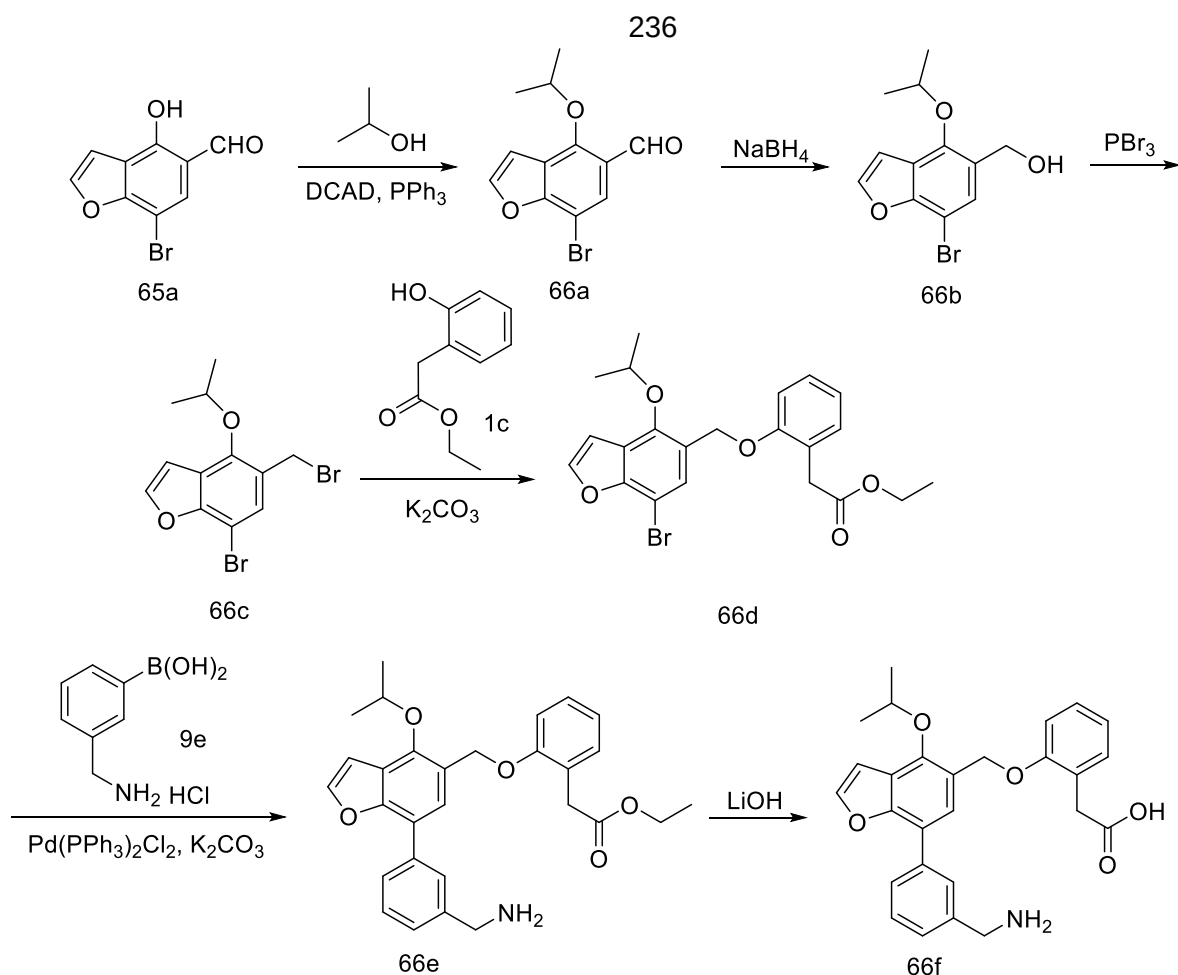
El compuesto **65f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25, a partir de 2-((7-bromo-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65e**) (203 mg, 0,391 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (110 mg, 0,586 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (41,2 mg, 0,059 mmol), una solución de K_2CO_3 (162 mg, 1,173 mmol) en agua (0,5 mL) y agitando a 100 °C durante 4,5 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-90%] 2-((7-(3-(aminometil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65f**) (134 mg, 63% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 3H),

7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,94 – 3,77 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES⁺): 546,3 (M+1).

Paso-6: Preparación de 2-((7-(3-(aminometil)fenil)-5-((2-(carboximetil)fenoxi)metil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de litio (**65g**)

- 5 El compuesto **65g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-((7-(3-(aminometil)fenil)-5-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)fenoxi)metil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de *tert*-butilo (**65f**) (131 mg, 0,240 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio (50,4 mg, 1,2 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna
- 10 en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua 0-100%] 2-((7-(3-(aminometil)fenil)-5-((2-(carboximetil)fenoxi)metil)benzofuran-4-il)oxi)acetato de litio (**65g**) (73 mg, 66% de rendimiento) como sal de litio en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (s, 1H), 8,04 – 7,89 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,38 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 – 7,12 (m, 2H), 7,12 – 6,88 (m, 3H), 6,76 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,41 (s, 2H); MS (ES⁺):
- 15 462,2 (M+1); (ES⁻): 460,1 (M-1); Análisis calculado para: C₂₆H₂₂LiNO₇·0,1 HCl· 2,25H₂O: C, 61,04; H, 5,24; N, 2,74; Cl, 0,69; Encontrado: C, 60,98; H, 4,98; N, 2,74; Cl, 0,64.

Esquema 66



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**66f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-4-isopropoxibenzofuran-5-carbaldehído (**66a**)

- 5 El compuesto **66a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1, a partir de 7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído (**65a**) (159 mg, 0,660 mmol) en DCM (6 mL) usando propan-2-ol (79 mg, 1,319 mmol), trifenilfosfina (346 mg, 1,319 mmol), una solución de (E)-diazon-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 484 mg, 1,319 mmol) en DCM (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de separar y purificar usando
- 10 cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0-50%] 7-bromo-4-isopropoxibenzofuran-5-carbaldehído (**66a**) (48 mg, 26% de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,33 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,05 – 4,78 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metanol (**66b**)

- 15 El compuesto **66b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5, a partir de 7-bromo-4-isopropoxibenzofuran-5-carbaldehído (**66a**) (318 mg, 1,123 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (3 mL) usando borhidruro de sodio (127 mg, 3,37 mmol) y agitando a temperatura

ambiente durante 30 min. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-70%] (7-bromo-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metanol (**66b**) (289 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,19 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,57 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,27 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

Paso-3: Preparación de 7-bromo-5-(bromometil)-4-isopropoxibenzofurano (**66c**)

El compuesto **66c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 65, a partir de (7-bromo-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metanol (**66b**) (198 mg, 0,694 mmol) en éter dietílico anhidro (8 mL) usando PBr_3 (0,068 mL, 0,724 mmol). Esto dio después del tratamiento posterior 7-bromo-5-(bromometil)-4-isopropoxibenzofurano (**66c**) (239 mg, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,88 (p, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 1,34 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**66d**)

El compuesto **66d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-5-(bromometil)-4-isopropoxibenzofurano (**66c**) (237 mg, 0,681 mmol) en acetona (10 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (245 mg, 1,362 mmol), carbonato de potasio (376 mg, 2,72 mmol) y agitando durante la noche a temperatura ambiente seguido por calentando a reflujo durante 2 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-50%] 2-(2-((7-bromo-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**66d**) (194 mg, 64% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,70 (p, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,00 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**66e**)

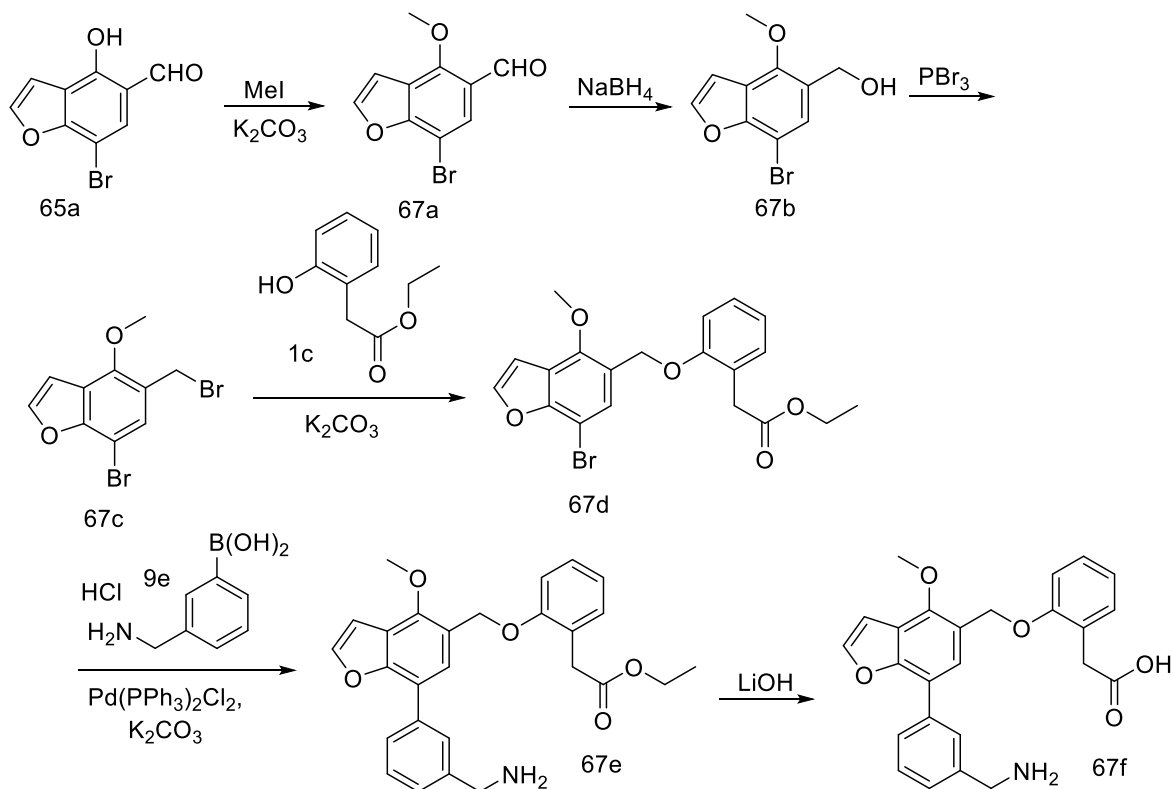
El compuesto **66e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25, a partir de 2-(2-((7-bromo-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**66d**) (95 mg, 0,212 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (48,1 mg, 0,319 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (22,36 mg, 0,032 mmol), una solución de K_2CO_3 (88 mg, 0,637 mmol) en agua (0,5 mL) y agitando a 100 °C durante 4,5 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**66e**) (91 mg, 90% de rendimiento) como un aceite oscuro; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44

(t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 6,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,70 (p, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 0,90 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**66f**)

El compuesto **66f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**66e**) (89 mg, 0,188 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio (27 mg, 0,643 mmol) en agua (1,5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-isopropoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**66f**) (52 mg, 62% de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (s, 1H), 8,11 - 7,97 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17 - 7,02 (m, 3H), 6,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); MS (ES+): 446,2 (M+1); (ES-): 444,1 (M-1); Análisis calculado para: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 70,65; H, 6,26; N, 3,05; Encontrado: C, 70,63; H, 6,45; N, 3,08.

Esquema 67



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**67f**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-4-metoxibenzofuran-5-carbaldehído (**67a**)

El compuesto **67a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído (**65a**) (249 mg, 1,033 mmol) en DMF (5 mL) usando ioduro de metilo (0,388 mL, 6,20 mmol), K_2CO_3 (428 mg, 3,10 mmol) y agitando a 60 °C durante 16 h. Esto dio después del tratamiento posterior 7-bromo-4-metoxibenzofuran-5-carbaldehído (**67a**) (260 mg, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo blancuzco; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,31 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,27 (s, 3H); MS (ES+): 255,0, 257,0 (M+H).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-4-metoxibenzofuran-5-il)metanol (**67b**)

El compuesto **67b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5, a partir de 7-bromo-4-metoxibenzofuran-5-carbaldehído (**67a**) (258 mg, 1,012 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando borhidruro de sodio (115 mg, 3,03 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-70%] (7-bromo-4-metoxibenzofuran-5-il)metanol (**67b**) (236 mg, 91% de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,17 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 7-bromo-5-(bromometil)-4-metoxibenzofurano (**67c**)

El compuesto **67c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 65, a partir de (7-bromo-4-metoxibenzofuran-5-il)metanol (**67b**) (232 mg, 0,902 mmol) en éter dietílico anhidro (8 mL) usando PBr_3 (0,102 mL, 1,083 mmol). Esto dio después del tratamiento posterior 7-bromo-5-(bromometil)-4-metoxibenzofurano (**67c**) (289 mg, 100 % de rendimiento) como cristales blancos; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,17 (s, 3H).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-metoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67d**)

El compuesto **67d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-5-(bromometil)-4-metoxibenzofurano (**67c**) (288 mg, 0,900 mmol) en acetona (10 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (324 mg, 1,800 mmol), carbonato de potasio (498 mg, 3,60 mmol) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con acetato de etilo y hexanos 0-50%] 2-(2-((7-bromo-4-metoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67d**) (271 mg, 72% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H),

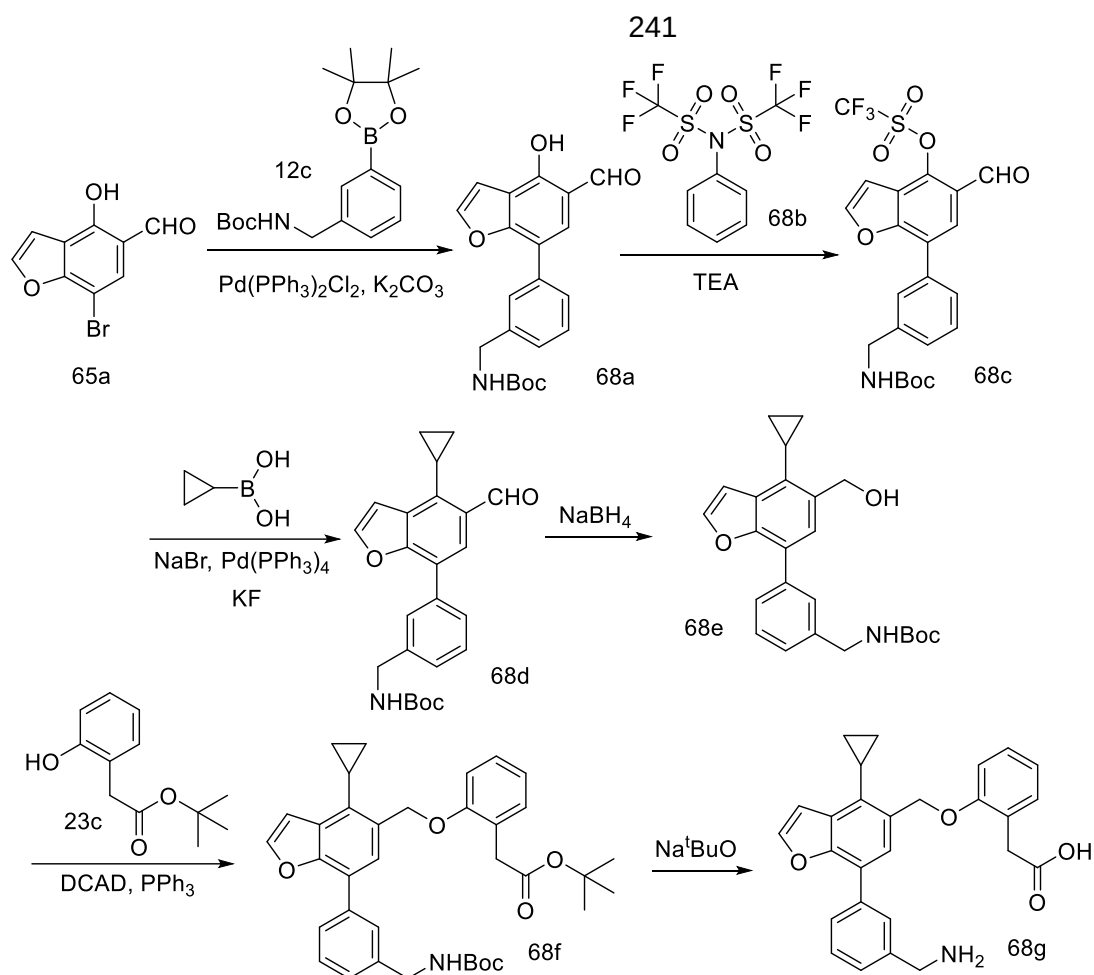
6,93 (td, $J = 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67e**)

- 5 El compuesto **67e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25, a partir de 2-(2-((7-bromo-4-metoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67d**) (135 mg, 0,322 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (91 mg, 0,483 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (33,9 mg, 0,048 mmol), una solución de K_2CO_3 (134 mg, 0,966 mmol) en agua (0,5 mL) y agitando a 100 °C durante 4 h. Esto dio, después de
10 separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67e**) (110 mg, 77% de rendimiento) como un aceite oscuro; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,08 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,14
15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,91 - 3,79 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 0,91 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES+): 466,2 (M+H).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**67f**)

- El compuesto **67f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1,
20 a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metoxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**67e**) (108 mg, 0,242 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio (40,7 mg, 0,970 mmol) en agua (1,5 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-metoxibenzofuran-
25 5-il)metoxi)fenil)acético (**67f**) (54 mg, 53% de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,21 - 8,14 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,39 (s, 2H); MS (ES+): 418,2 (M+1); (ES-): 416,1 (M-1); Análisis calculado para: $C_{25}H_{23}NO_5 \cdot 0,25 HCl \cdot 0,5 H_2O$: C, 68,94; H, 5,61; N, 3,22; Cl, 2,03; Encontrado: C, 69,09; H, 5,74; N, 3,28; Cl, 1,98.
30



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**68g**)

Paso-1: Preparación de 3-(5-formil-4-hidroxibenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**68a**)

5 El compuesto **68a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25, a partir de 7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído (**65a**) (1,86 g, 7,72 mmol) en dioxano (9 mL) usando 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**12c**) (3,60 g, 10,80 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,812 g, 1,157 mmol), una solución de K_2CO_3 (3,20 g, 23,15 mmol) en agua (1 mL) y agitando a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-70%] 3-(5-formil-4-hidroxibenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**68a**) (2,21 g, 6,02 mmol, 78% de rendimiento) como un aceite amarillo; MS (ES⁺): 390,1 (M+Na).

Paso-2: Preparación de trifluorometansulfonato de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-formilbenzofuran-4-ilo (**68c**)

15 A una solución de 3-(5-formil-4-hidroxibenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**68a**) (982 mg, 2,67 mmol) en DMF (15 mL) se agregó 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metansulfonamida (**68b**) (974 mg, 2,67 mmol; CAS # 37595-74-7), trietilamina

(0,745 mL, 5,35 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-60%] para obtener trifluorometansulfonato de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-formilbenzofuran-4-ilo (**68c**) (815 mg, 61% de rendimiento) como un aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 2H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 3-(4-ciclopropil-5-formilbenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**68d**)

A una mezcla de trifluorometansulfonato de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-formilbenzofuran-4-ilo (**68c**) (155 mg, 0,310 mmol), ácido ciclopropilborónico (32,0 mg, 0,372 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17,93 mg, 0,016 mmol), fluoruro de potasio (59,5 mg, 1,024 mmol) y bromuro de sodio (31,9 mg, 0,310 mmol) se agregó tolueno (6 mL) seguido por una gota de agua y la mezcla de reacción se agitó a 100 ° C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó usando [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-40%] para dar 3-(4-ciclopropil-5-formilbenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**68d**) (99 mg, 81% de rendimiento) como un aceite amarillo; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,79 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,50 (q, J = 7,7, 6,7 Hz, 2H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 4,23 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,28 - 1,19 (m, 2H), 0,93 - 0,81 (m, 2H).

Paso-4: Preparación de 3-(4-ciclopropil-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**68e**)

El compuesto **68e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5, a partir de 3-(4-ciclopropil-5-formilbenzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**68d**) (267 mg, 0,682 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (3 mL) usando borhidruro de sodio (77 mg, 2,046 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-70%] 3-(4-ciclopropil-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**68e**) (196 mg, 73% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,15 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,81 - 0,61 (m, 2H).

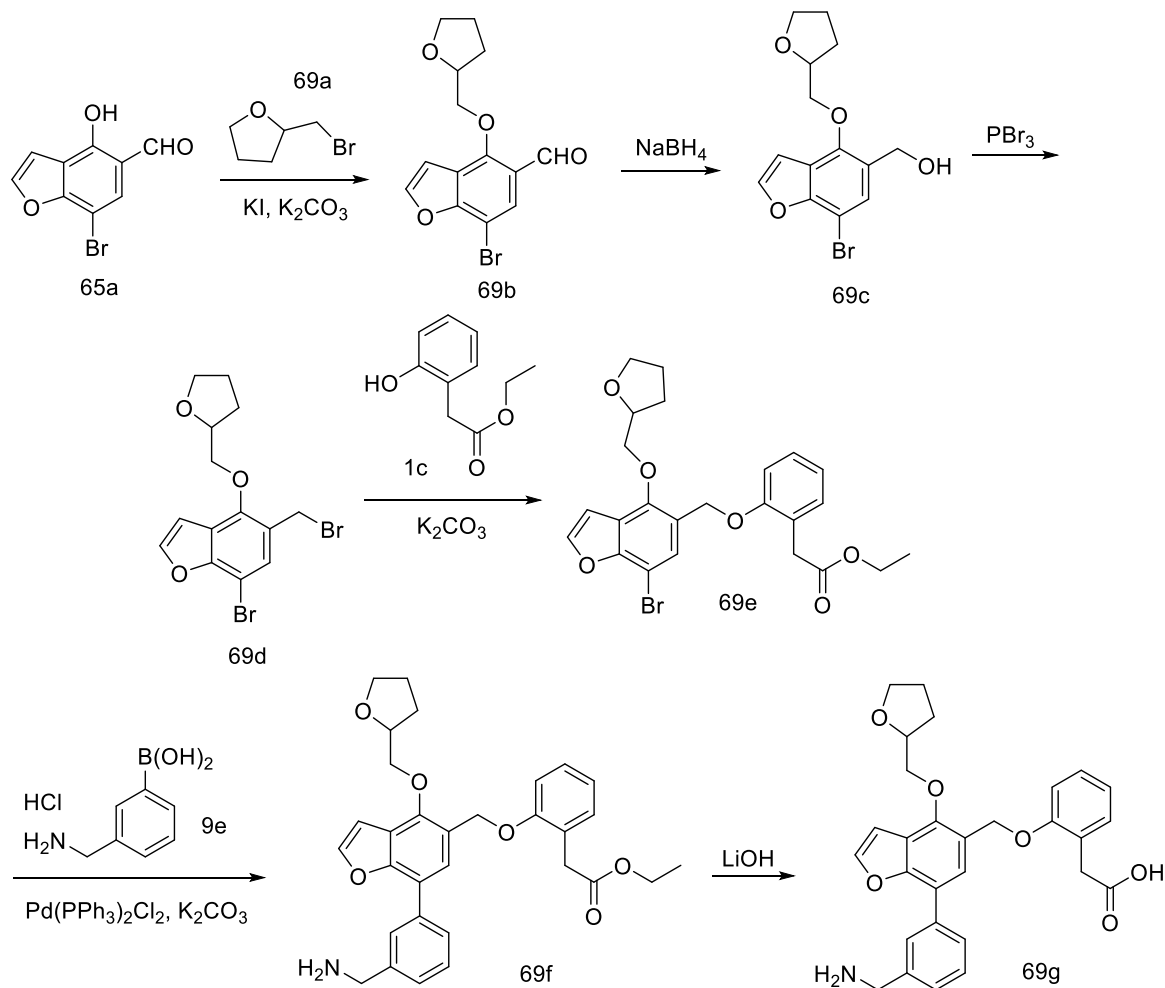
Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-4-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**68f**)

El compuesto **68f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1,

a partir de 3-(4-ciclopropil-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**68e**) (192 mg, 0,488 mmol) en DCM (6 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de *tert*-butilo (**23c**) (152 mg, 0,732 mmol), trifenilfosfina (192 mg, 0,732 mmol), una solución de (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 269 mg, 0,732 mmol) en DCM (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0-50%] 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-4-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**68f**) (178 mg, 63% de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,27 - 2,09 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,12 (s, 9H), 1,09 - 1,01 (m, 2H), 0,82 - 0,75 (m, 2H).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**68g**)

A una solución de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-4-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**68f**) (65 mg, 0,111 mmol) en THF (4 mL) se agregó *tert*-butóxido de sodio (121 mg, 1,259 mmol), agua (14mg, 0,777 mmol) y la mezcla se calentó a 67 °C durante 66 h. El solvente se eliminó al vacío, el residuo obtenido se disolvió en agua y se purificó usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua 0-100%] para dar ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-ciclopropilbenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**68g**) (26 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,19 - 1,04 (m, 2H), 0,85 - 0,64 (m, 2H); MS (ES⁺): 428,2 (M+1); (ES⁻): 426,2 (M-1).



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**69g**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**69b**)

- 5 El compuesto **69b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído (**65a**) (254 mg, 1,054 mmol) en DMF (6 mL) usando 2-(bromometil)tetrahidrofurano (**69a**) (522 mg, 3,16 mmol ; CAS# 1192-30-9), ioduro de potasio (175 mg, 1,054 mmol), K_2CO_3 (437 mg, 3,16 mmol) y agitando a 60 °C durante 40 h. Esto dio después del tratamiento posterior 7-bromo-4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**69b**) (317 mg, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo; MS (ES⁺): 325,0, 327,0 (M+1).
- 10

Paso-2: Preparación de (7-bromo-4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metanol (**69c**)

- El compuesto **69c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5, a partir de 7-bromo-4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**69b**) (317 mg, 0,975 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando borhidruro de sodio (111 mg, 2,92 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 10 min. Esto dio, después de separar y purificar usando
- 15

cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-90%] (7-bromo-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metanol (**69c**) (270 mg, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,16 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 2H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 1H).

Paso-3: Preparación de 7-bromo-5-(bromometil)-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofurano (**69d**)
El compuesto **69d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 65, a partir de (7-bromo-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metanol (**69c**) (268 mg, 0,819 mmol) en éter dietílico anhidro (8 mL) usando PBr_3 (0,093 mL, 0,983 mmol). Esto dio después del tratamiento posterior 7-bromo-5-(bromometil)-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofurano (**69d**) (320 mg) como un sólido incoloro que se usó sin tratamiento adicional para el siguiente paso.

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69e**)

El compuesto **69e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-5-(bromometil)-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofurano (**69d**) (320 mg, 0,820 mmol) en acetona (10 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (296 mg, 1,641 mmol), carbonato de potasio (454 mg, 3,28 mmol) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con acetato de etilo y hexanos 0-80%] 2-(2-((7-bromo-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69e**) (283 mg, 71% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 7,9, 6,8$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 3,99 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 - 3,63 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 1H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69f**)

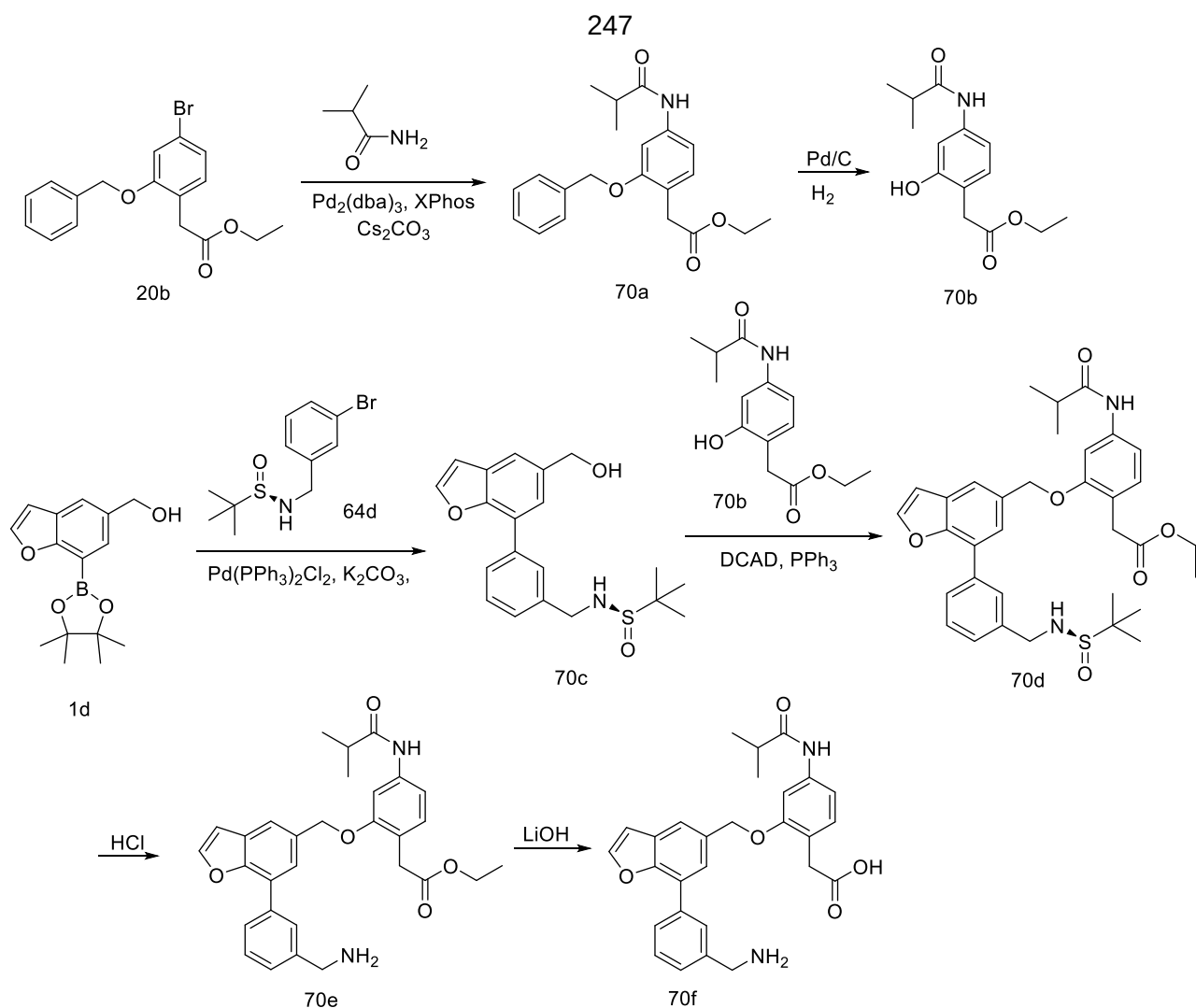
El compuesto **69f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25, a partir de 2-(2-((7-bromo-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69e**) (140 mg, 0,286 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (80 mg, 0,429 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (30,1 mg, 0,043 mmol), una solución de K_2CO_3 (119 mg, 0,858 mmol) en agua (0,5 mL) y agitando a 100 °C durante 4,5 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-70%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69f**) (123 mg, 83% de

rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES+): 516,2 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**69g**)

El compuesto **69g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**69f**) (123 mg, 0,239 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio (40,0 mg, 0,954 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**69g**) (61 mg, 52% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,15 – 7,99 (m, 2H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,43 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,15 – 7,00 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 5,42 - 5,26 (m, 2H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,90 – 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,49 - 3,27 (m, 2H), 2,15 – 1,65 (m, 4H); MS (ES+): 488,2 (M+1); (ES-): 486,2 (M-1); Análisis calculado para: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_5 \cdot 1,05\text{HCl} \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$: C, 64,31; H, 5,03; N, 2,88; Cl, 7,67; Encontrado: C, 64,24; H, 4,96; N, 2,97; Cl, 7,84.

Esquema 70



Preparación de ácido 2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isobutiramidofenil)acético (**70f**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-(benciloxi)-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70a**)

- 5 El compuesto **70a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-1 del esquema 19, a partir de 2-(2-(benciloxi)-4-bromofenil)acetato de etilo (**20b**) (1,5 g, 4,30 mmol) en tolueno (100 mL) usando isobutiramida (0,374 g, 4,30 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,197 g, 0,215 mmol), XPhos (0,205 g, 0,430 mmol), carbonato de cesio (1,399 g, 4,30 mmol) y calentando bajo nitrógeno a 90 °C durante 19 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna
- 10 [gel de sílice (40g), eluyendo con EtOAc en n-heptano 0-25%] 2-(2-(benciloxi)-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70a**) (519 mg, 34% de rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,83 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 5H), 7,10 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,99 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 1,13 – 1,06 (m, 9H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-hidroxi-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70b**)

- 15 El compuesto **70b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema

20, a partir de 2-(2-(benciloxi)-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70a**) (500 mg, 1,407 mmol) en acetato de etilo (40 mL) usando Pd/C (120 mg, 0,113 mmol) e hidrogenando usando un balón durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0-40%] 2-(2-
5 hidroxí-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70b**) (297 mg, 80% de rendimiento); MS (ES⁺): 266,10 (M+1).

Paso-3: Preparación de N-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**70c**)

El compuesto **70c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1
10 a partir de (7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**1d**) (4 g, 14,59 mmol) en dioxano (80 mL) usando (R)-N-(3-bromobencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**64d**) (4,23 g, 14,59 mmol), carbonato de potasio (6,05 g, 43,8 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,536 g, 2,189 mmol) y calentando a 100 °C durante 16 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (220 g), eluyendo
15 con EtOAc/MeOH en hexano 0-60%] N-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**70c**) (1,81 g, 35% de rendimiento) como un sólido gomoso blanco; MS (ES⁺): 380,10 (M+Na).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70d**)

El compuesto **70d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1
20 a partir de N-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**70c**) (364 mg, 1,018 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (400 mg, 1,527 mmol), 2-(2-hidroxí-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70b**) (270 mg, 1,018 mmol) y una solución de (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 561 mg, 1,527 mmol) en DCM (15 mL) y agitando a
25 temperatura ambiente durante 4 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos] seguida por [gel de sílice (40 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-5%] 2-(2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70d**) (259 mg, 42% de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES⁺): 605,30 (M+1).

30 Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70e**)

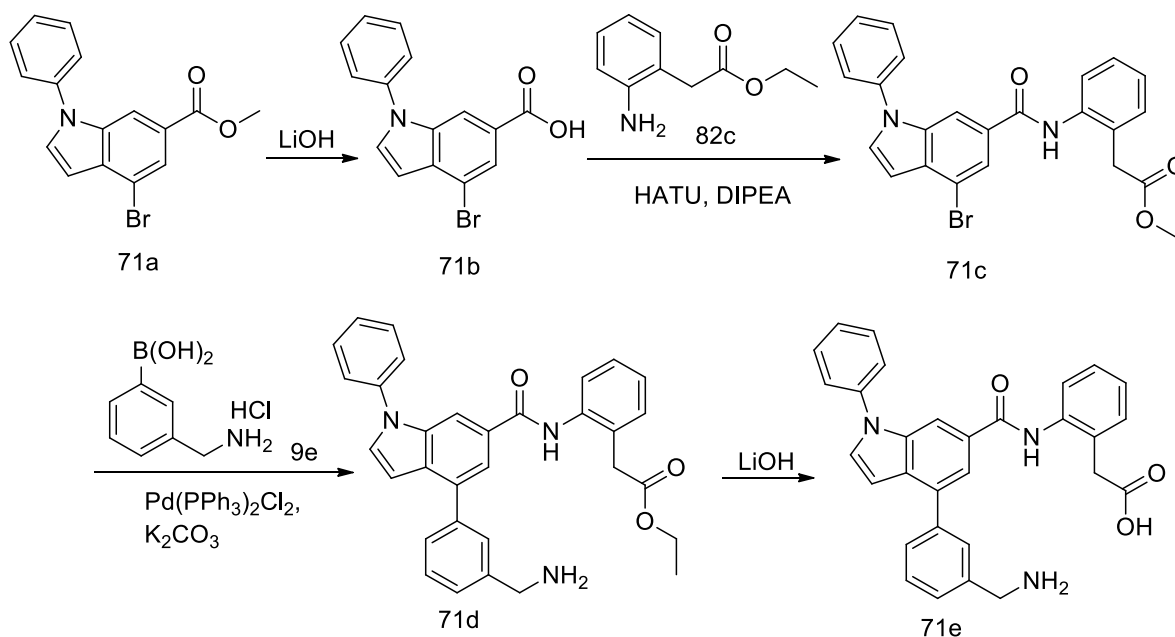
El compuesto **70e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70d**) (250 mg, 0,413 mmol) en THF (20 mL) usando HCl acuoso
35 3M (0,413 mL, 1,24 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio después del

tratamiento posterior 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70e**) y se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso; MS (ES⁺): 501,25 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isobutiramidofenil)acético (**70f**)

El compuesto **70f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isobutiramidofenil)acetato de etilo (**70e**) (207 mg, 0,413 mmol) en THF (5 mL), acetonitrilo (5 mL) y agua (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (106 mg, 2,478 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-isobutiramidofenil)acético (**70f**) (91 mg, 47% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,17 (s, 1H, D₂O intercambiable), 9,94 (s, 1H), 8,43 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,05 – 8,02 (m, 1H), 7,96 (dt, *J* = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 3H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,27 – 4,00 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS (ES⁺): 473,2 (M+1); (ES⁻): 471,2 (M-1); Análisis calculado para C₂₈H₂₈N₂O₅·HCl·1,5H₂O: C, 62,74; H, 6,02; Cl, 6,61; N, 5,23; Encontrado: C, 62,77; H, 6,07; Cl, 6,31; N, 5,17.

Esquema 71



Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**71e**)

Paso-1: Preparación de ácido 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico (**71b**)

El compuesto **71b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (**71a**) (1 g, 3,03 mmol; CAS # 2378274-35-0) en THF (10 mL), MeOH (10 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,435 g, 18,17 mmol) en agua (10 mL) y agitando durante 14 h a temperatura ambiente. Esto dio después del tratamiento posterior ácido 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico (**71b**) (922 mg, 96% de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES⁺): 316,0 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**71c**)

El compuesto **71c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 82, a partir de ácido 4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico (**71b**) (900 mg, 2,85 mmol) en DMF (25 mL) usando 2-(2-aminofenil)acetato de etilo (**82c**) (561 mg, 3,13 mmol), HATU (2165 mg, 5,69 mmol), DIPEA (2,479 mL, 14,23 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-25%] 2-(2-(4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**71c**) (820 mg, 60% de rendimiento) como una goma pegajosa marrón; MS (ES⁺): 477,10 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**71d**)

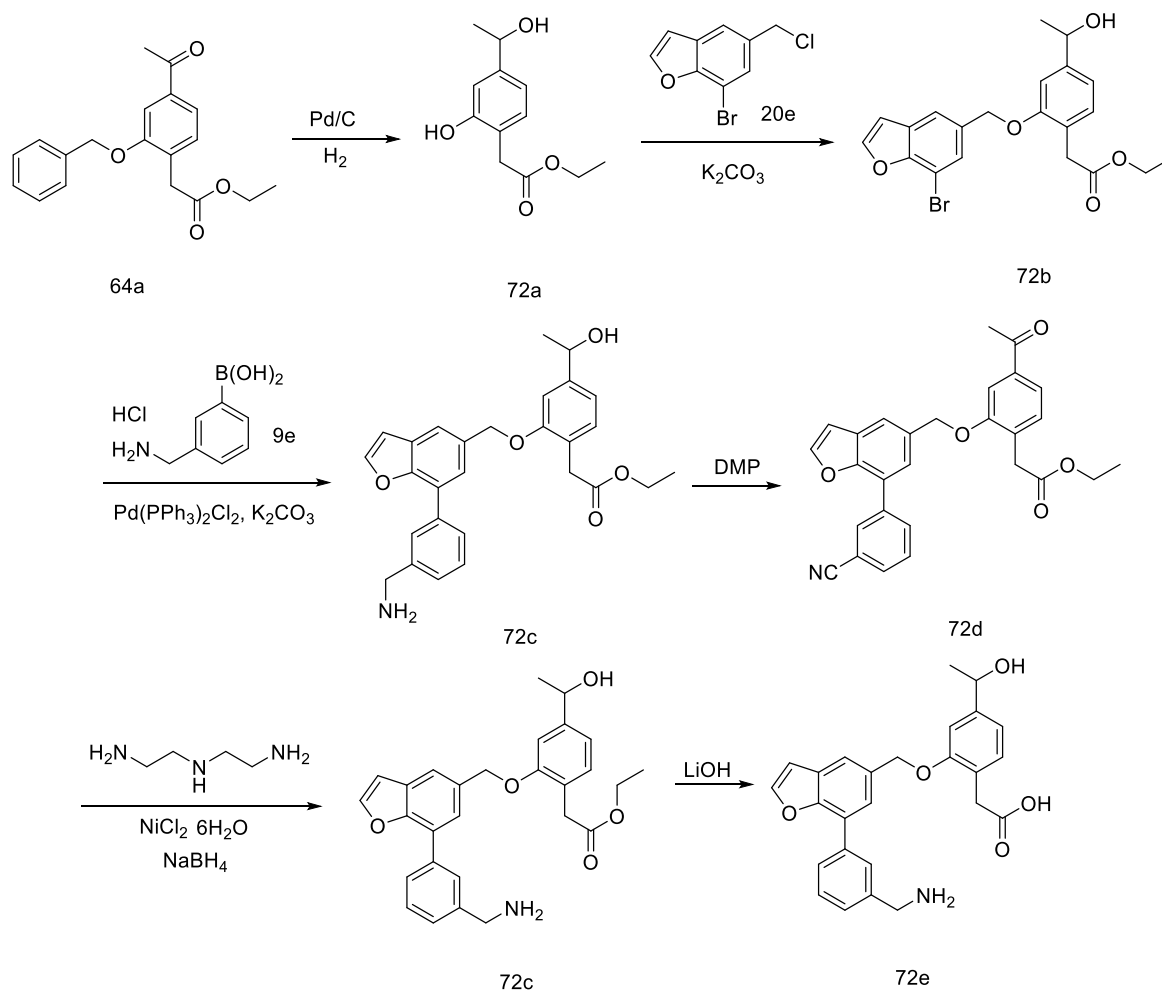
El compuesto **71d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1, a partir de 2-(2-(4-bromo-1-fenil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**71c**) (800 mg, 1,676 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (471 mg, 2,51 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (235 mg, 0,335 mmol), una solución de carbonato de potasio (695 mg, 5,03 mmol) en agua (1,8 mL) y agitando a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (80 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-10%] 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**71d**) (204 mg, 24% de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES⁺): 504,30 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**71e**)

El compuesto **71e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**71d**) (190 mg, 0,377 mmol) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (54,2 mg, 2,264 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-70%] ácido 2-(2-(4-(3-(aminometil)fenil)-1-fenil-1H-indol-6-carboxamido)fenil)acético (**71e**) (92 mg, 51%

de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,28 (s, 1H, D_2O intercambiable), 10,23 (s, 1H, D_2O intercambiable), 8,47 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,20 (s, 1H), 8,04 – 7,88 (m, 3H), 7,81 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 3H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,61 – 7,53 (m, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,39 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,67 (s, 2H); MS (ES $^+$): 476,2 (M+1); (ES $^-$): 474,2 (M-1).

Esquema 72



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acético (**72e**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-hidroxi-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72a**)

El compuesto **72a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 20, a partir de 2-(4-acetil-2-(benciloxi)fenil)acetato de etilo (**64a**) (4,3 g, 13,77 mmol) en acetato de etilo (100 mL) usando Pd/C (1,172 g, 1,101 mmol) e hidrogenando usando un balón durante 4 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-25%] 2-(2-hidroxi-

4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72a**) (2,05 g, 66% de rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,70 – 4,50 (m, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,27 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,21 – 1,12 (m, 3H); MS (ES $^+$): 247,05 (M+Na).

5 Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72b**)

El compuesto **72b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-5-(clorometil)benzofurano (**20e**) (2,189 g, 8,92 mmol) en DMF (50 mL) usando 2-(2-hidroxi-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72a**) (2,00 g, 8,92 mmol), K_2CO_3 (3,70 g, 26,8 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-20%] 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72b**) (1,95 g, 51% de rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 5,19 – 5,14 (m, 3H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,00 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES $^+$): 455,90 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72c**)

El compuesto **72c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-bromobenzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72b**) (1,85 g, 4,27 mmol) en dioxano (50 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (0,967 g, 6,40 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,450 g, 0,640 mmol), una solución de K_2CO_3 (1,770 g, 12,81 mmol) en agua (5 mL) y agitando a 100 °C durante 3 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (80 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-10%] seguida por [gel de sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-10%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72c**) (1,07 g, 55% de rendimiento) como un sólido blancuzco gomoso; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,85 – 7,82 (m, 1H), 7,76 – 7,67 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,70 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,91 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,32 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES $^+$): 460,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-cianofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**72d**)

El compuesto **72d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 25, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de

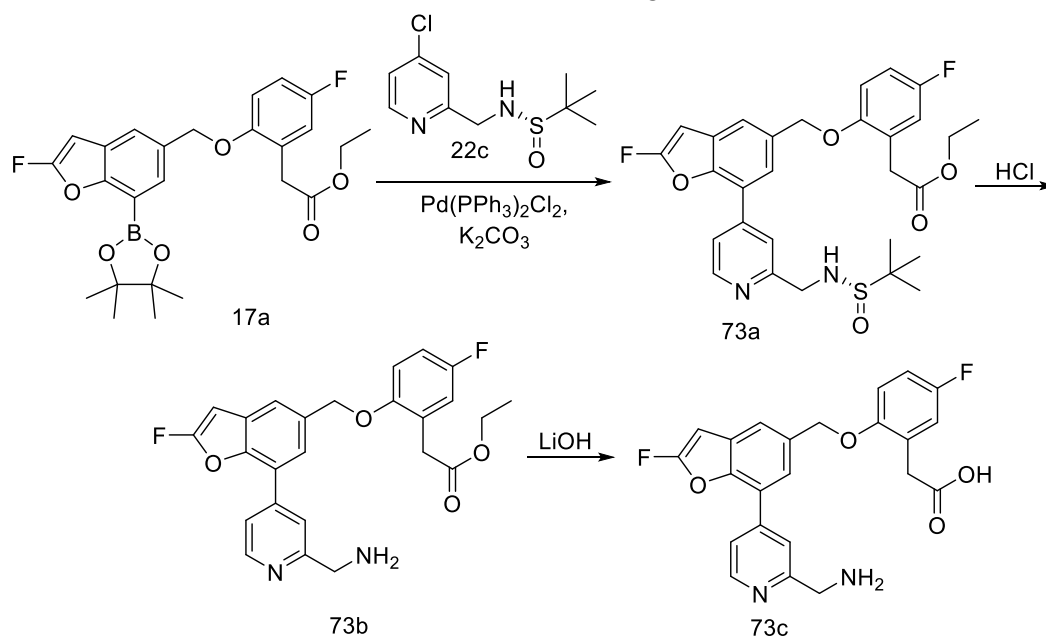
etilo (**72c**) (1,05 g, 2,285 mmol) en DCM (20 mL) usando periodinano Dess Martin (2,040 g, 4,57 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 20 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-50%] 2-(4-acetil-2-((7-(3-cianofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**72d**) (353 mg, 34% de rendimiento); MS (ES⁺): 476,15 (M+Na).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72c**)

El compuesto **72c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 26 a partir de de 2-(4-acetil-2-((7-(3-cianofenil)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**72d**) (320 mg, 0,706 mmol) en metanol (25 mL) usando cloruro de níquel(II) hexahidrato (41,9 mg, 0,176 mmol), borhidruro de sodio (160 mg, 4,23 mmol) y N1-(2-aminoetil)etan-1,2-diamina (0,152 mL, 1,411 mmol) para detener. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g) eluyendo con MeOH en DCM 0-10%]] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72c**) (109 mg, 34% de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,86 – 7,82 (m, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,90 – 6,85 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 460,20 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acético (**72e**)

El compuesto **72e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acetato de etilo (**72c**) (95 mg, 0,207 mmol) en THF (5 mL) y metanol (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (53,1 mg, 1,240 mmol) en agua (5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-70%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)metoxi)-4-(1-hidroxietil)fenil)acético (**72e**) (25 mg, 28% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,42 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,94 (dt, *J* = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,18 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, D₂O intercambiable), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); MS (ES⁺): 432,2 (M+1).



Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**73c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**73a**)

El compuesto **73a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1, a partir de 2-(5-fluoro-2-((2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**17a**) (300 mg, 0,635 mmol) en dioxano (12 mL) usando (+)-*N*-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**22c**) (188 mg, 0,762 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (66,9 mg, 0,095 mmol), K_2CO_3 (263 mg, 1,906 mmol) en agua (1,5 mL) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-5%] (S)- 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**73a**) (84 mg, 24% de rendimiento); MS (ES⁺): 557,20 (M+1).

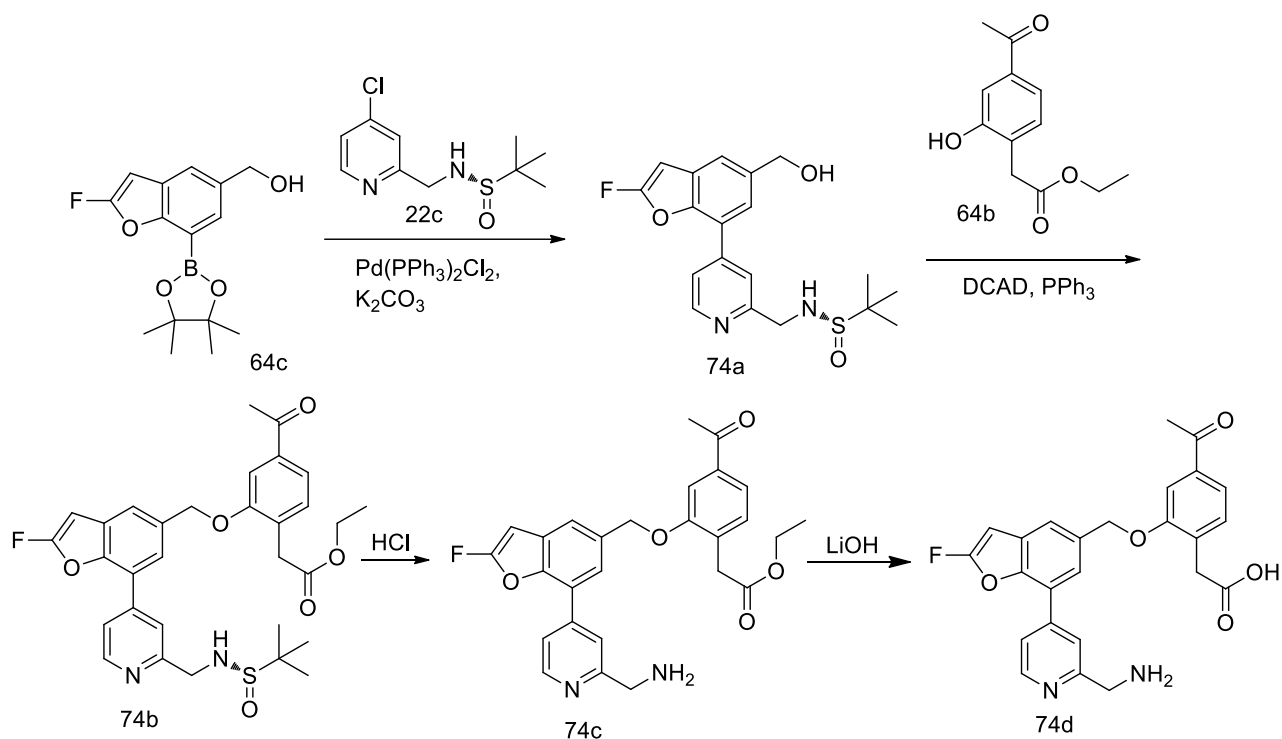
Paso-2: Preparación de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**73b**)

El compuesto **73b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfonamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**73a**) (75 mg, 0,135 mmol) en THF (10 mL) usando HCl acuoso 3M (0,135 mL, 0,404 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-25%] 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**73b**) (33 mg, 54% de rendimiento); MS (ES⁺): 453,10 (M+1).

Paso-3: Preparación de ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**73c**)

El compuesto **73c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acetato de etilo (**73b**) (30 mg, 0,066 mmol) en THF (1 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (4,76 mg, 0,199 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-70%] ácido 2-(2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)-5-fluorofenil)acético (**73c**) (22 mg, 78% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 4H, D_2O intercambiable), 7,98 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 2H), 6,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,37 – 4,26 (m, 2H), 3,62 (s, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111,11, -123,97; MS (ES $^+$): 425,15 (M+1).

Esquema 74



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**74d**)

Paso-1: Preparación de N-((4-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**74a**)

El compuesto **74a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema

1, a partir de (2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**64c**) (500 mg, 1,712 mmol) en dioxano (15 mL) usando (+)-*N*-((4-cloropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**22c**) (422 mg, 1,712 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (180 mg, 0,257 mmol), K₂CO₃ (710 mg, 5,14 mmol) en agua (2 mL) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-5%] *N*-((4-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**74a**) (405 mg, 63% de rendimiento) como un sólido marrón claro; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,97 – 7,95 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,01 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 5,36 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,46 – 4,23 (m, 2H), 1,19 (s, 9H); MS (ES⁺): 377,10 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74b**)

El compuesto **74b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1, a partir de *N*-((4-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**74a**) (380 mg, 1,009 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (397 mg, 1,514 mmol), 2-(4-acetil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**64b**) (224 mg, 1,009 mmol), una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 556 mg, 1,514 mmol) en DCM (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-5%] 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74b**) (489 mg, 83% de rendimiento) como un sólido pegajoso blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 – 7,69 (m, 3H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,99 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,50 – 4,24 (m, 2H), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,18 (s, 9H), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 581,20 (M+1).

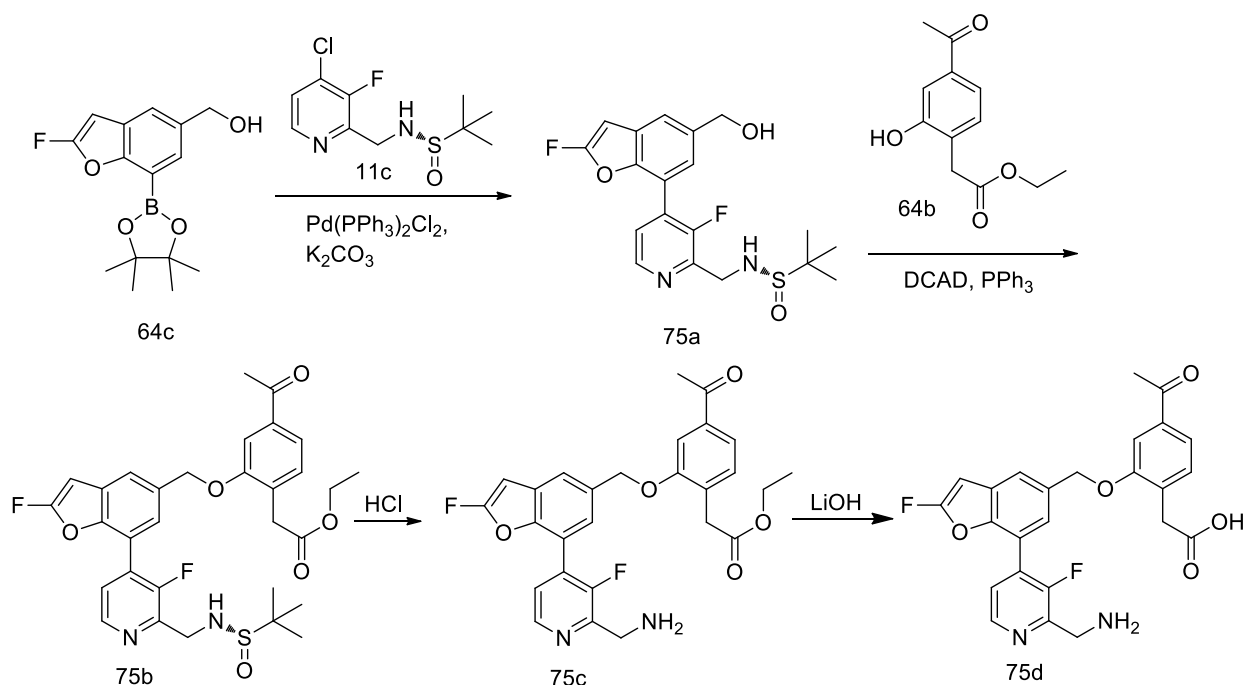
Paso-3: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74c**)

El compuesto **74c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 1, a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74b**) (460 mg, 0,792 mmol) en THF (35 mL) usando HCl acuoso 3M (0,792 mL, 2,377 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74c**) que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso; MS (ES⁺): 477,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**74d**)

El compuesto **74d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**74c**) (del paso-3 precedente, 0,792 mmol) en THF (6 mL) y acetonitrilo (3 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (56,9 mg, 2,376 mmol) en agua (3 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-70%] ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)piridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**74d**) (109 mg, 31% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 3H, D_2O intercambiable), 8,00 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,38 – 4,22 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111,09; MS (ES $^+$): 449,2 (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot 1,5\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: C, 54,78; H, 5,06; N, 5,11; Cl, 9,70; Encontrado: C, 54,51; H, 4,80; N, 5,11; Cl, 9,86.

Esquema 75



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**75d**)

Paso-1: Preparación de N-((3-fluoro-4-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**75a**)

El compuesto **75a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1, a partir de (2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**64c**) (500 mg, 1,712 mmol) en dioxano (15 mL) usando (+)-*N*-((4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**11c**) (453 mg, 1,712 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (180 mg, 0,257 mmol), K₂CO₃ (710 mg, 5,14 mmol) en agua (2 mL) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-5%] *N*-((3-fluoro-4-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**75a**) (366 mg, 54% de rendimiento); MS (ES⁺): 395,10 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75b**)

El compuesto **75b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1, a partir de *N*-((3-fluoro-4-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)piridin-2-il)metil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**75a**) (330 mg, 0,837 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (329 mg, 1,255 mmol), 2-(4-acetil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**64b**) (186 mg, 0,837 mmol), una solución de (E)-diazén-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 461 mg, 1,255 mmol) en DCM (20 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos 0-50%] 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75b**) (236 mg, 47% de rendimiento) como un aceite traslúcido; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,81 – 7,79 (m, 1H), 7,66 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,63 – 7,53 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,45 – 4,37 (m, 2H), 3,92 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,98 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 599,20 (M+1).

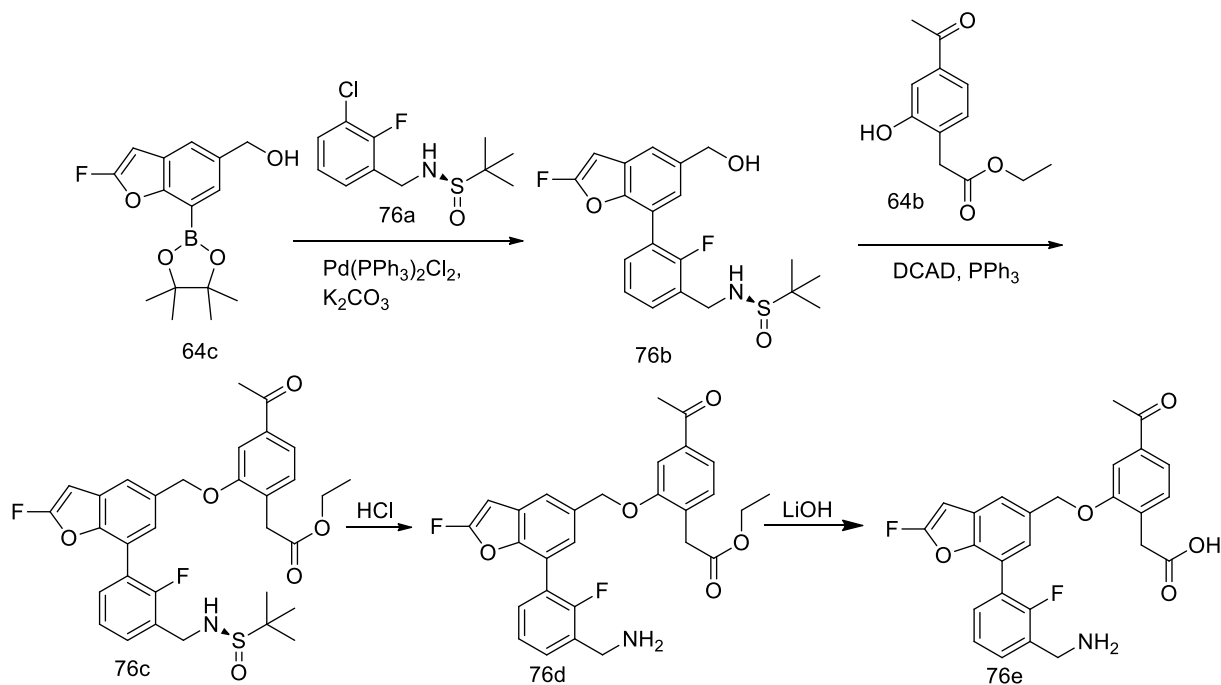
Paso-3: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75c**)

El compuesto **75c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 1, a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(2-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75b**) (220 mg, 0,367 mmol) en THF (20 mL) usando HCl acuoso 3M (0,367 mL, 1,102 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar para dar 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75c**), que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso; MS (ES⁺): 495,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**75d**)

El compuesto **75d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**75c**) (del paso-3 precedente, 0,367 mmol) en THF (2 mL) y acetonitrilo (1 mL) y agua (1 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (28,7 mg, 1,2 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 3 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-70%] ácido 2-(4-acetil-2-((7-(2-(aminometil)-3-fluoropiridin-4-il)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**75d**) (73 mg, 43% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,58 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO- d_6) δ -111,13, -128,50; MS (ES $^+$): 467,1 (M+1); Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 56,66; H, 4,56; N, 5,29; Cl, 6,69; Encontrado: C, 56,52; H, 4,60; N, 5,22; Cl, 6,39.

Esquema 76



Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**76e**)

Paso-1: Preparación de N-(2-fluoro-3-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**76b**)

El compuesto **76b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1, a partir de (2-fluoro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metanol (**64c**) (1,0 g, 3,42 mmol) en dioxano (30 mL) usando (+)-N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

(**76a**) (0,903 g, 3,42 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,360 g, 0,514 mmol), K₂CO₃ (1,419 g, 10,27 mmol) en agua (4 mL) y calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (120 g), eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0 - 50%] N-(2-fluoro-3-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**76b**) (40 mg, 3% de rendimiento); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 – 7,45 (m, 3H), 7,37 – 7,26 (m, 2H), 6,40 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,32 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,40 – 4,15 (m, 2H), 1,14 (s, 9H); MS (ES⁺): 394,10 (M+1).

Paso-2: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76c**)

El compuesto **76c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1, a partir de N-(2-fluoro-3-(2-fluoro-5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (**76b**) (35 mg, 0,089 mmol) en DCM (10 mL) usando trifenilfosfina (35,0 mg, 0,133 mmol), 2-(4-acetil-2-hidroxifenil)acetato de etilo (**64b**) (19,77 mg, 0,089 mmol), una solución de (E)-diazene-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 49,0 mg, 0,133 mmol) en DCM (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con 5% MeOH en DCM] 2-(4-acetil-2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76c**) (12 mg, 23% de rendimiento); MS (ES⁺): 598,20 (M+1).

Paso-3: Preparación de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76d**)

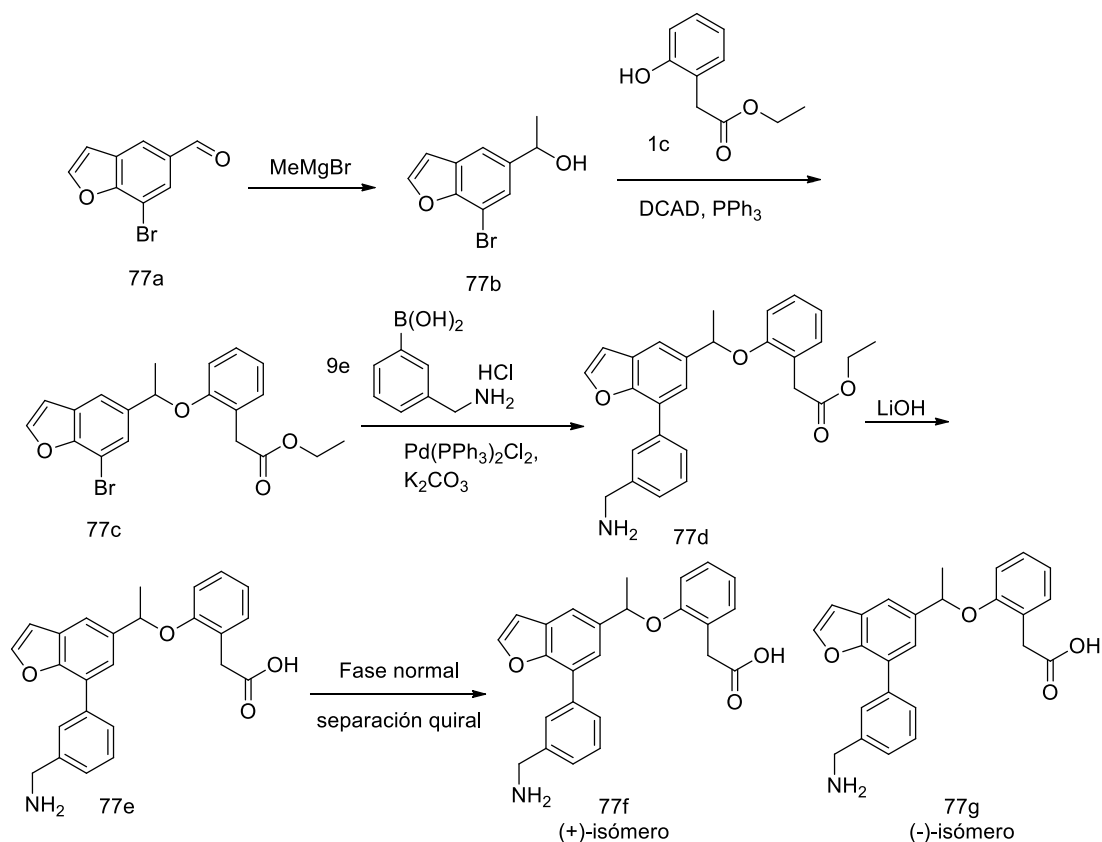
El compuesto **76d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 1, a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-((1,1-dimetiletilsulfinamido)metil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76c**) (10 mg, 0,017 mmol) en THF (5 mL) usando HCl acuoso 3M (0,017 mL, 0,05 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio después del tratamiento posterior 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76d**), que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso; MS (ES⁺): 494,20 (M+1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**76e**)

El compuesto **76e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**76d**) (del paso-3 precedente, 0,017 mmol) en THF (1 mL) y acetonitrilo (0,5 mL) usando una solución de hidróxido de litio monohidrato (1,221 mg, 0,051 mmol) en agua (0,5 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Esto dio, después de separar y purificar usando

cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-70%] ácido 2-(4-acetil-2-((7-(3-(aminometil)-2-fluorofenil)-2-fluorobenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**76e**) (2,8 mg, 35% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 6,46 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,57 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111,53, -118,43; MS (ES⁺): 466,15 (M+1).

Esquema 77



Preparación de ácido (+)-2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77f**) y ácido (-)-2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77g**)

Paso-1: Preparación de 1-(7-bromobenzofuran-5-il)etanol (**77b**)

El compuesto **77b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 1, a partir de 7-bromobenzofuran-5-carbaldehído (**77a**) (800 mg, 3,55 mmol) en THF (20 mL) usando bromuro de metilmagnesio (1,4 M en THF) (2,79 mL, 3,91 mmol) y agitando a -78°C durante 1 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (40 g), eluyendo con EtOAc en hexano] 1-(7-bromobenzofuran-5-il)etanol (**77b**) (630 mg, 74% de rendimiento) como un aceite blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H),

4,82 (qd, $J = 6,4, 4,2$ Hz, 1H), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(1-(7-bromobenzofuran-5-il)etoxi)fenil)acetato de etilo (**77c**)

El compuesto **77c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25, a partir de 1-(7-bromobenzofuran-5-il)etanol (**77b**) (630 mg, 2,61 mmol) en DCM (20 mL) usando trifenilfosfina (720 mg, 2,74 mmol), 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (494 mg, 2,74 mmol), una
 5 solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 1008 mg, 2,74 mmol) en DCM (10 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 1 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-60%] 2-(2-(1-(7-bromobenzofuran-5-il)etoxi)fenil)acetato de etilo (**77c**) (500 mg, 47% de
 10 rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,5, 6,4$ Hz, 2H), 5,61 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,52 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acetato de etilo
 15 (**77d**)

El compuesto **77d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1, a partir de 2-(2-(1-(7-bromobenzofuran-5-il)etoxi)fenil)acetato de etilo (**77c**) (250 mg, 0,620 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (0,232 g, 1,240 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (65,3 mg, 0,093 mmol), K₂CO₃ (257 mg, 1,860 mmol) en agua (1 mL) y
 20 calentando bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0 - 50%] 2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acetato de etilo (**77d**) (150 mg, 56% de rendimiento); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,4, 1,7$ Hz, 1H), 7,10 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 5,66 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 1,60 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

MS (ES⁺): 430,20 (M+1); MS (ES⁻): 428,20 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77e**)

El compuesto **77e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acetato de etilo (**77d**) (150 mg, 0,349 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (2 mL) usando una solución de hidróxido de litio hidratado (88 mg, 2,095 mmol) en agua (1 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 15 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g),
 35 eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] ácido 2-(2-(1-(7-(3-

(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77e**) (85 mg, 61% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,27 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,53 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 5,65 (q, J = 6,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,61 (d, J = 6,2 Hz, 3H); MS (ES+): 402,15 (M+1); (ES-): 400,15 (M-1).

Paso-5: Preparación de ácido (+)-2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77f**) y ácido (-)-2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77g**)

El compuesto ácido 2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77e**) (2,5 gms) se sometió a separación quiral preparativa en fase normal usando el siguiente método.

Método preparativo quiral:

Columna: Chiralpak IA 250 x 30 mm, 5 micrones; Fase móvil A: Isopropilamina en Hexano 0,1%/MTBE (50:50); Fase móvil B : DCM:Metanol (50:50); A:B isocrático: 80:20; Velocidad de flujo : 25 mL/min; Diluyente: Isopropilamina+DCM+Metanol (50:25:25).

Método analítico quiral:

Columna: DIACEL CHIRALPAK-IA, 250 mm *4,6 mm , 5u

Fase móvl: A: n-HEXANO+MTBE(50:50)+0,1%IPA B: DCM : MeOH(50:50); Velocidad de flujo: 1,0 mL/min; isocrático: 20%B; Volumen de inyección : 10 ul; Detector PDA 271nm 4nm.

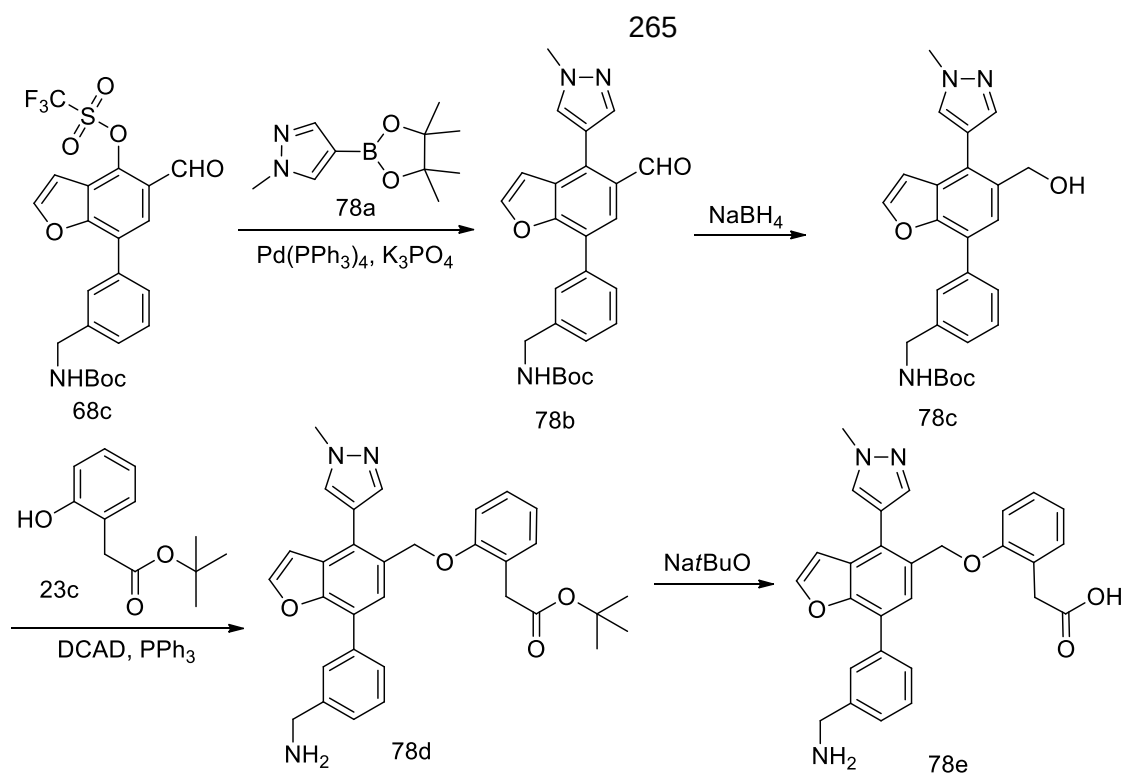
Se obtuvieron los siguientes productos:

El isómero I como ácido (-)-2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77g**) [Tiempo de retención = 9,567 min (método analítico quiral), 985 mg, 39% de rendimiento aislado, 98,59 % de pureza quiral, 99,16 pureza aquiral, 97,18% ee {isómero-1 tiempo de retención 9,567 (98,59%); isómero-2 tiempo de retención 14,920 (1,410%)}]; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 – 7,98 (m, 2H), 7,81 – 7,68 (m, 2H), 7,50 – 7,38 (m, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 6,75 – 6,61 (m, 1H), 5,77 – 5,62 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,80 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 5,4 Hz, 3H); MS (ES+): 402,40 (M+1); (ES-): 399,95 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = -75,77$ (c = 0,5, DMF); 330 mg de este isómero I se convirtieron en la sal de HCl usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] para obtener 260 mg ácido (-)-2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77g**) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,25 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,27 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 1H), 7,90 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,57

(d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 7,4$, 1,7 Hz, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,87 – 6,74 (m, 2H), 5,65 (q, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,61 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); MS (ES+): 402,10 (M+1); (ES-): 400,10 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = -70,00$ ($c = 0,3$, 1:1 H₂O/MeOH); Análisis calculado para C₂₅H₂₃NO₄.HCl,0,5H₂O: C, 67,19; H, 5,64; Cl, 7,93; N, 3,13;

5 Encontrado: C, 67,22; H, 5,75; Cl, 8,02; N, 3,21.

Isómero II como ácido (+)-2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77f**) [Tiempo de retención = 14,471 min (método analítico quiral), 830 mg, 33% de rendimiento aislado, 98,40 % de pureza quiral, 97,69 pureza aquiral, 96,82%ee {isómero-1 tiempo de retención 10,128 (1,592%); isómero-2 tiempo de retención 14,392 (98,408%)}]; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (s, 1H), 8,12 – 7,98 (m, 2H), 7,81 – 7,69 (m, 2H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 1H), 7,15 – 6,98 (m, 2H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,75 – 6,63 (m, 1H), 5,79 – 5,59 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 1,64 – 1,52 (m, 3H); MS (ES+): 402,50 (M+1); (ES-): 399,95 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = +77,03$ ($c = 0,5$, DMF); 270 mg de Isómero II se convirtieron en la sal de HCl usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] para obtener 220 mg de ácido (+)-2-(2-(1-(7-(3-(aminometil)fenil)benzofuran-5-il)etoxi)fenil)acético (**77f**) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,25 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,28 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (dt, $J = 7,6$, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,18 (dd, $J = 7,4$, 1,8 Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 7,9$, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 2H), 5,65 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,61 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); MS (ES+): 402,10 (M+1); (ES-): 400,10 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = +67,08$ ($c = 0,325$, 1:1 H₂O/MeOH); Análisis calculado para C₂₅H₂₃NO₄.HCl,0,5H₂O: C, 67,19; H, 5,64; Cl, 7,93; N, 3,13; Encontrado: C, 67,12; H, 5,81; Cl, 8,01; N, 3,24.



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**78e**)

Paso-1: Preparación de 3-(5-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**78b**)

El compuesto **78b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1, a partir de trifluorometansulfonato de 7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-5-formilbenzofuran-4-ilo (**68c**) (190 mg, 0,380 mmol) en dioxano (6 mL) usando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**78a**) (158 mg, 0,761 mmol; CAS # 761446-44-0), Pd(PPh₃)₄ (44 mg, 0,038 mmol), fosfato de potasio (161 mg, 0,761 mmol) y agitando a 85 °C durante 170 min. Esto dio después del tratamiento posterior y la purificación [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-100%] 3-(5-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**78b**) (142 mg, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (s, 1H), 8,27 – 8,19 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); MS (ES⁺): 432,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de 3-(5-(hidroximetil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**78c**)

El compuesto **78c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5, a partir de 3-(5-formil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-7-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo (**78b**) (142 mg, 0,329 mmol) en THF (2,5 mL) y MeOH (2,5 mL) usando borhidruro de sodio (37,4

mg, 0,987 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 5 min. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-100%] 3-(5-(hidroximetil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-7-il)encilcarbamato de *tert*-butilo (**78c**) (130 mg, 91% de rendimiento) como una espuma incolora;

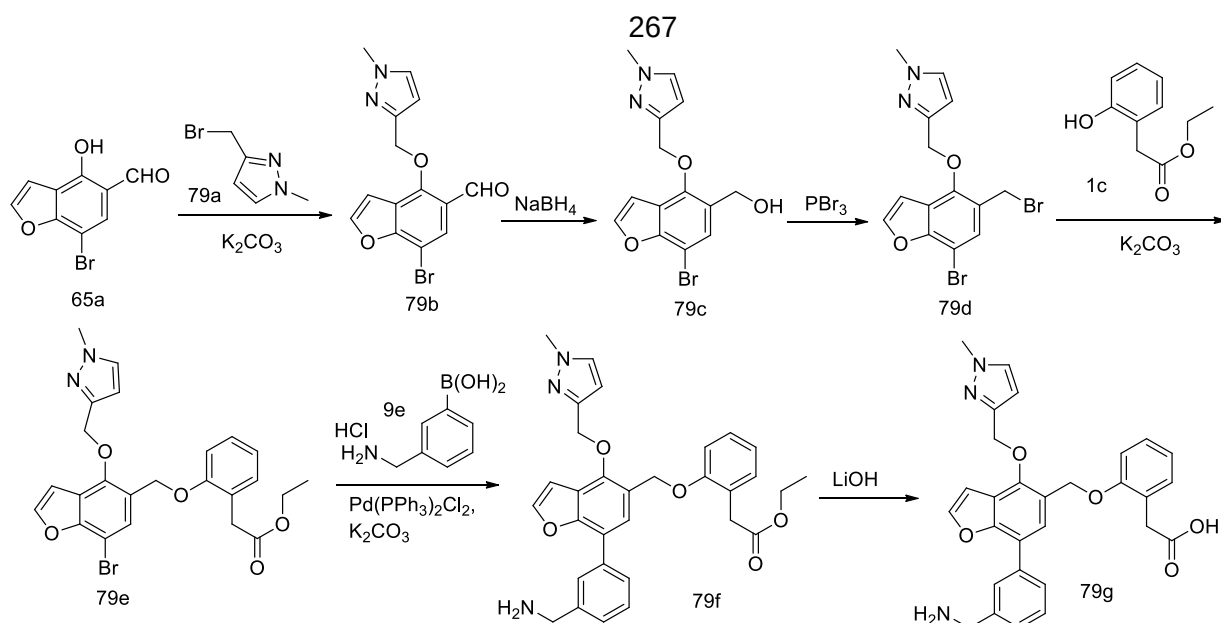
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 – 8,04 (m, 2H), 7,81 – 7,72 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,26 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Paso-3: Preparación de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**78d**)

El compuesto **78d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1, a partir de 3-(5-(hidroximetil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-7-il)encilcarbamato de *tert*-butilo (**78c**) (95 mg, 0,219 mmol) en DCM (8 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de *tert*-butilo (**23c**) (91 mg, 0,438 mmol), trifenilfosfina (115 mg, 0,438 mmol), una solución de (E)-diazene-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 161 mg, 0,438 mmol) en DCM (2 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-100%] 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**78d**) (90 mg, 66% de rendimiento) como un aceite traslúcido; MS (ES⁺): 646,2 (M+Na).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**78e**)

El compuesto **78e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-6 del esquema 68, a partir de 2-(2-((7-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de *tert*-butilo (**78d**) (90 mg, 0,144 mmol) en THF (4 mL) usando *tert*-butóxido de sodio (100 mg, 1,041 mmol) y agua (10,00 µL, 0,555 mmol) y calentando to 67 °C durante 5 días. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**78e**) (21 mg, 31% de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,17 – 6,94 (m, 3H), 6,80 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,99 (s, 5H), 3,39 (s, 2H); MS (ES⁺): 468,2 (M+1); (ES⁻): 466,2 (M-1).



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**79g**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**79b**)

5 El compuesto **79b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído (**65a**) (256 mg, 1,062 mmol) en acetona (6 mL) usando 3-(bromometil)-1-metil-1H-pirazol (**79a**) (360 mg, 2,057 mmol; CAS # 102846-13-9), K₂CO₃ (440 mg, 3,19 mmol) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-80%] 7-bromo-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**79b**) (333 mg, 94% de rendimiento) como un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,15 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metanol (**79c**)

15 El compuesto **79c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5, a partir de 7-bromo-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**79b**) (165 mg, 0,492 mmol) en THF (4 mL) y MeOH (4 mL) usando borhidruro de sodio (55,9 mg, 1,477 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 10 min. Esto dio después del tratamiento posterior (7-bromo-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metanol (**79c**) (166 mg, 100% de rendimiento) como un sólido blanco; MS (ES⁺): 359,0, 361,0 (M+Na).

Paso-3: Preparación de 3-(((7-bromo-5-(bromometil)benzofuran-4-il)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol (**79d**)

El compuesto **79d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 65, a partir de (7-bromo-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metanol (**79c**) (166 mg,

0,492 mmol) en DCM seco (8 mL) usando PBr_3 (0,056 mL, 0,591 mmol) y agitando durante 90 min. Esto dio después del tratamiento posterior 3-(((7-bromo-5-(bromometil)benzofuran-4-il)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol (**79d**) (197 mg), que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso; MS (ES⁺): 420,9, 422,9, 424,9 (M+Na).

- 5 Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79e**)

El compuesto **79e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 3-(((7-bromo-5-(bromometil)benzofuran-4-il)oxi)metil)-1-metil-1H-pirazol (**79d**) (197 mg, 0,492 mmol) en acetona (10 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (177 mg, 0,985 mmol) y carbonato de potasio (272 mg, 1,970 mmol) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con acetato de etilo/MeOH (9:1) en hexanos 0-80%] 2-(2-((7-bromo-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79e**) (172 mg, 70% de rendimiento) como un aceite amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,11 (m, 2H), 7,03 – 6,84 (m, 2H), 6,26 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 521,1, 523,0 (M+Na).

Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79f**)

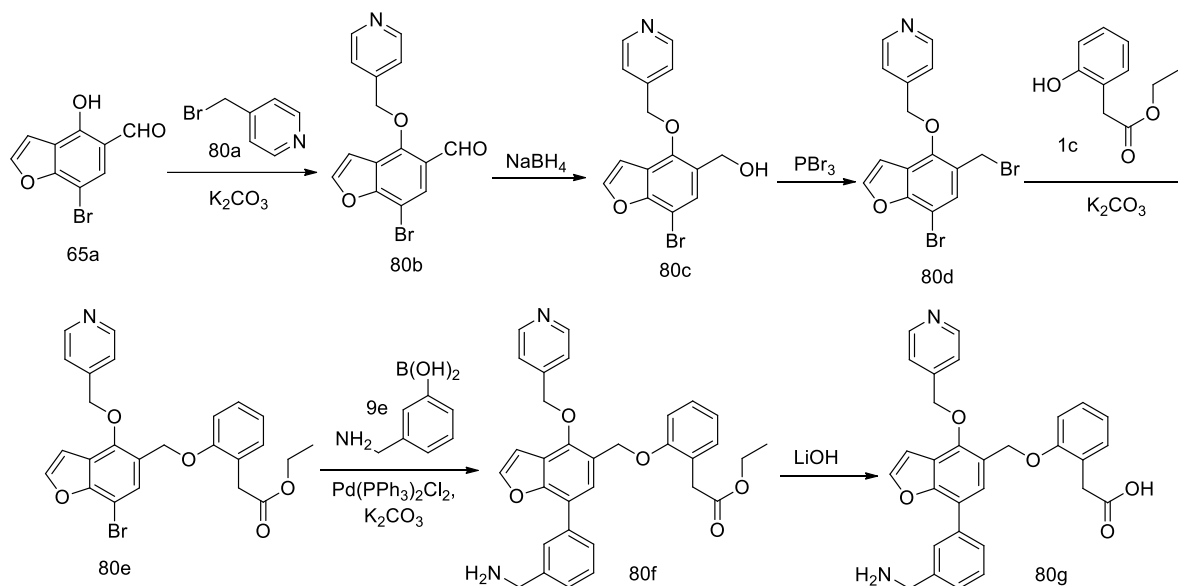
20 El compuesto **79f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25, a partir de 2-(2-((7-bromo-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79e**) (86 mg, 0,172 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (48,4 mg, 0,258 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (18,13 mg, 0,026 mmol), una solución de K_2CO_3 (71,4 mg, 0,517 mmol) en agua (0,5 mL) y agitando a 100 °C durante 4,5 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-80%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79f**) (74 mg, 82 % de rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES⁺): 526,2 (M+1).

30 Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**79g**)

El compuesto **79g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**79f**) (74 mg, 0,141 mmol) en MeOH/THF (6 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio (67 mg, 1,597 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna

en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**79g**) (50 mg, 71% de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 (s, 1H), 8,13 – 7,98 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 2H), 7,16 – 6,96 (m, 2H), 6,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,39 (s, 2H); MS (ES⁺): 498,2 (M+1); (ES⁻): 496,2 (M-1); Análisis calculado para: $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,2\text{HCl}$: C, 69,00; H, 5,43; N, 8,32; Cl, 1,40; Encontrado: C, 69,02; H, 5,40; N, 8,45; Cl, 1,19.

Esquema 80



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**80g**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**80b**)

El compuesto **80b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído (**65a**) (295 mg, 1,224 mmol) en acetona (8 mL) usando 4-(bromometil)piridina, HBr (**80a**) (619 mg, 2,448 mmol; CAS # 54751-01-8), K_2CO_3 (1015 mg, 7,34 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexano 0-90%] 7-bromo-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**80b**) (172 mg, 42% de rendimiento) como un sólido amarillo blancuzco; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,38 (s, 1H), 8,66 – 8,56 (m, 2H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 5,67 (s, 2H); MS (ES⁺): 331,9, 334,0, (M+H).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metanol (**80c**)

El compuesto **80c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema

5, a partir de 7-bromo-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**80b**) (170 mg, 0,512 mmol) en THF (3 mL) y MeOH (3 mL) usando borhidruro de sodio (58,1 mg, 1,535 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 60 min. Esto dio después del tratamiento posterior (7-bromo-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metanol (**80c**) (171 mg) como un sólido blanco; MS (ES+) 334,0, 336,0 (M+1).

Paso-3: Preparación de 4-(((7-bromo-5-(bromometil)benzofuran-4-il)oxi)metil)piridina (**80d**)

El compuesto **80d** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 65, a partir de (7-bromo-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metanol (**80c**) (171 mg, 0,512 mmol) en DCM seco (8 mL) usando PBr₃ (0,058 mL, 0,614 mmol) y agitando durante 90 min. Esto dio después del tratamiento posterior 4-(((7-bromo-5-(bromometil)benzofuran-4-il)oxi)metil)piridina (**80d**) (203 mg) y se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso; MS (ES+): 395,9, 397,9, 399,9 (M+1).

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80e**)

El compuesto **80e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 4-(((7-bromo-5-(bromometil)benzofuran-4-il)oxi)metil)piridina (**80d**) (203 mg, 0,511 mmol) en acetona (10 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (184 mg, 1,023 mmol), carbonato de potasio (283 mg, 2,045 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 72 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g) eluyendo con acetato de etilo en hexanos 0-100%] 2-(2-((7-bromo-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80e**) (54 mg, 21% de rendimiento) como un sólido amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,58 – 8,50 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+): 496,1, 498,0 (M+1).

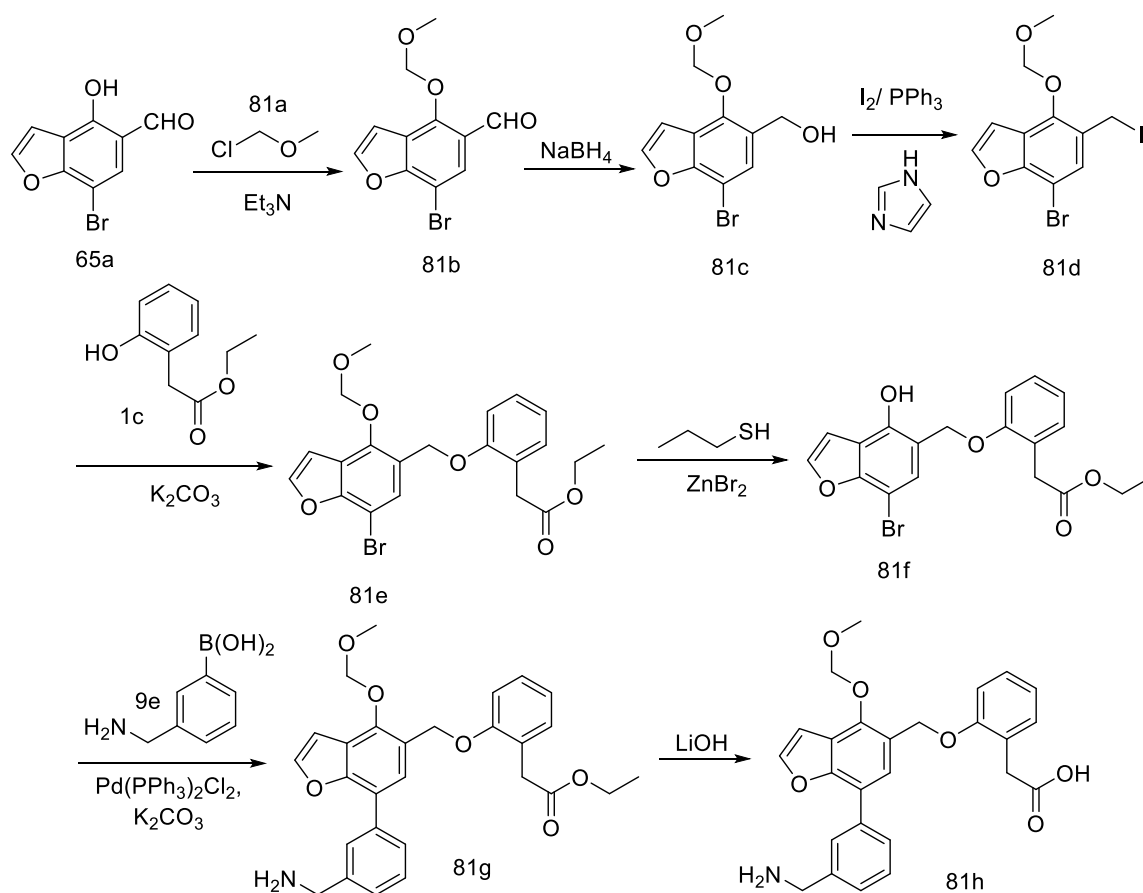
Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80f**)

El compuesto **80f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25, a partir de 2-(2-((7-bromo-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80e**) (52 mg, 0,105 mmol) en dioxano (5 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (29,4 mg, 0,157 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (11,03 mg, 0,016 mmol), una solución de K₂CO₃ (43,4 mg, 0,314 mmol) en agua (0,5 mL) y agitando a 100 °C durante 4,5 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-80%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80f**) (54 mg, 99% de rendimiento) como un aceite oscuro; MS (ES+): 523,2 (M+1).

Paso-6: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**80g**)

El compuesto **80g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**80f**) (53 mg, 0,101 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio (42 mg, 1,001 mmol) en agua (1,5 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**80g**) (22 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 – 8,58 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,14 – 7,01 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 5,51 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,40 (s, 2H); MS (ES $^+$): 495,2 (M+1); (ES $^-$): 493,1 (M-1).

Esquema 81



Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**81h**)

Paso-1: Preparación de 7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**81b**)

A una solución agitada de 7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-carbaldehído (**65a**) (1,62 g, 6,72 mmol) en DCM (30 mL) se agregó cloro(metoxi)metano (**81a**) (1,082 g, 13,44 mmol) a 0 °C y luego se agregó lentamente trietilamina (TEA) (2,81 mL, 20,16 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL) se neutralizó con NH₄Cl acuoso saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar 7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**81b**) (1,91 g) como un sólido amarillo, que se usó sin tratamiento adicional para el siguiente paso; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Paso-2: Preparación de (7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metanol (**81c**)

El compuesto **81c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-3 del esquema 5, a partir de 7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-carbaldehído (**81b**) (1,89 g, 6,63 mmol) en THF (8 mL) y MeOH (8 mL) usando borhidruro de sodio (502 mg, 13,26 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 15 min. Esto dio después del tratamiento posterior (7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metanol (**81c**) (1,75 g, 92% de rendimiento) como un aceite incoloro, que solidificó para dar un sólido blanco al dejarse en reposo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,23 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,69 – 4,54 (m, 2H), 3,49 (s, 3H).

Paso-3: Preparación de 7-bromo-5-(iodometil)-4-(metoximetoxi)benzofurano (**81d**)

A una solución agitada de trifetilfosfina (1,317 g, 5,02 mmol) en DCM (30 mL) se agregó imidazol (0,342 g, 5,02 mmol), yodo (1,275 g, 5,02 mmol), seguidos por una solución de (7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metanol (**81c**) (1,03 g, 3,59 mmol) en DCM (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se diluyó con DCM (40 mL) y se lavó con solución acuosa de NaS₂O₃ 20% (40 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL). Los materiales orgánicos combinados se lavaron, se secó, se filtró y se concentró parcialmente al vacío para obtener una solución de 7-bromo-5-(iodometil)-4-(metoximetoxi)benzofurano (**81d**) (~20 mL) en DCM, que se usó sin tratamiento adicional en el siguiente paso.

Paso-4: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81e**)

El compuesto **81e** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 14, a partir de 7-bromo-5-(iodometil)-4-(metoximetoxi)benzofurano (**81d**) (~20 mL solución en DCM del paso-3 precedente) en acetona (30 mL) usando 2-(2-hidroxifenil)acetato de etilo (**1c**) (752 mg, 4,17 mmol), K₂CO₃ (1,441 g, 10,43 mmol) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-60%] 2-(2-((7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-

il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81e**) (1,25 g, 80% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

- 5 Paso-5: Preparación de 2-(2-((7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81f**)
A una solución agitada de 2-(2-((7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81e**) (900 mg, 2,003 mmol) en DCM (45 mL) se agregó bromuro de zinc(II) (677 mg, 3,00 mmol) y propan-1-tiol (229 mg, 3,00 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 28 min. La mezcla resultante se diluyó con DCM (50 mL) y NaHCO₃ saturado (40 mL) a 0 °C. La fase orgánica se
10 separó, y la fase acuosa se extrajo con DCM (60 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexanos 0-40%] para dar 2-(2-((7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81f**) (262 mg, 32% de rendimiento) como un sólido amarillo; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H),
15 7,34 - 7,17 (m, 3H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Paso-6: Preparación de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81g**)

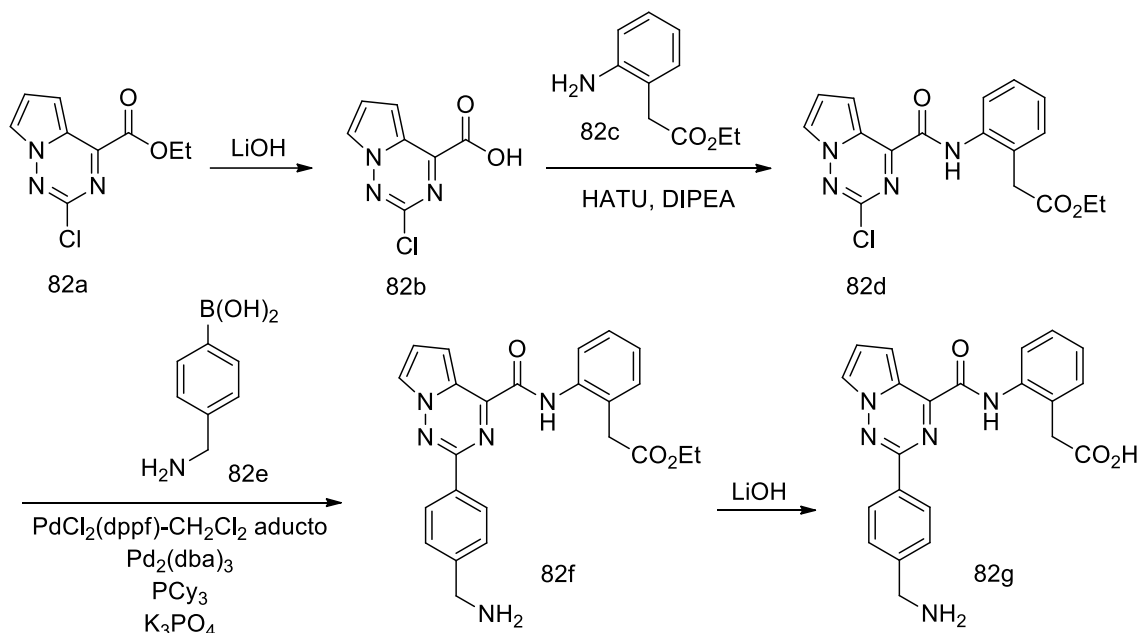
- El compuesto **81g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema
20 25, a partir de una mezcla de 2-(2-((7-bromo-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81e**) (246 mg, 0,548 mmol) y 2-(2-((7-bromo-4-hidroxibenzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81f**) (186 mg, 0,459 mmol) en dioxano (15 mL) usando clorhidrato de ácido 3-(aminometil)fenilborónico (**9e**) (281 mg, 1,5 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (105 mg, 0,15 mmol), una solución de K₂CO₃ (415 mg, 3 mmol) en agua (1,5 mL) y agitando a 100 °C durante
25 3,5 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-90%] 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81g**) (176 mg, 68% de rendimiento) como un aceite marrón; MS (ES⁺): 476,20 (M+1).

- Paso-7: Preparación de ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**81h**)
30

- El compuesto **81h** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**81g**) (88 mg, 0,185 mmol) en MeOH/THF (4 mL, 1:1) usando una solución de hidróxido de litio (31,1 mg, 0,740 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante la noche a temperatura ambiente. Esto
35 dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de

C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua 0-100%] ácido 2-(2-((7-(3-(aminometil)fenil)-4-(metoximetoxi)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**81h**) (36 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,29 – 8,19 (m, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,01 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (s, 2H); MS (ES+): 448,2 (M+1); MS (ES-): 446,2 (M-1); Análisis calculado para: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_6, 0,35\text{HCl}, 1,25\text{H}_2\text{O}$: C, 64,69; H, 5,81; N, 2,90; Cl, 2,57; Encontrado: C, 64,41; H, 5,76; N, 2,97; Cl, 2,44.

Esquema 82



Preparación de ácido 2-(2-(2-(4-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**82g**)

Paso-1: Preparación de ácido 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**82b**)

El compuesto **82b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxilato de etilo (**82a**) (0,700 g, 3,10 mmol; CAS # 2255366-50-6) en THF (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio 2M (2,327 mL, 4,65 mmol) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio después del tratamiento posterior ácido 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**82b**) (0,48 g, 78% de rendimiento) como un sólido rojo; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 - 8,26 (m, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 4,8, 2,5 Hz, 1H); MS (ES+): 198/200 (M+1); (ES-): 196/198 (M-1).

Paso-2: Preparación de 2-(2-(2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**82d**)

A una solución de ácido 2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxílico (**82b**) (0,48 g, 2,429 mmol), 2-

(2-aminofenil)acetato de etilo (**82c**) (0,435 g, 2,429 mmol; CAS # 64460-85-1) y HATU (1,386 g, 3,64 mmol) en DMF (15 mL) se agregó DIPEA (1,570 g, 12,15 mmol) por goteo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución resultante se diluyó con H₂O (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 3). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con NaOH 0,5 M (25 mL), H₂O (25 mL x 3), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó usando cromatografía flash en columna [SiO₂ gel (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-8%] 2-(2-(2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**82d**) (0,66 g, 76% de rendimiento) como un sólido amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,51 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 2,5, 1,3 Hz, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺): 359/361 (M+1); (ES⁻): 357/359 (M-1).

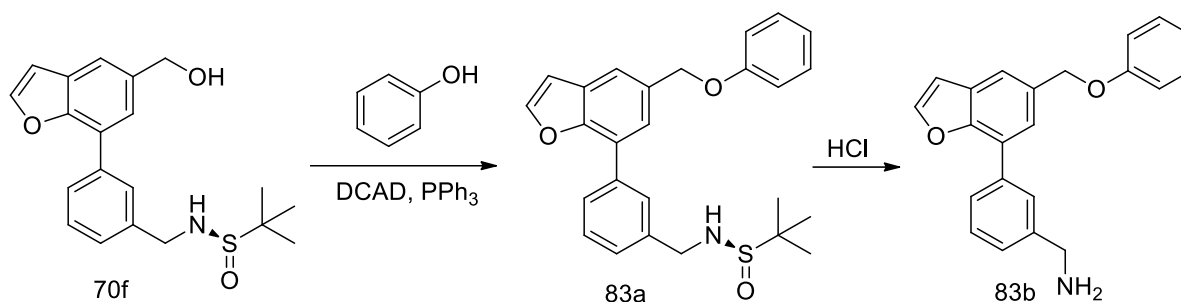
Paso-3: Preparación de 2-(2-(2-(4-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**82f**)

El compuesto **82f** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 25, a partir de 2-(2-(2-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**82d**) (100 mg, 0,279 mmol) en dioxano (4 mL) usando clorhidrato de ácido (4-(aminometil)fenil)borónico (**82e**) (62,7 mg, 0,334 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (22,73 mg, 0,028 mmol), Pd₂(dba)₃ (25,5 mg, 0,028 mmol), PCy₃ (15,63 mg, 0,056 mmol), solución acuosa de K₃PO₄ 2 M (0,418 mL, 0,836 mmol) y agitando a 100 °C durante 4 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con MeOH en DCM 0-5%] 2-(2-(2-(4-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**82f**) (95 mg, 79% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido; MS (ES⁺): 430,2 (M+1); (ES⁻): 428,10 (M-1).

Paso-4: Preparación de ácido 2-(2-(2-(4-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**82g**)

El compuesto **82g** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 del esquema 1, a partir de 2-(2-(2-(4-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acetato de etilo (**82f**) (95 mg, 0,221 mmol) en EtOH (5 mL) usando una solución de hidróxido de litio 2M (0,553 mL, 1,106 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (100 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] ácido 2-(2-(2-(4-(aminometil)fenil)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-carboxamido)fenil)acético (**82g**) (64 mg, 72% de rendimiento) como un sólido amarillo; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H, D₂O intercambiable), 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 8,40 (bs, 2H, D₂O intercambiable), 8,34 - 8,28 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 4,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,72 (s, 2H); MS (ES⁺): 402 (M+1); (ES⁻): 400 (M-1).

276
Esquema 83



Preparación de (3-(5-(fenoximetil)benzofuran-7-il)fenil)metanamina (**83b**)

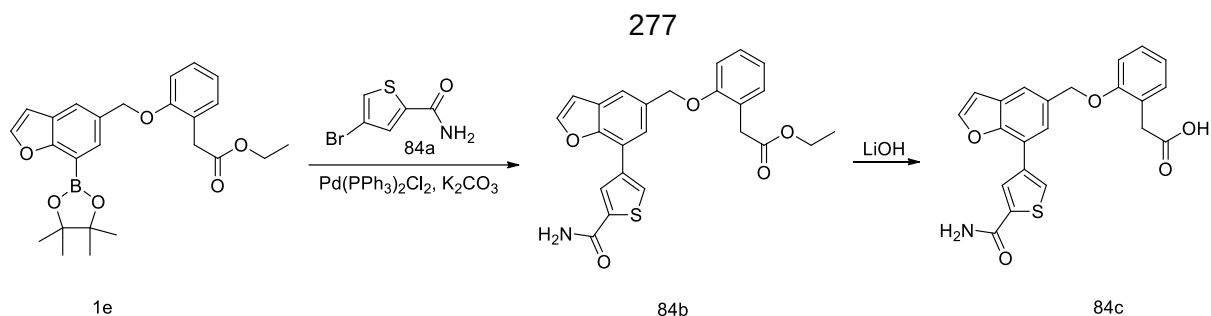
Paso-1: Preparación de 2-metil-N-(3-(5-(fenoximetil)benzofuran-7-il)bencil)propan-2-sulfonamida (**83a**)

El compuesto **83a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-2 del esquema 1, a partir de N-(3-(5-(hidroximetil)benzofuran-7-il)bencil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (**70f**) (300 mg, 0,839 mmol) en DCM (15 mL) usando trifenilfosfina (330 mg, 1,259 mmol), fenol (79 mg, 0,839 mmol), y una solución de (E)-diazen-1,2-dicarboxilato de bis(4-clorobencilo) (DCAD, 462 mg, 1,259 mmol) en DCM (15 mL) y agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Esto dio, después de la separación y purificación mediante cromatografía flash en columna [gel de sílice (80 g), eluyendo con EtOAc/MeOH (9:1) en hexanos 0-50%] seguida por [gel de sílice (24 g), eluyendo con EtOAc en hexano 0-50%] 2-metil-N-(3-(5-(fenoximetil)benzofuran-7-il)bencil)propan-2-sulfonamida (**83a**) (152 mg, 42% de rendimiento); MS (ES+): 434,20 (M+1).

Paso-2: Preparación de (3-(5-(fenoximetil)benzofuran-7-il)fenil)metanamina (**83b**)

El compuesto **83b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-7 del esquema 1, a partir de 2-metil-N-(3-(5-(fenoximetil)benzofuran-7-il)bencil)propan-2-sulfonamida (**83a**) (100 mg, 0,231 mmol) en THF (15 mL) usando HCl acuoso 3M (0,231 mL, 0,693 mmol) y agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] (3-(5-(fenoximetil)benzofuran-7-il)fenil)metanamina (**83b**) (12 mg, 16% de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (s, 3H, D₂O intercambiable), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 – 7,96 (m, 1H), 7,92 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 3H), 6,94 (tt, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H); MS (ES+): 330,15 (M+1).

Esquema 84



Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-carbamoitiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**84c**)

Paso-1: Preparación de 2-(2-((7-(5-carbamoitiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84b**)

5 El compuesto **84b** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-4 del esquema 1, a partir de 2-(2-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**1e**) (500 mg, 1,146 mmol) en dioxano (6 mL) usando 4-bromotiofen-2-carboxamida (**84a**) (236 mg, 1,146 mmol; CAS # 83933-17-9), cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (121 mg, 0,172 mmol), una solución de K₂CO₃ (475 mg, 3,44 mmol) en agua (2 mL) y calentando a 90 °C durante 3
10 h. Esto dio, después de separar y purificar usando cromatografía flash en columna [gel de sílice (12 g), eluyendo con DMA-80 en DCM 0-50%] 2-(2-((7-(5-carbamoitiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84b**) (499 mg, 100% de rendimiento) como un jarabe amarillo; MS (ES⁺): 458,05 (M+Na).

Paso-2: Preparación de ácido 2-(2-((7-(5-carbamoitiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**84c**)

15 El compuesto **84c** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el paso-8 de esquema-1, a partir de 2-(2-((7-(5-carbamoitiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acetato de etilo (**84b**) (0,5 g, 1,148 mmol) en THF (3 mL) y metanol (3 mL) usando hidróxido de litio hidratado (0,385 g, 9,19 mmol) en agua (2 mL) y agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Esto dio, después de separar
20 y purificar usando cromatografía en columna en fase reversa [columna de C-18 (50 g), eluyendo con ACN en agua (con un contenido de 0,1% de HCl) 0-100%] ácido 2-(2-((7-(5-carbamoitiofen-3-il)benzofuran-5-il)metoxi)fenil)acético (**84c**) (0,02 g, 4 % de rendimiento) como sal de HCl en forma de un sólido blanco; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,22 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,27
25 – 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,60 (s, 2H); MS (ES⁻): 406,05 (M-1).

Ejemplo 85

Se calculó el valor de la IC₅₀ de un compuesto (es decir, la concentración del compuesto que inhibe
30 el 50% de la actividad enzimática) de acuerdo con el procedimiento que se informa en la patente de

EE.UU. 6.653.340 B1, columna 74 (que se incorpora por referencia).

Específicamente, los compuestos se disolvieron en una solución madre de DMSO a 10,0 o 100 mM. Se agregó una porción de esta solución madre al regulador de pH de ensayo hasta un volumen final de 50 µl. Los controles incluyeron regulador de pH solo y soluciones enzimáticas a las que se agregó

DMSO. A los pocillos de reacción se les agregó sustrato inmediatamente después de realizar la incubación a temperatura ambiente o después de la misma. Las velocidades de reacción se midieron

espectrofotométricamente mediante la generación de producto a 405 nm durante 600 segundos. Se midió la absorbancia de fondo a 690 nm y se restó de la absorbancia a 405 nm para cada pocillo.

Ensayo Esterolítico del Factor D:

Se utilizó un ensayo esterolítico establecido para la medición de la actividad del factor D y de la inhibición de la actividad del factor D (Kam, CM; McRae, BJ; Harper, JW; Niemann, MA; Volanakis, JE; Powers, JC *Human complement proteins D, C2, and B Active site mapping with peptide thioester substrates*. J Biol. Chem. 1987, 262, 3444-3451). Para este ensayo se utilizó Z-Lys-SBzl, 1,29 mM (Kim, S.; Narayana, SV L; Volanakis, JE *Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D*. Biochemistry. 1994, 33, 14393-14399) como sustrato para el factor D (104 mM). La hidrólisis de este compuesto por el factor D liberó un grupo sulfhidrilo libre que luego se hizo reaccionar con ácido 5,5'-ditiobis(2-nitrobenzoico) produciendo un color amarillo intenso (Habeeb, A. F. S. A. *Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent* - Methods in Enzymol. 1976, 25, 457-464). Los ensayos se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos y se controlaron las velocidades de hidrólisis a 405 nm en un lector de placas Biotek Synergy H1. Las velocidades de hidrólisis se informaron como cambios en mOD/min. El ensayo se realizó en HEPES 100 mM, NaCl 500 mM, pH 7,5 que contenía DMSO al 10% en un volumen final de 50 µl por pocillo.

Se calculó la IC₅₀, es decir la concentración de compuesto que inhibe el 50% de la actividad enzimática. Los compuestos de los ejemplos se probaron un mínimo de tres veces. En la siguiente tabla, se utilizan tres símbolos más (+++) para indicar compuestos con un valor IC₅₀ menor de 1 micromolar; dos símbolos más (++) indican compuestos con un valor IC₅₀ entre 1 y 10 micromolar; y un símbolo más (+) indica compuestos con un valor IC₅₀ mayor de 10 micromolar.

Tabla 1. Valor de Ki (IC₅₀) medido para los compuestos

Se utilizan tres signos más (+++) para denotar compuestos con un valor IC₅₀ menor de 1 en

concentración micromolar; dos signos más (++) indican compuestos con un valor de IC₅₀ entre 1 y 10 en concentración micromolar; un signo más (+) indica compuestos con un valor de IC₅₀ mayor de 10 en concentración micromolar.

Compuesto	IC ₅₀	Compuesto	IC ₅₀	Compuesto	IC ₅₀
42e	+++	16f	+++	51f	+++
43d	+++	28c	+++	4c	+
59i	+++	29c	+++	18c	+++
11m	+++	30c	+++	7e	++
22h	+++	24b	+++	9d	+++
38c	+++	31d	+++	52f	+++
12j	+++	1j	++	49d	+++
26f	+++	32c	+++	53d	+++
27c	+++	2f	+++	8g	++
44d	+++	41e	++	35e	+++
14k	+++	21c	+++	19i	+++
13f	+++	25h	+++	58b	+++
45b	+++	33c	+++	56f	+++
46d	+++	3c	++	57b	+++
47c	+++	5e	+++	10d	+++
50e	+	36f	+++	40g	+++
23h	+++	39e	++	54g	+++
48g	+++	37d	+++	55e	+++

15f	+++	6e	+++	20h	+++
61a	+++	34c	+++	62g	+++
60a	+++	17d	+++	63f	++
66f	+++	73c	+++	69g	+++
64h	+++	74d	+++	79g	+++
70f	+++	65g	+++	80g	+++
83b	+	75d	+++	81h	+++
72e	+++	76e	+++	82g	+
67f	+++	78e	+++	71e	+++
68g	+++	77e	+++	77g	+++
		84c	+	77f	+++

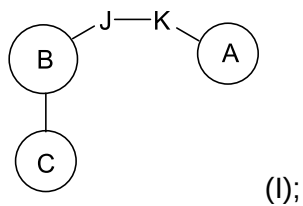
INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las patentes de EE.UU. y las publicaciones de solicitudes de patente de EE.UU. y PCT que se citan en la presente se incorporan aquí por referencia.

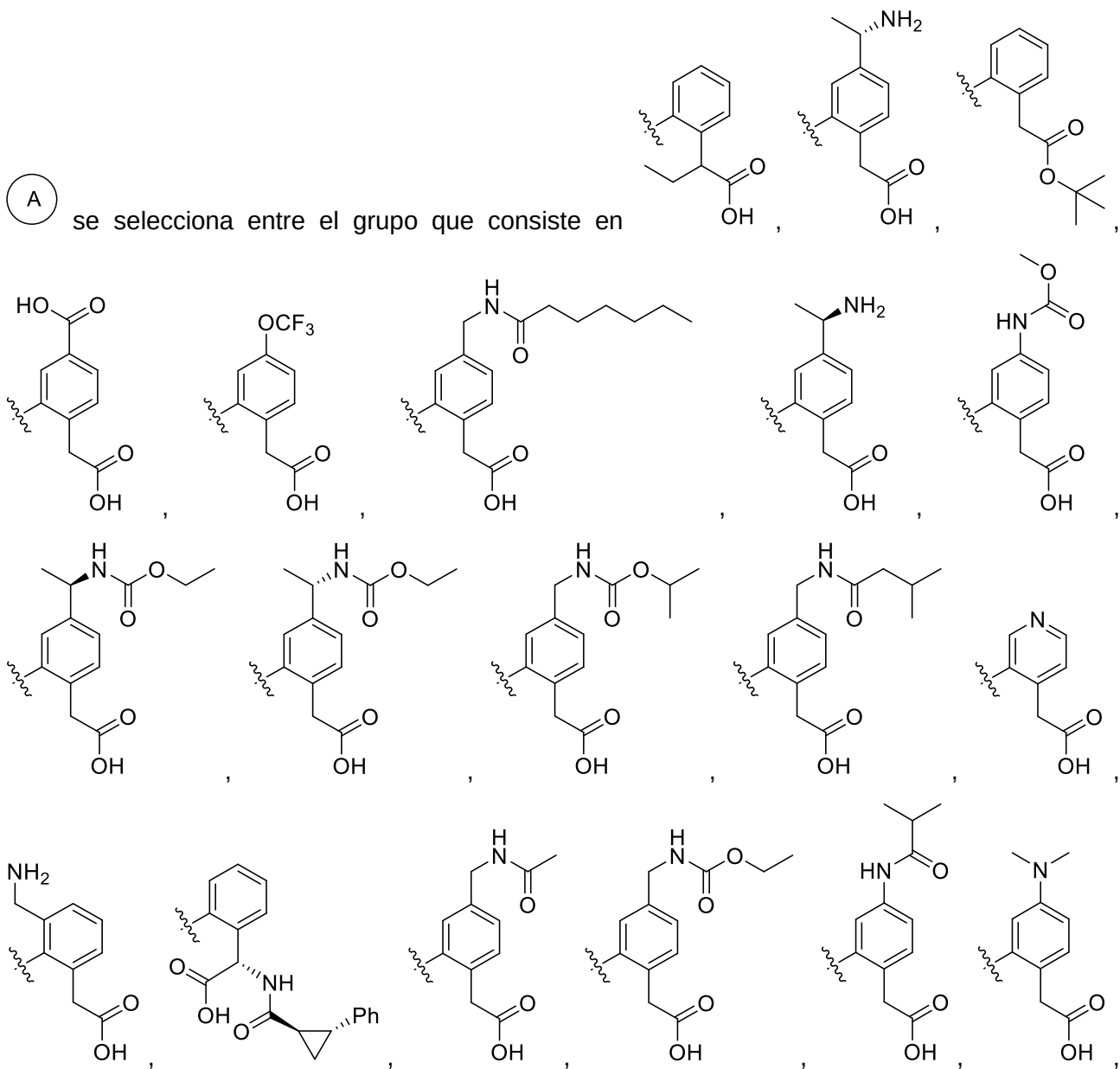
5 EQUIVALENTES

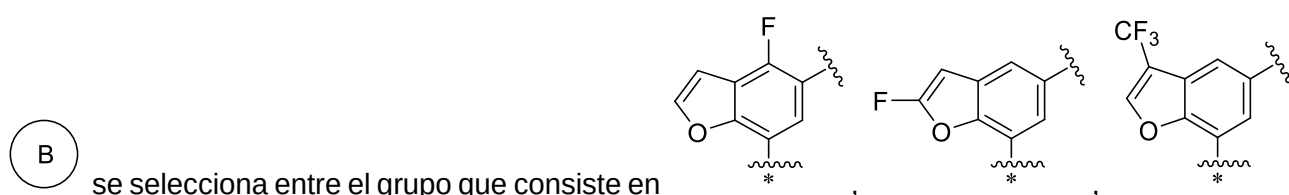
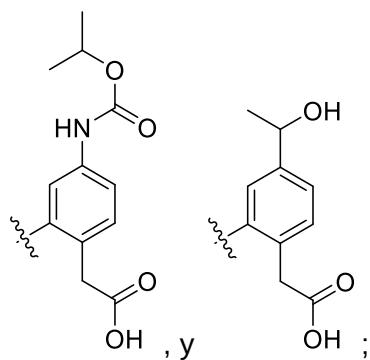
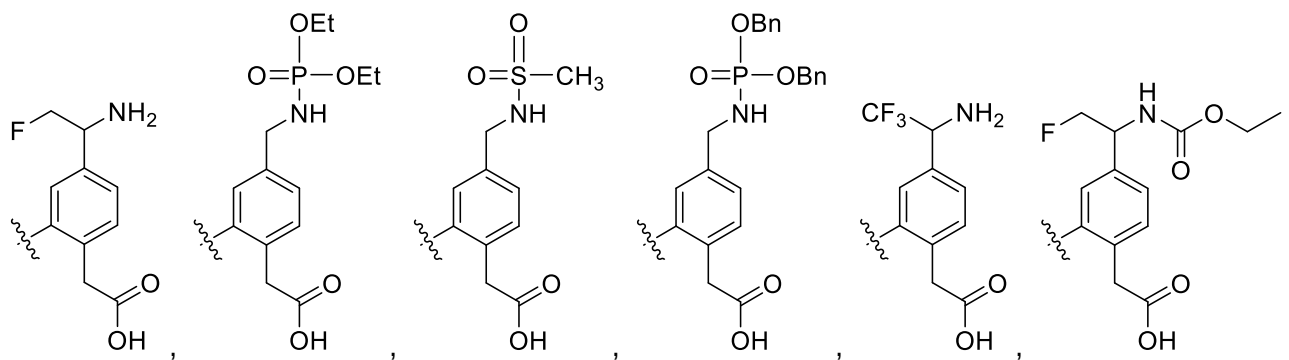
Se considera que la memoria descriptiva precedente es suficiente para permitir que un experto en la técnica lleve a la práctica la invención. El alcance de la presente invención no se debe limitar a los ejemplos provistos, ya que dichos ejemplos se dan con la intención de servir como una única ilustración de un aspecto de la invención, por lo que otras formas de realización funcionalmente equivalentes se encuentran dentro del alcance de la invención. Hay diversas modificaciones de la invención además de las que se han mostrado y descrito en la presente que resultarán evidentes para aquellos con experiencia en el arte al ver la anterior descripción y que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las ventajas y los objetos de la invención no están necesariamente abarcados por cada una de las formas de realización de la invención.

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (I), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo:



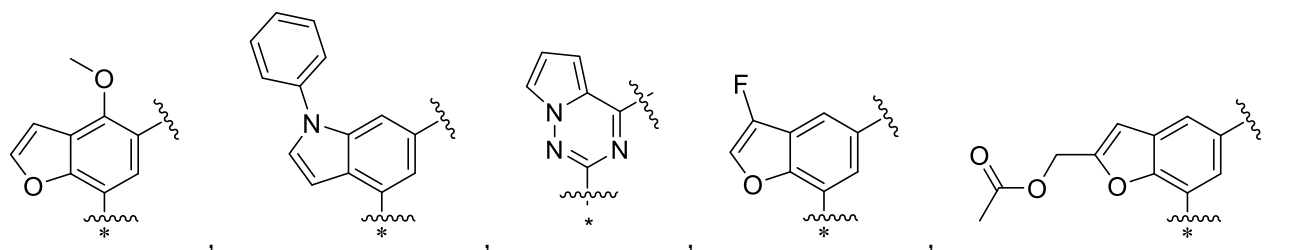
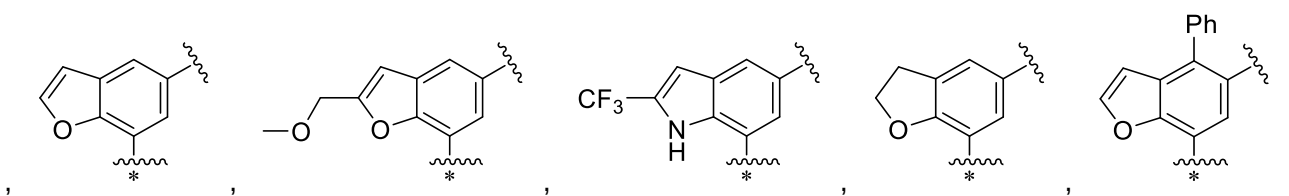
5 donde:



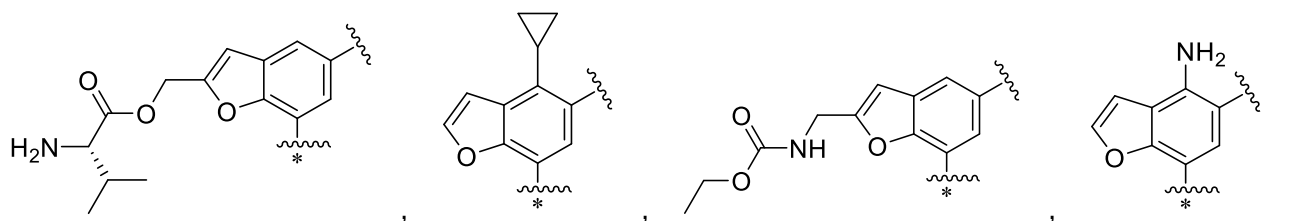


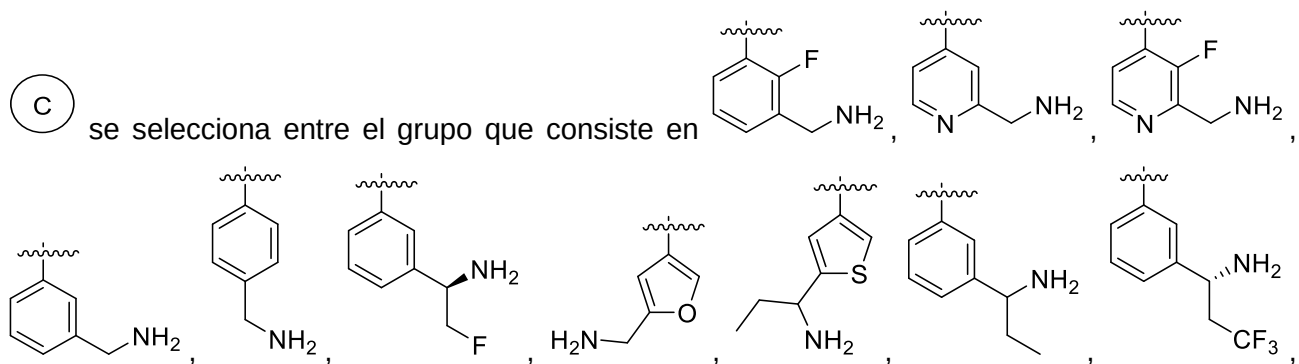
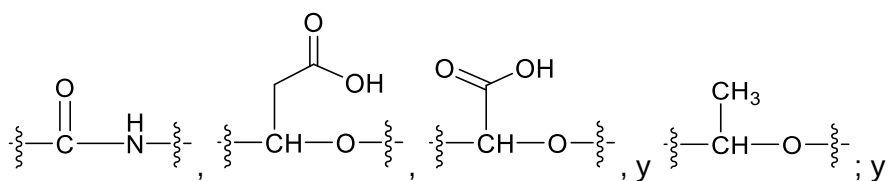
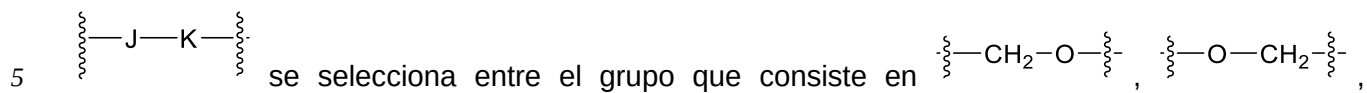
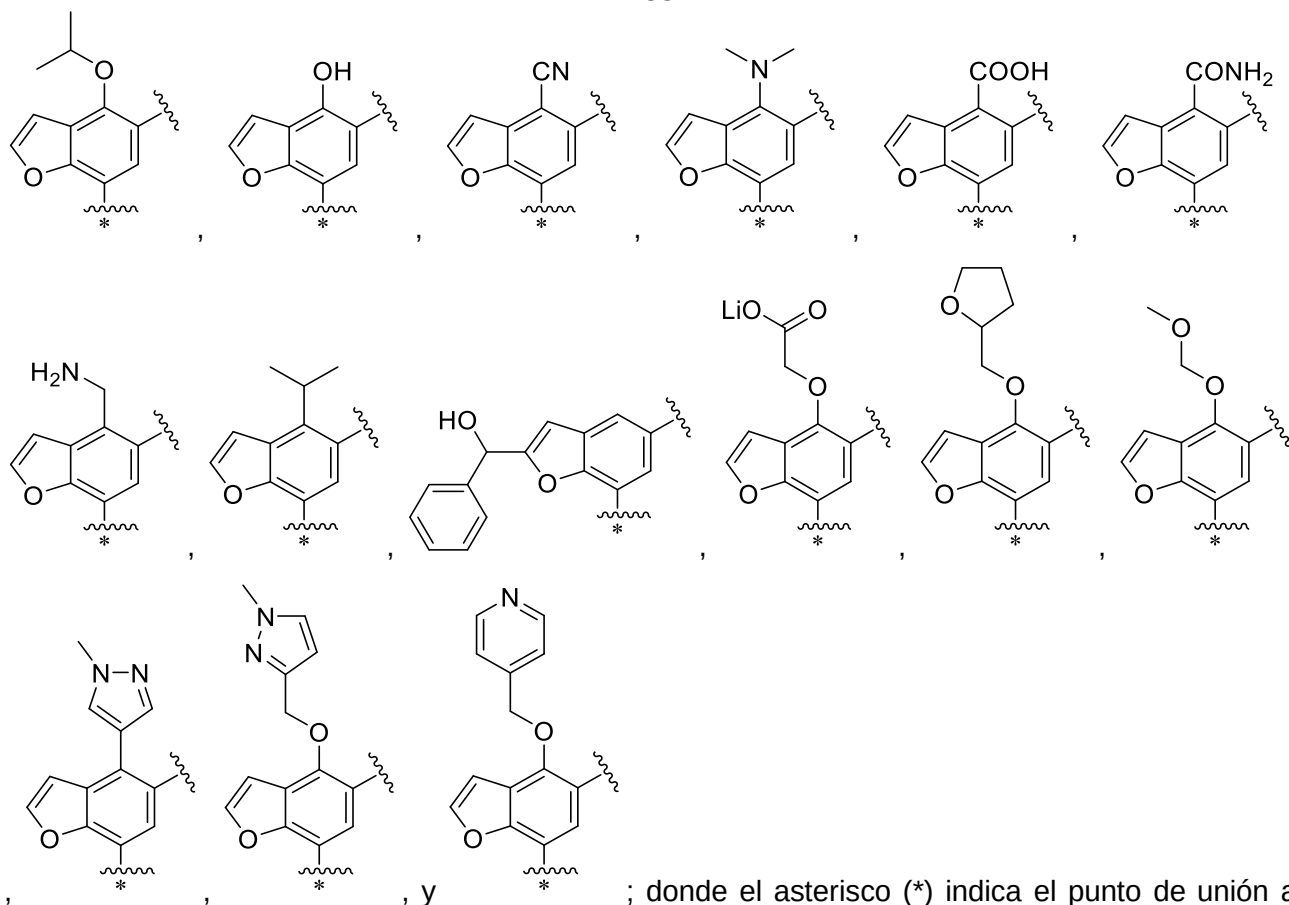
B

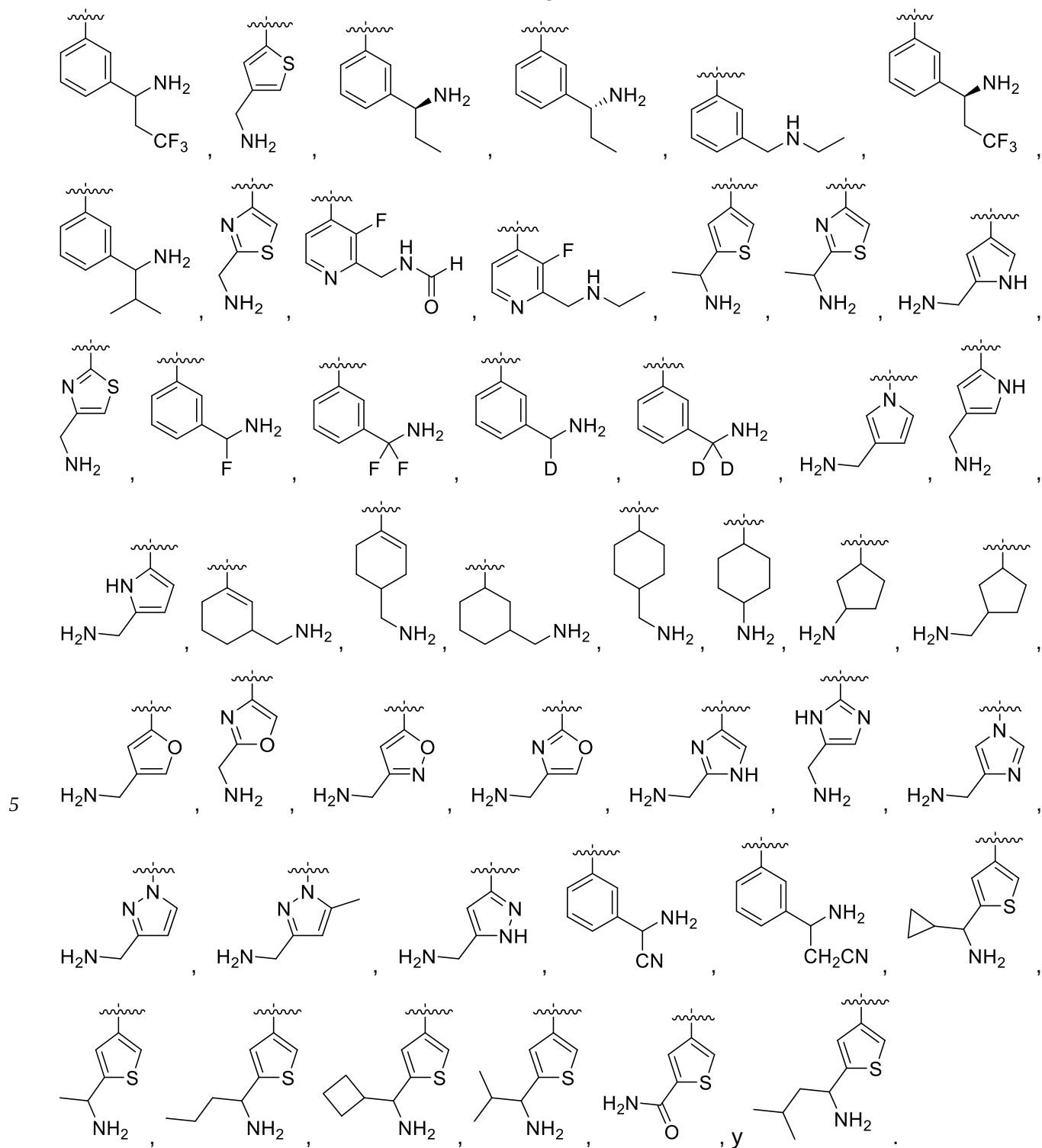
se selecciona entre el grupo que consiste en



5



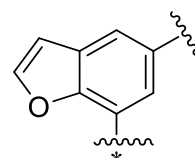




2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

(B)

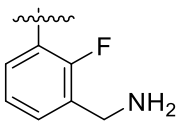
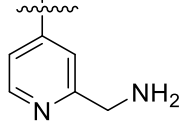
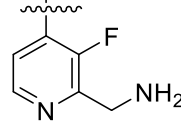
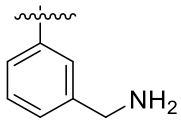
es

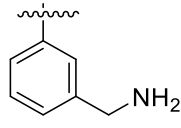


3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE $\begin{array}{c} \text{---} \text{J} \text{---} \text{K} \text{---} \\ \text{~~~~~} \end{array}$ es $\begin{array}{c} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \text{---} \\ \text{~~~~~} \end{array}$.

5

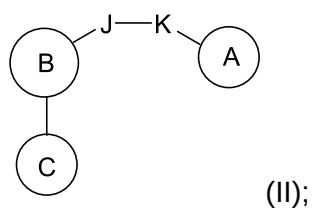
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO PORQUE $\textcircled{\text{C}}$

se selecciona entre el grupo que consiste en , , , y .

5. El compuesto de la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE $\textcircled{\text{C}}$ es .

10

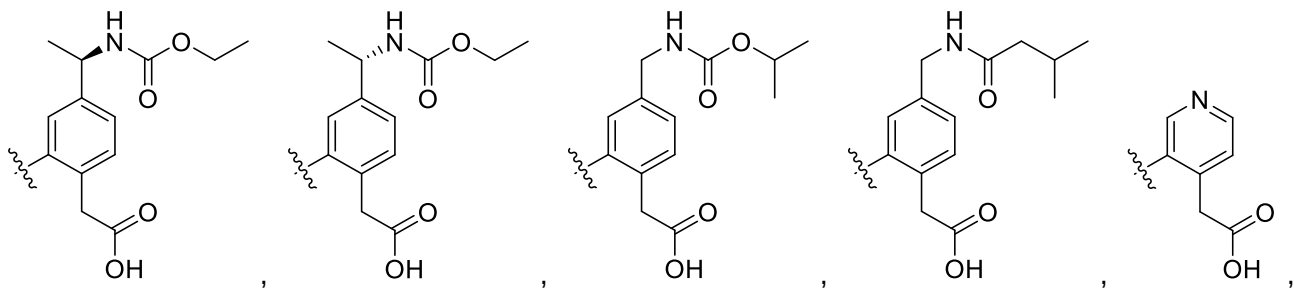
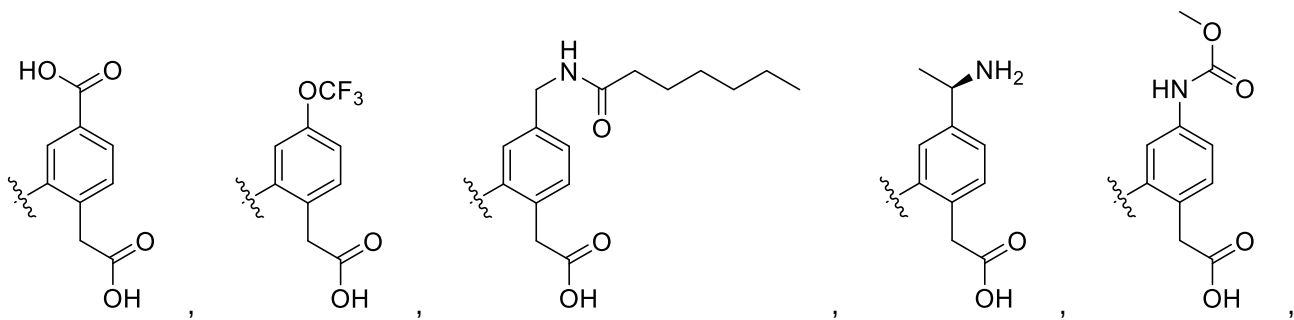
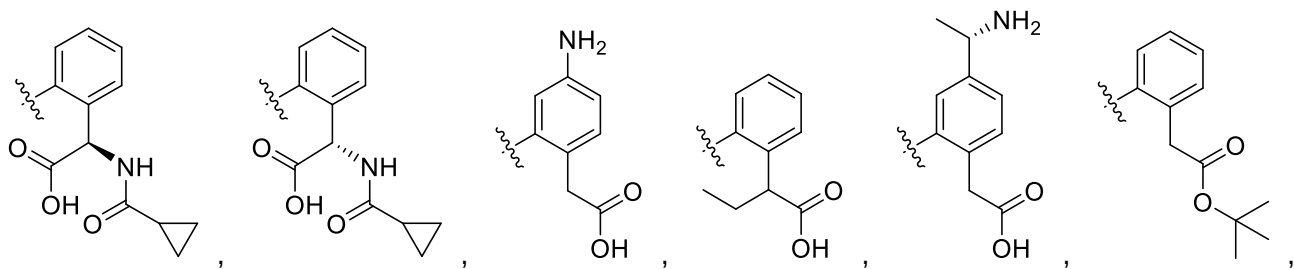
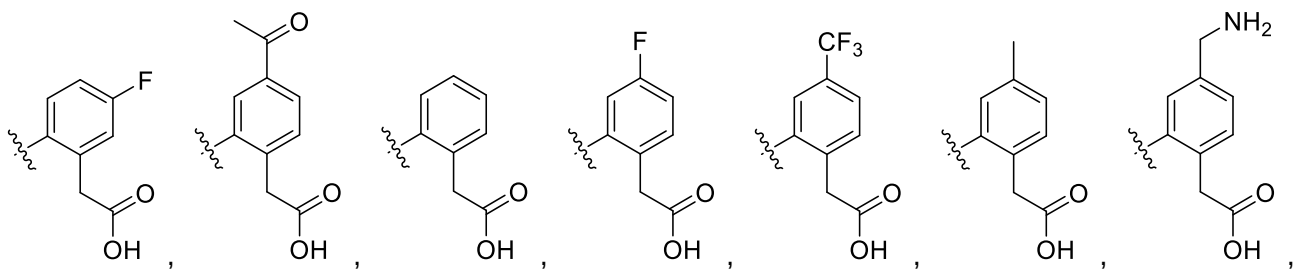
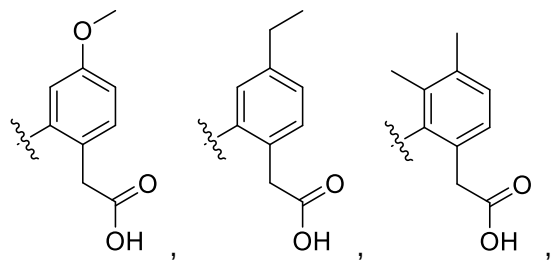
6. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (II), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo:

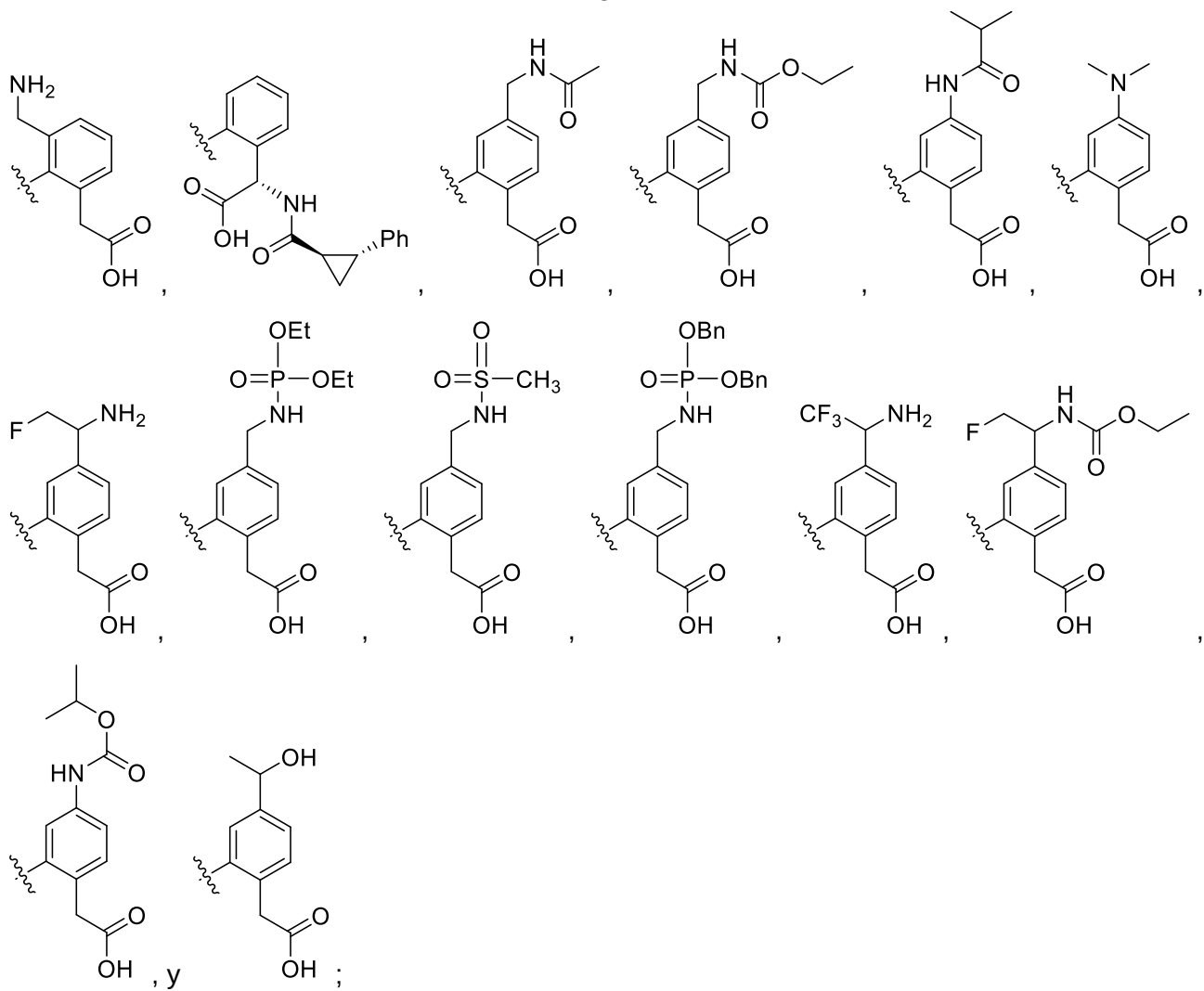


donde:

A

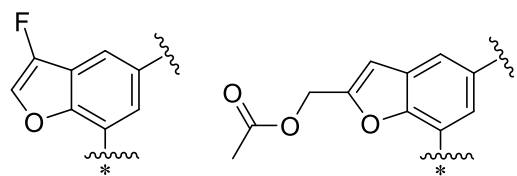
se selecciona entre el grupo que consiste en



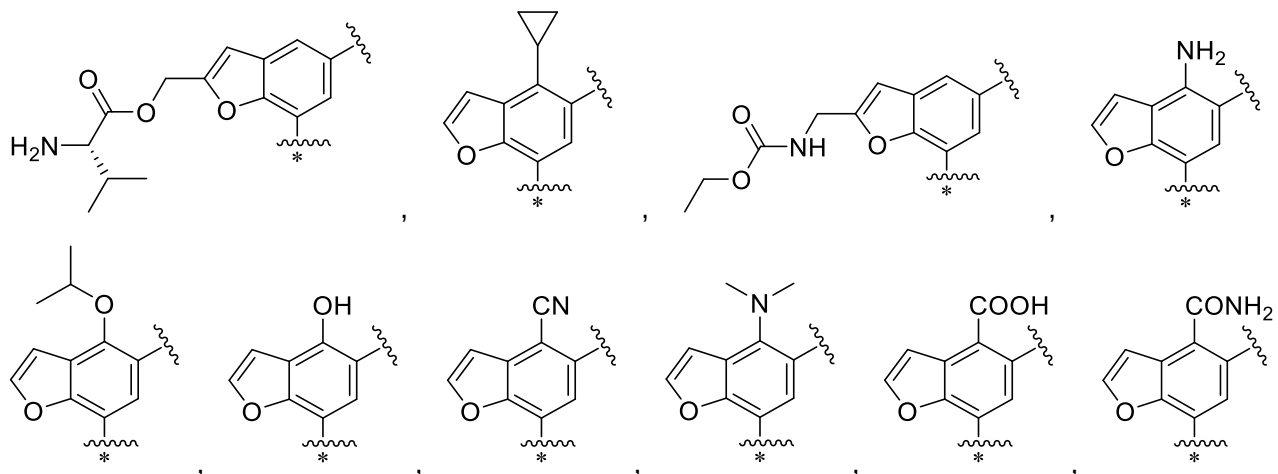


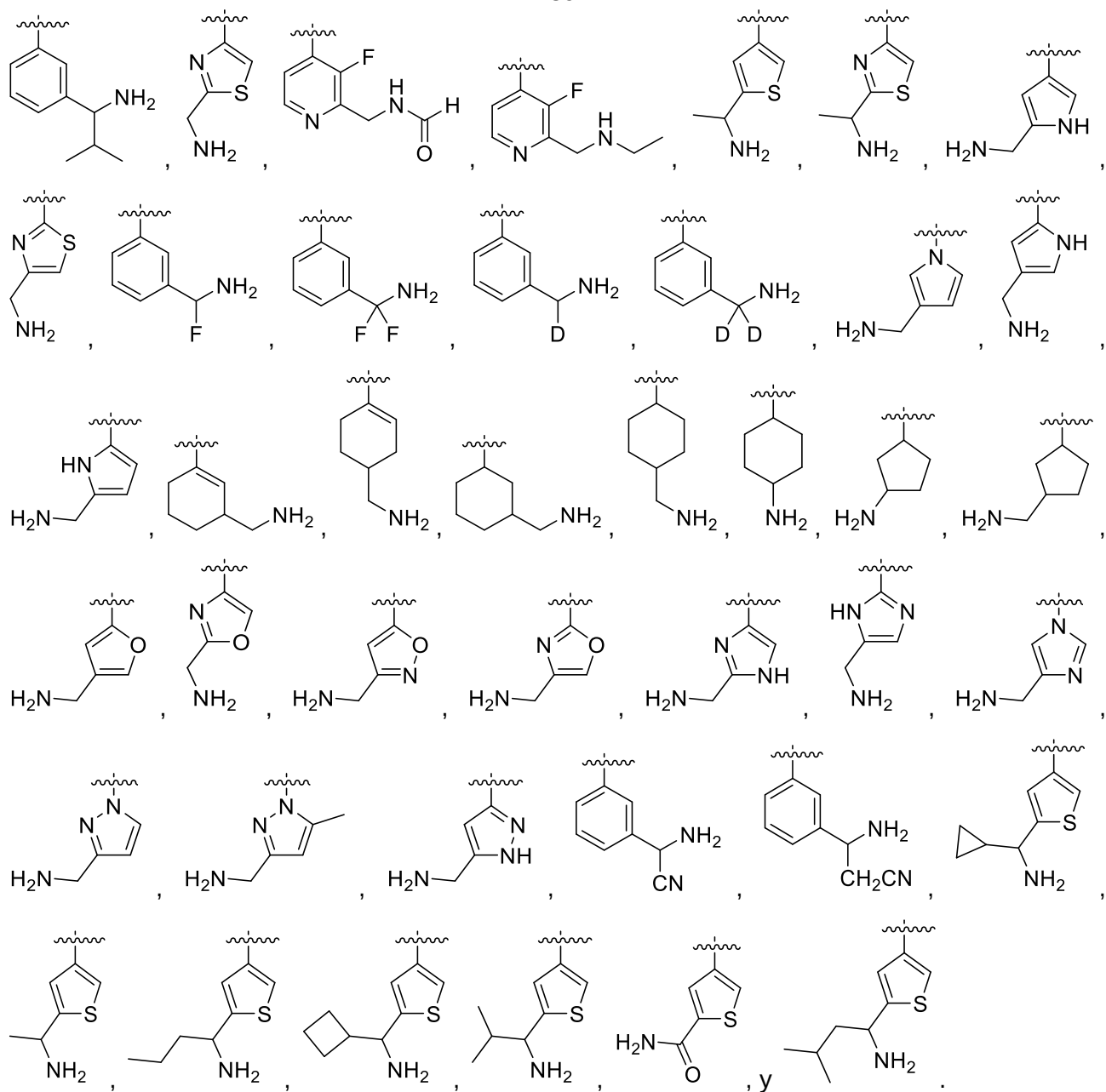
B

se selecciona entre el grupo que consiste en



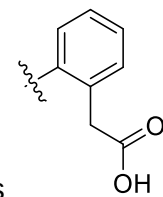
5

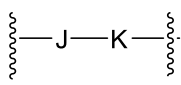
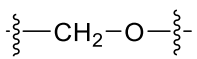




5

7. El compuesto de la reivindicación 6, CARACTERIZADO PORQUE (A) es

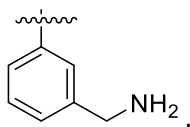
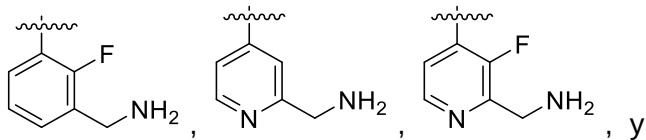


8. El compuesto de la reivindicación 6 o 7, CARACTERIZADO PORQUE  es .

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, CARACTERIZADO PORQUE

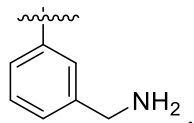
(C)

5 se selecciona entre el grupo que consiste en

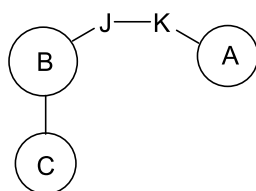


10. El compuesto de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE

(C)

es .

11. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (III), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo:

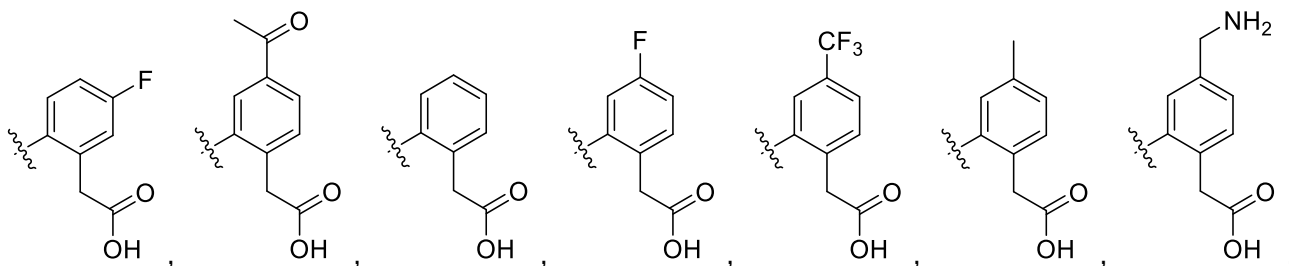
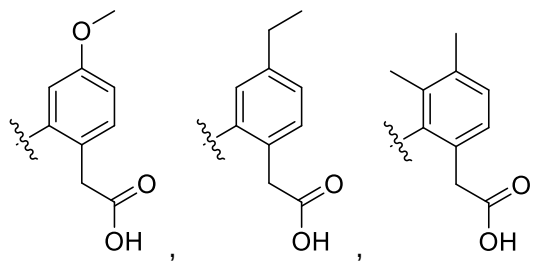


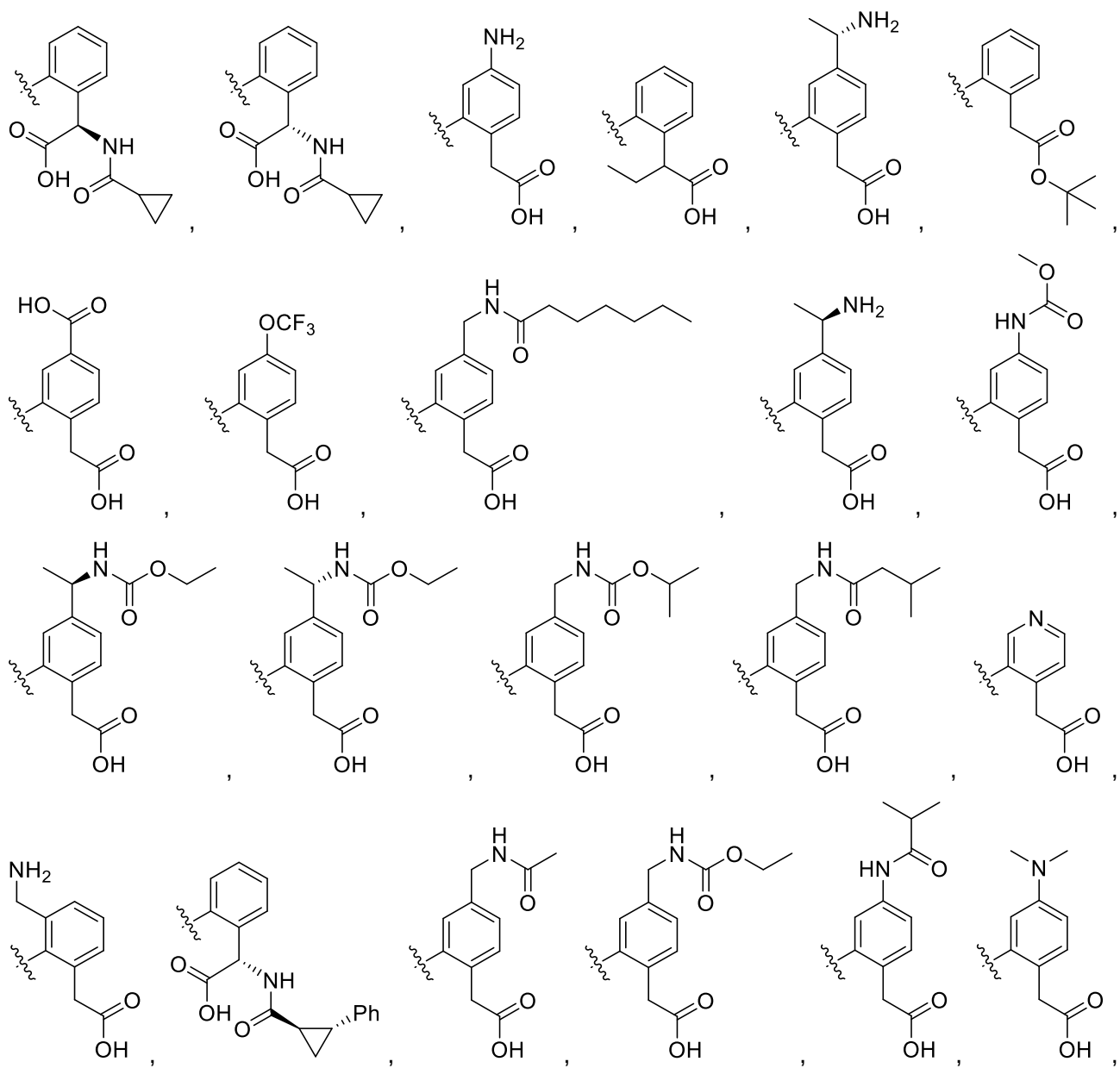
(III);

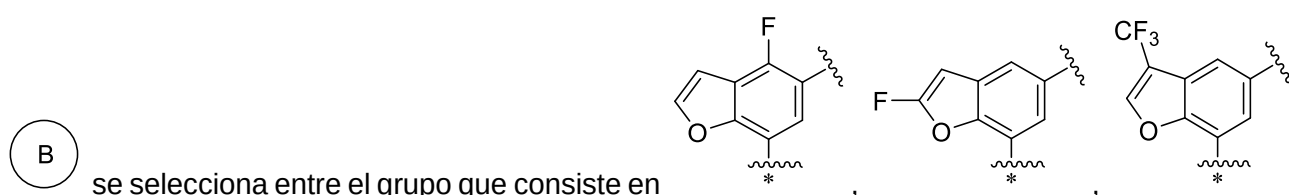
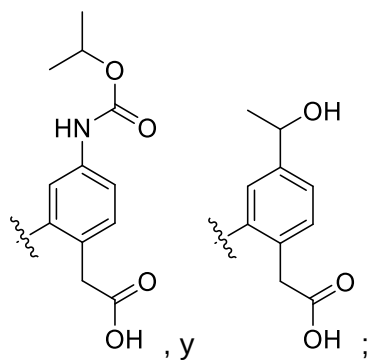
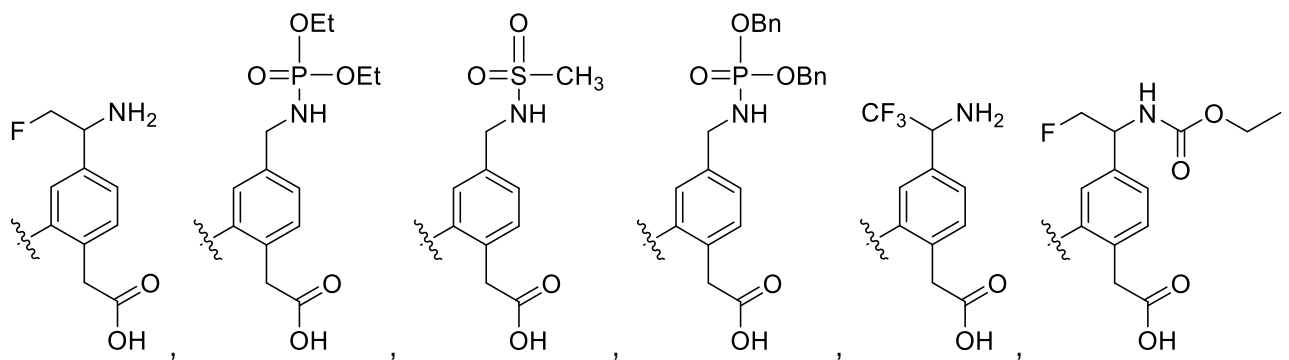
donde:

(A)

se selecciona entre el grupo que consiste en

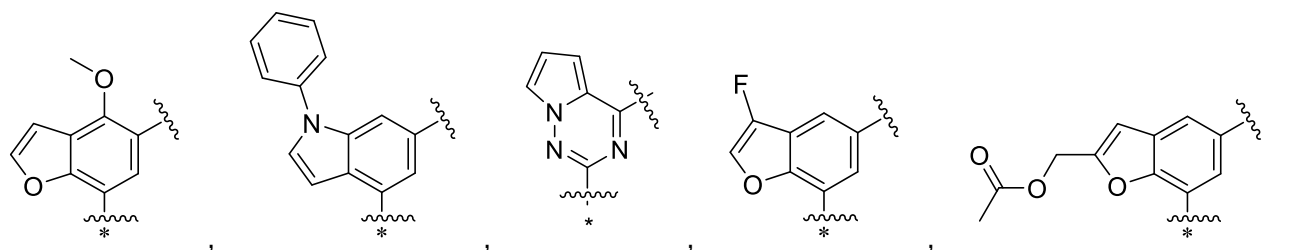
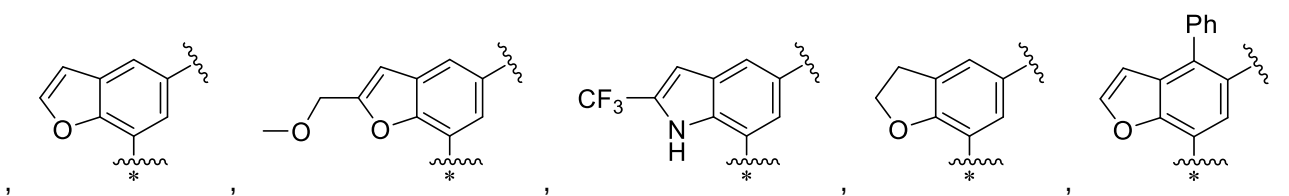




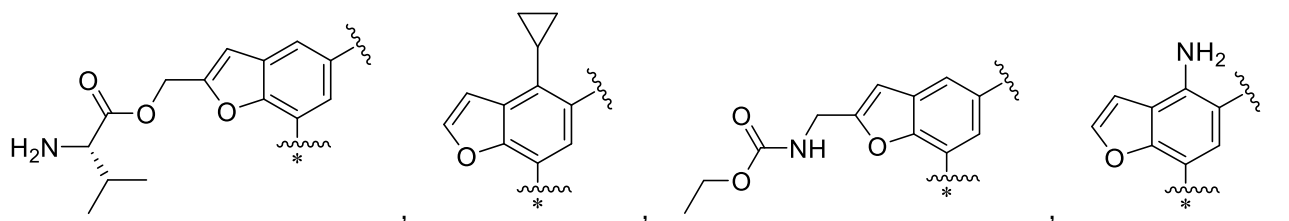


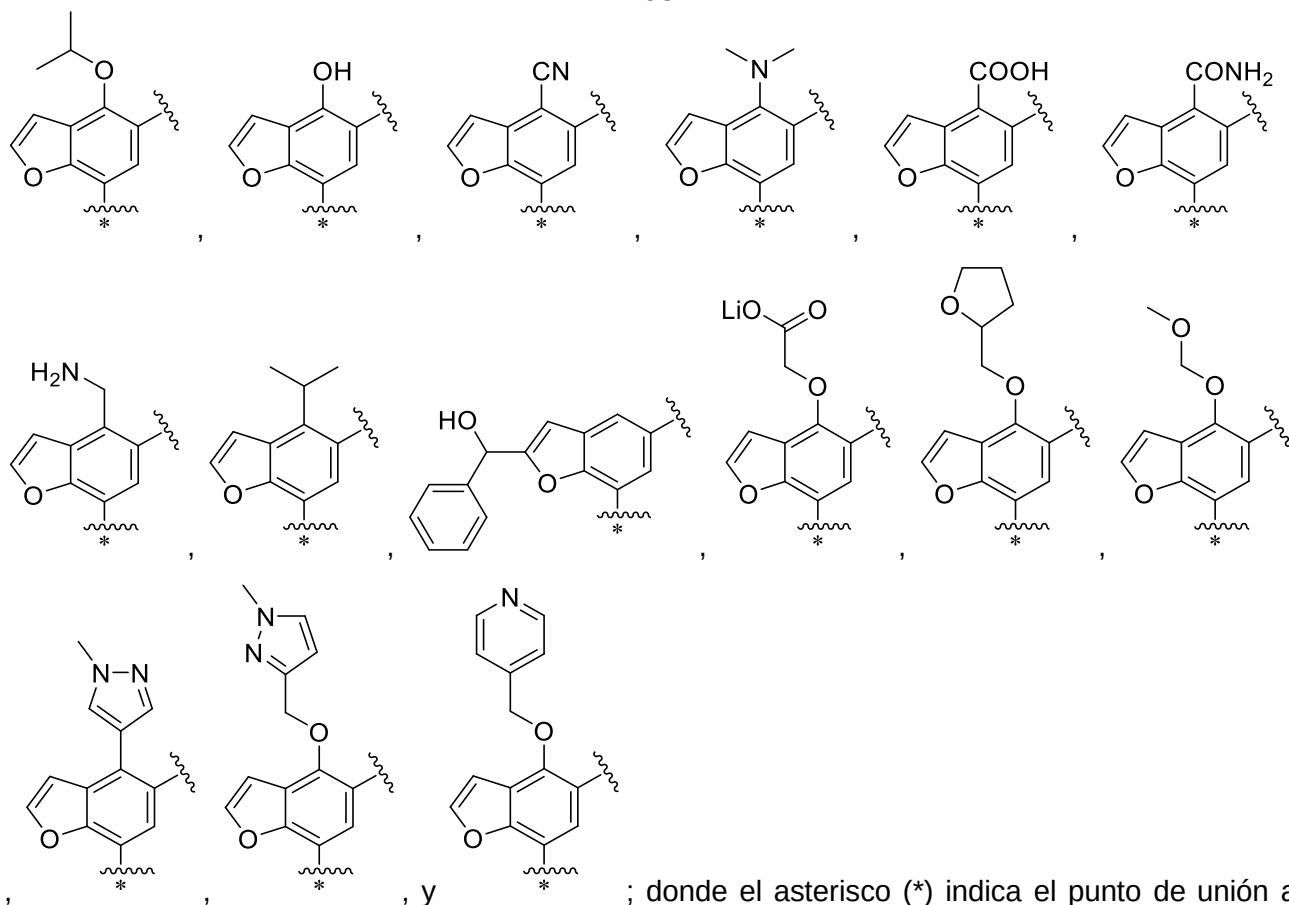
B

se selecciona entre el grupo que consiste en



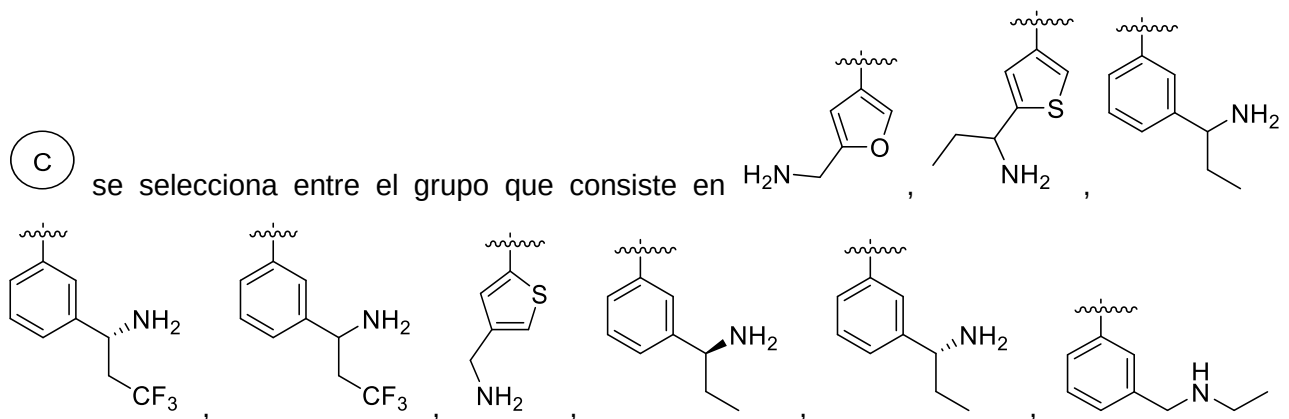
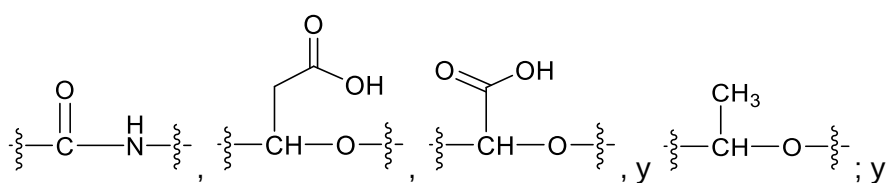
5

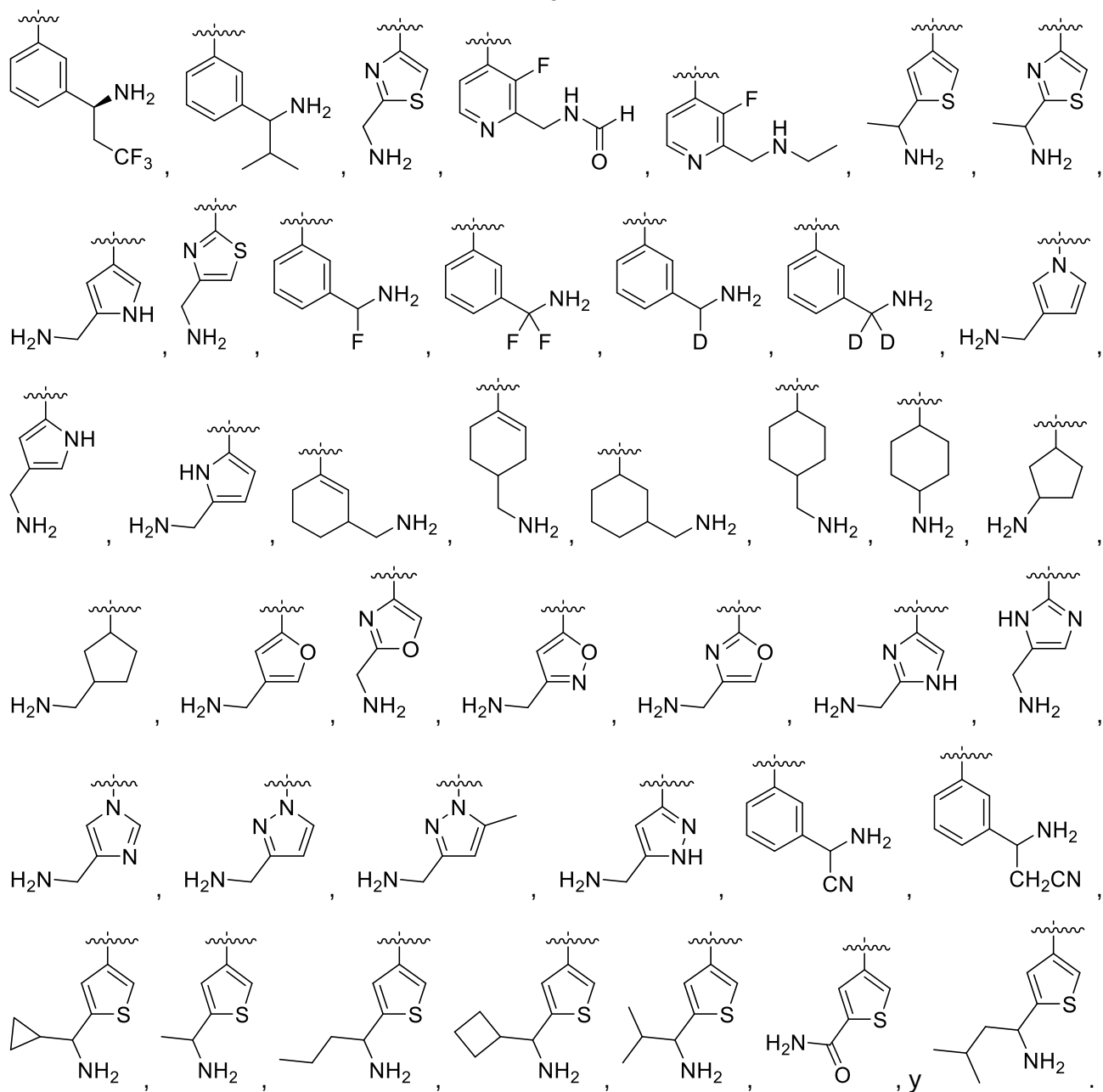




(C) ;

5 ---J---K--- se selecciona entre el grupo que consiste en $\text{---CH}_2\text{---O---}$, $\text{---O---CH}_2\text{---}$,

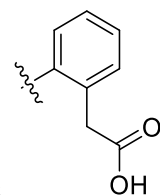




12. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE

(A)

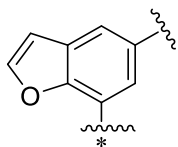
es



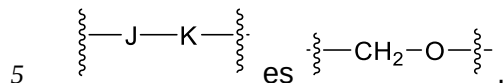
13. El compuesto de la reivindicación 11 o 12, CARACTERIZADO PORQUE



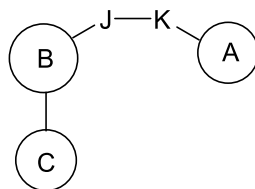
es



14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11-13, CARACTERIZADO PORQUE

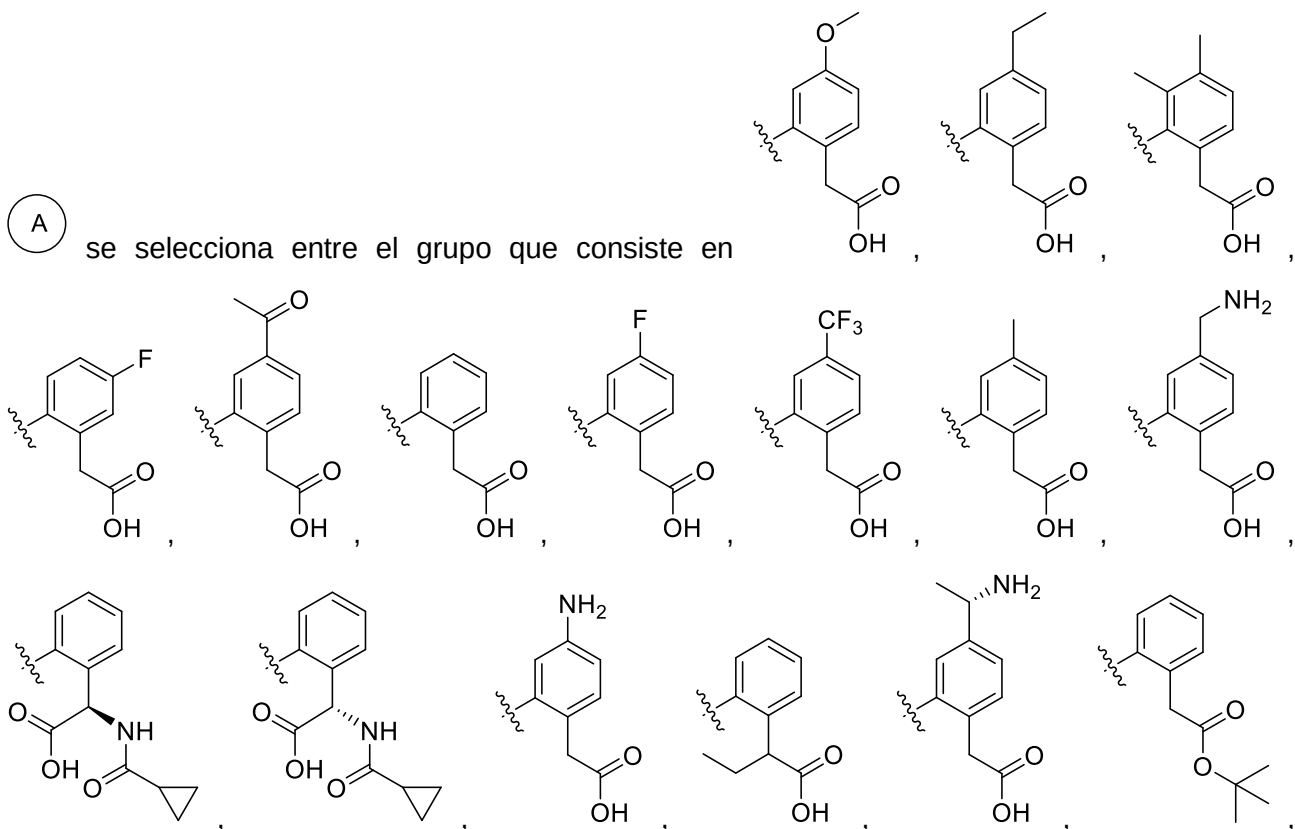


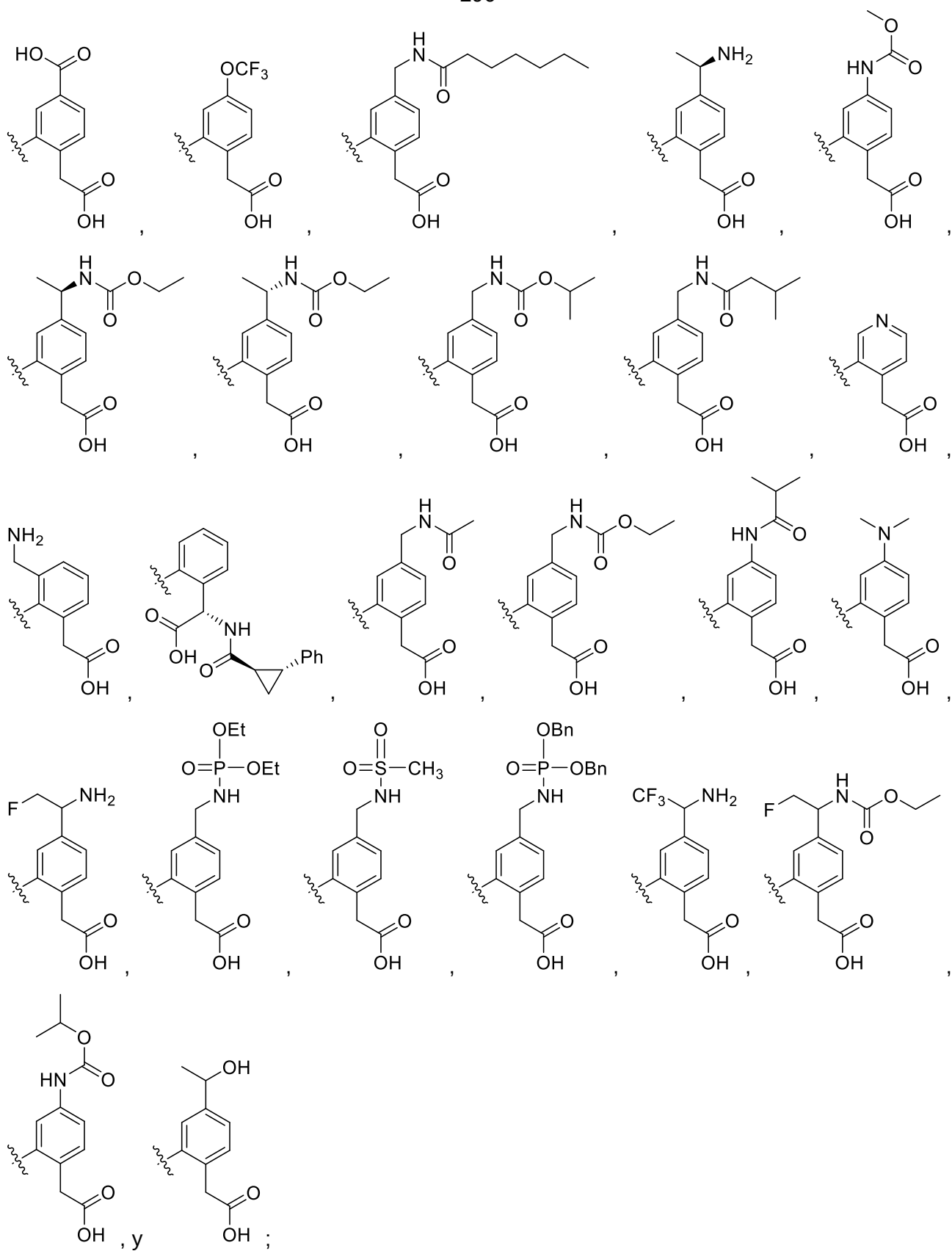
15. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula (IV), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo:



(IV);

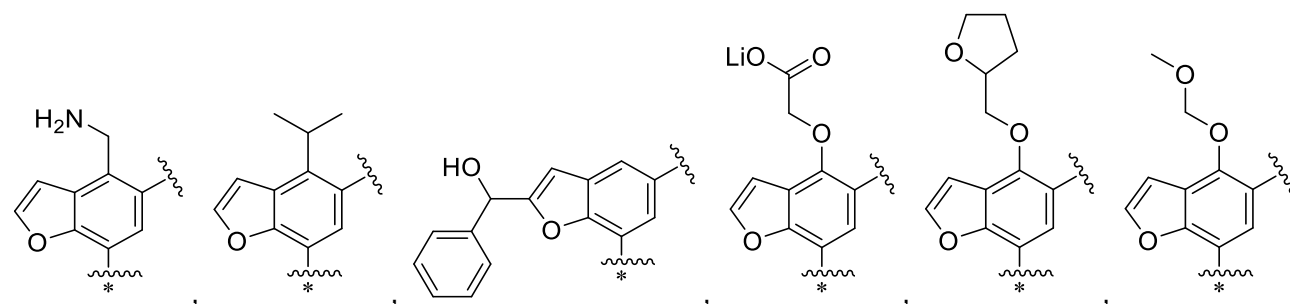
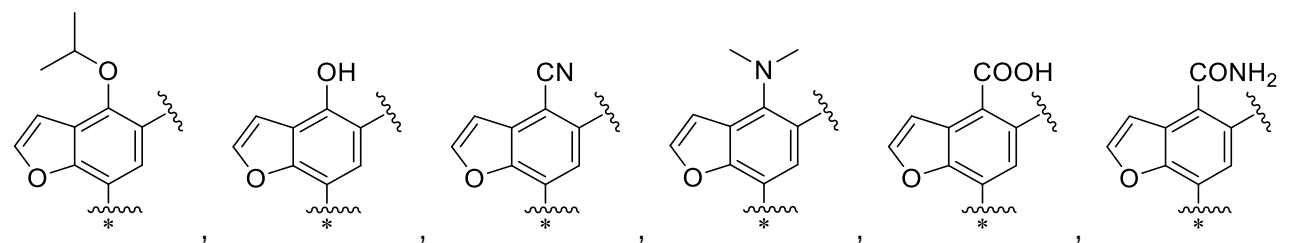
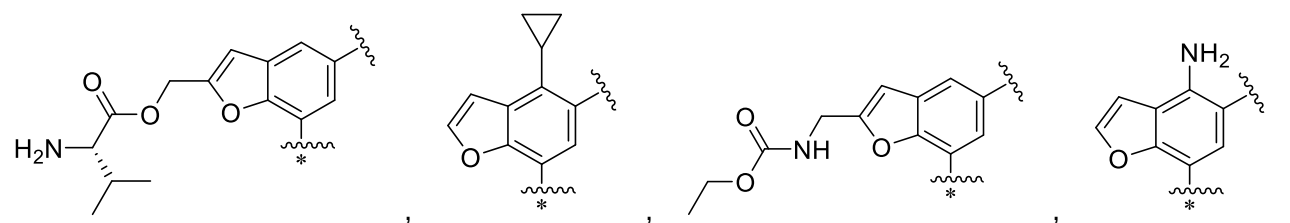
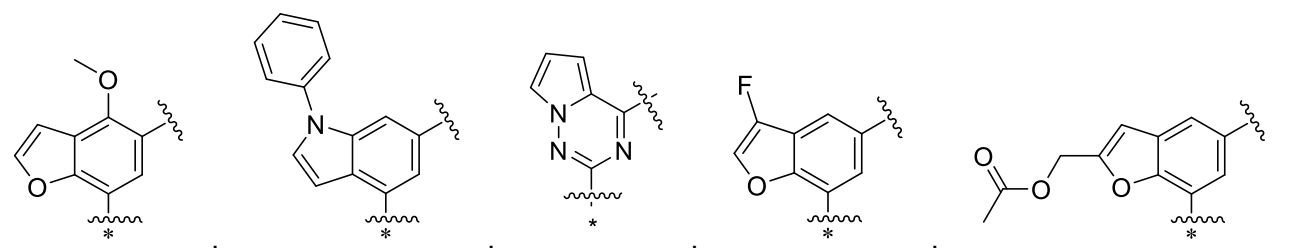
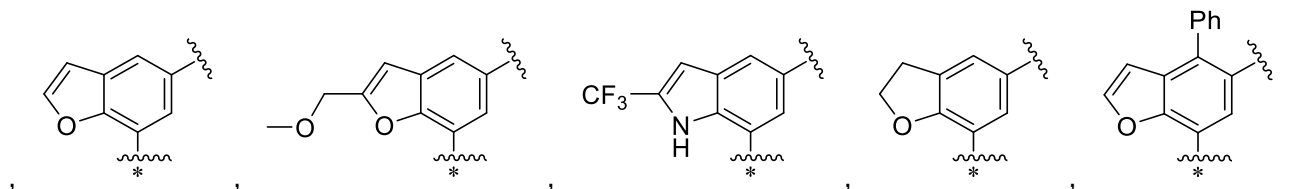
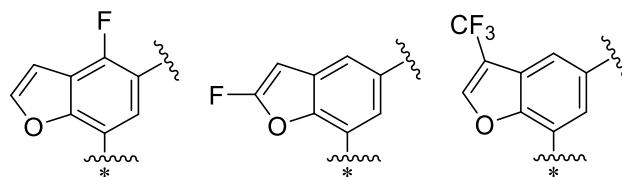
10 donde:

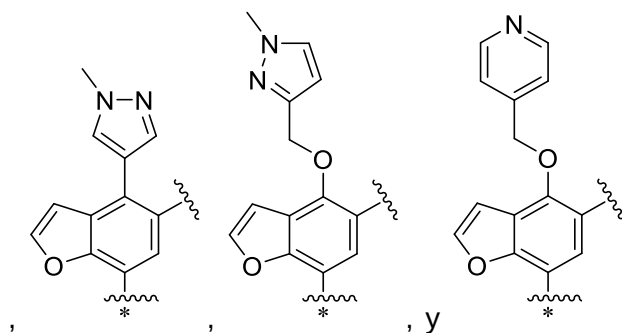




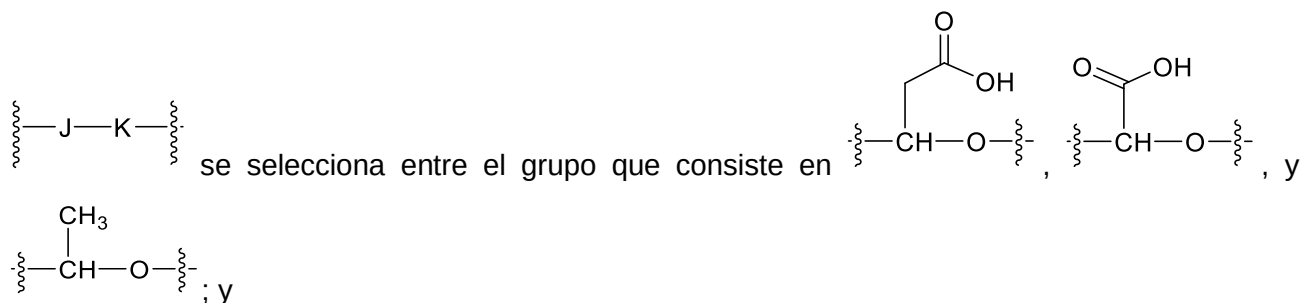
B

se selecciona entre el grupo que consiste en





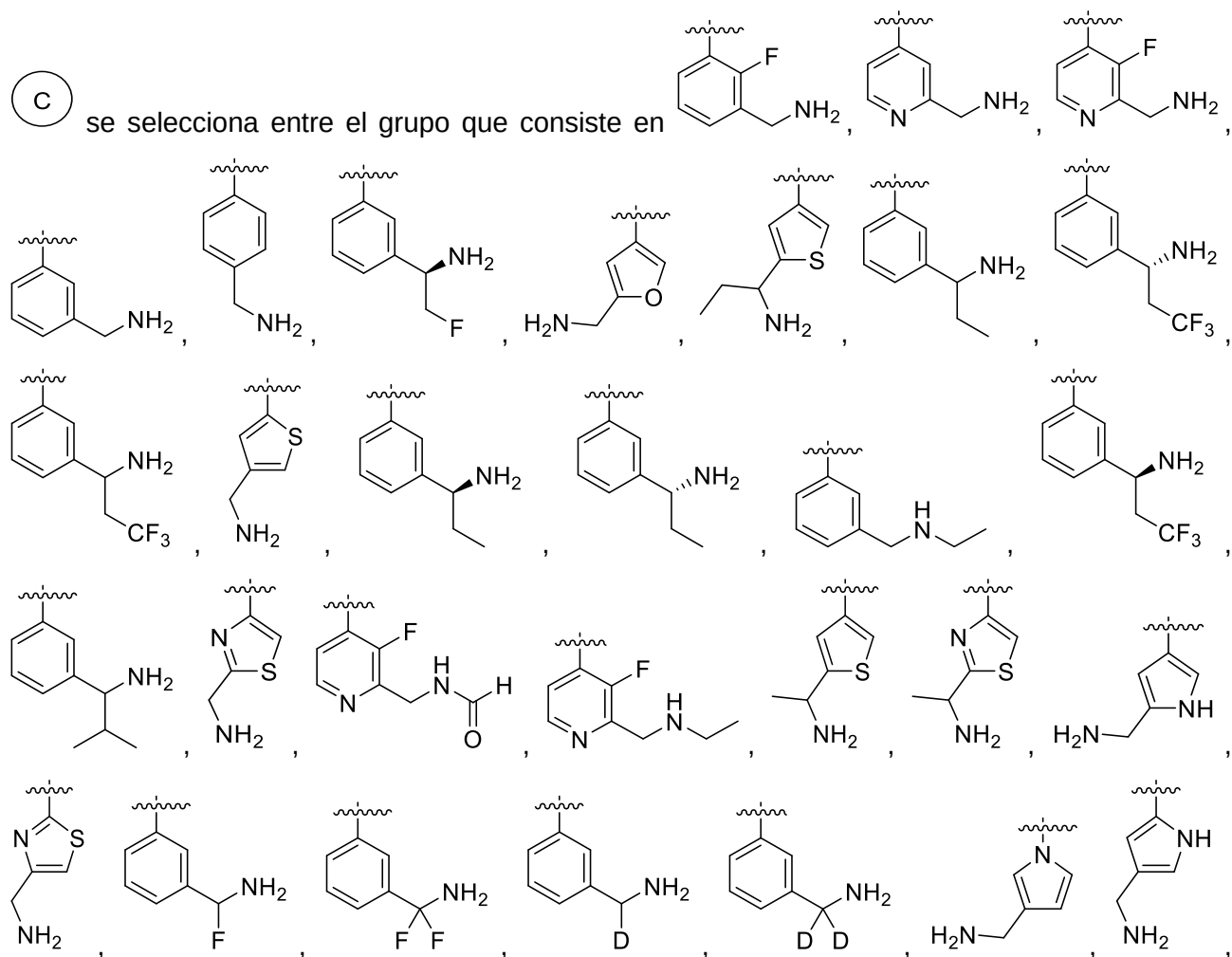
; donde el asterisco (*) indica el punto de unión a

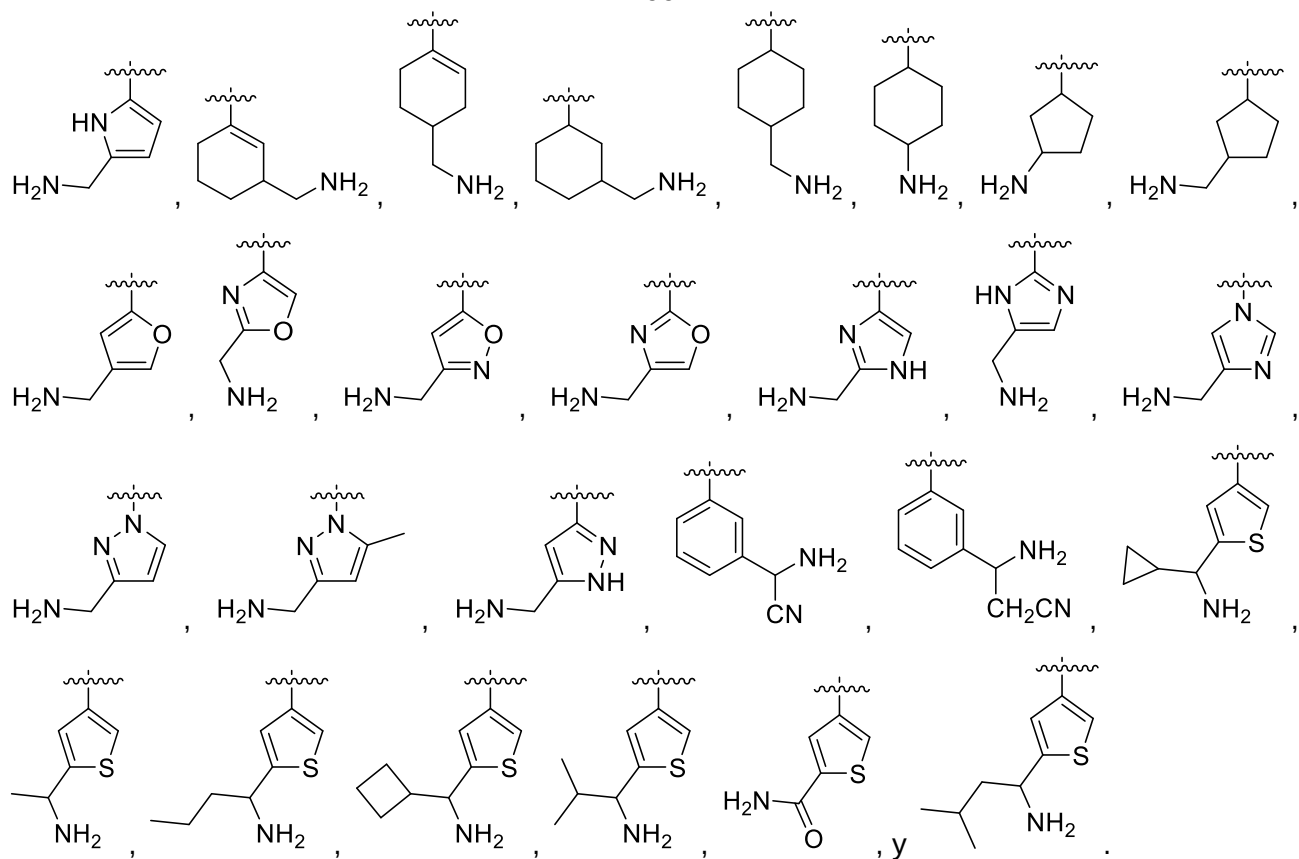


5



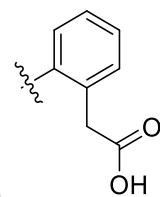
se selecciona entre el grupo que consiste en



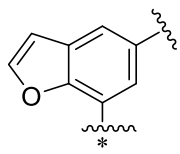


5

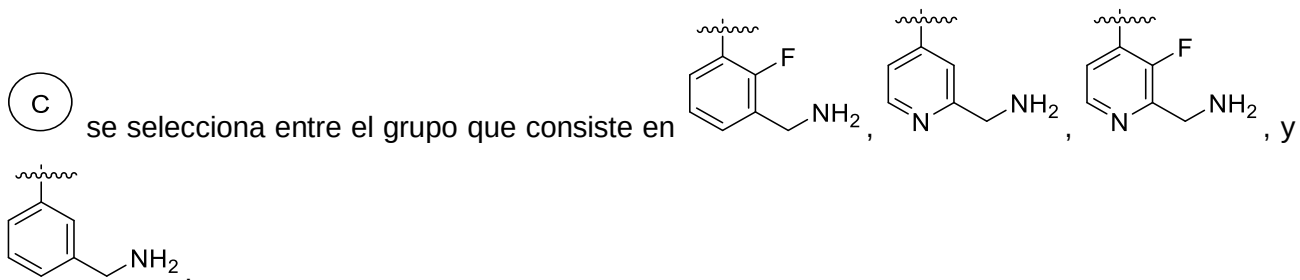
16. El compuesto de la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE (A) es



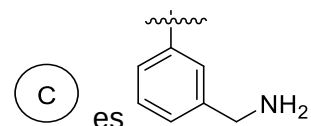
17. El compuesto de la reivindicación 15 o 16, CARACTERIZADO PORQUE (B) es



18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, CARACTERIZADO PORQUE

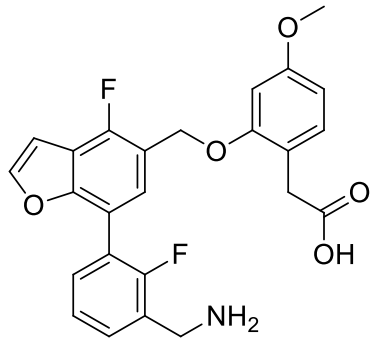
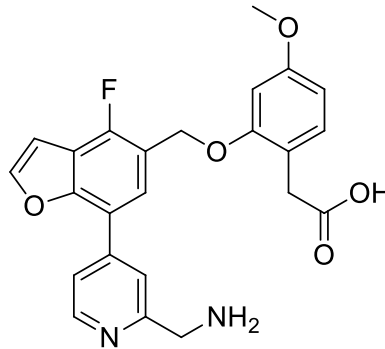
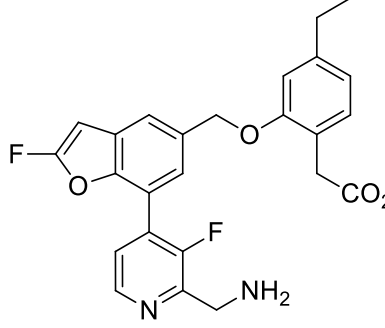
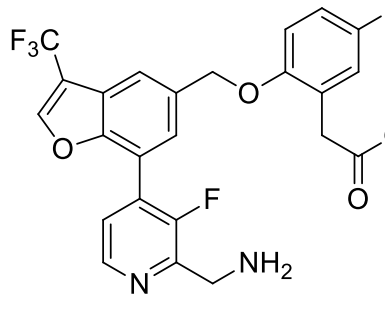


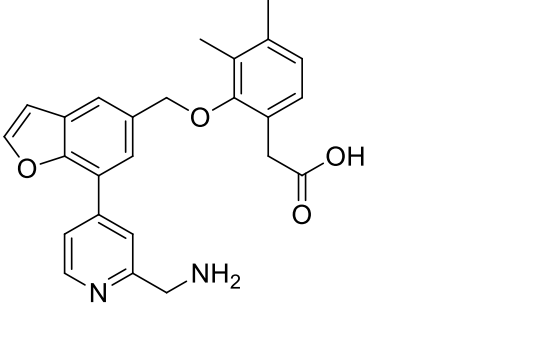
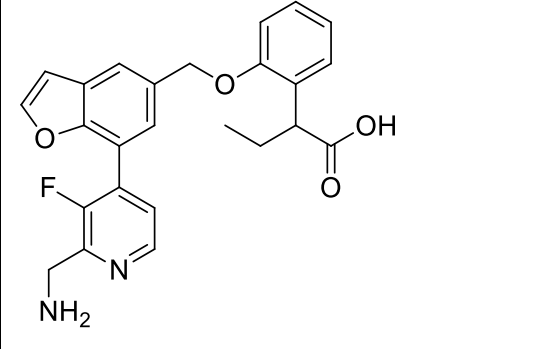
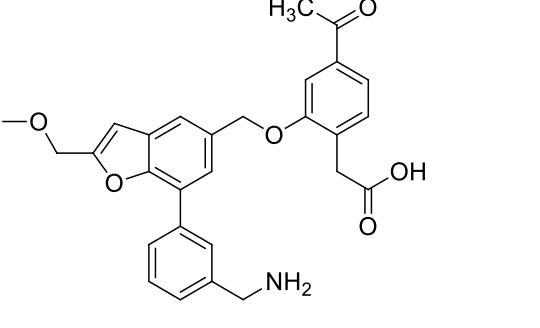
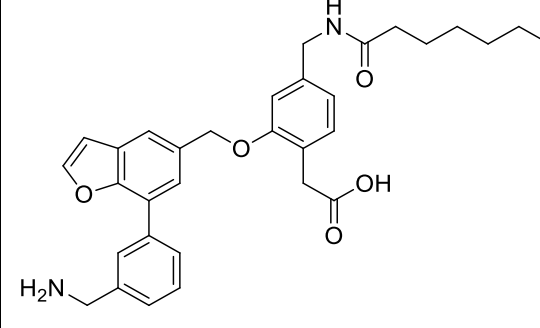
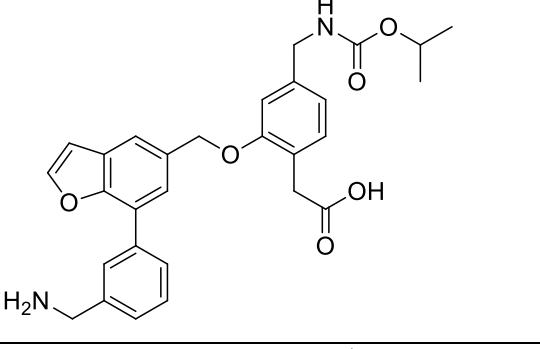
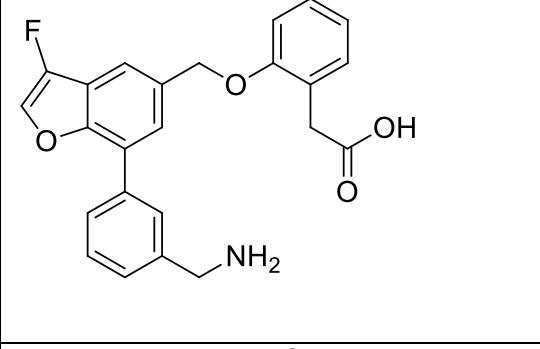
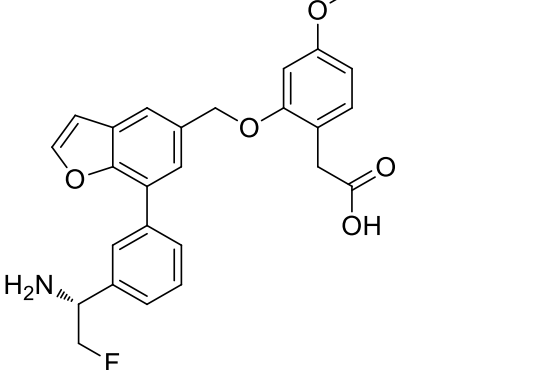
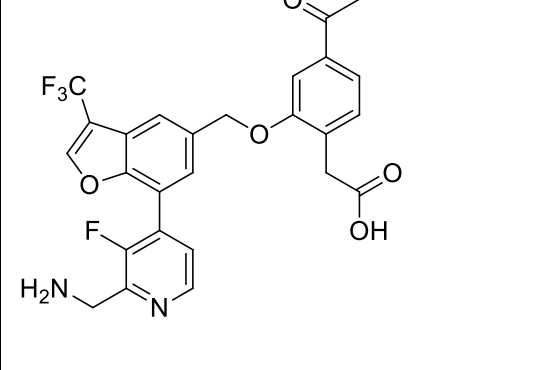
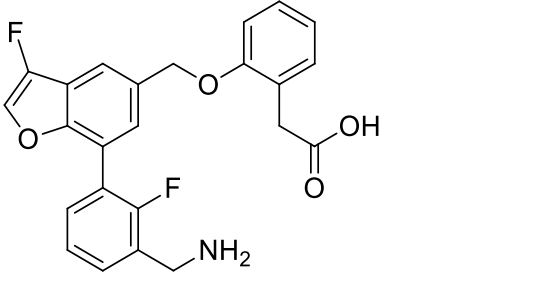
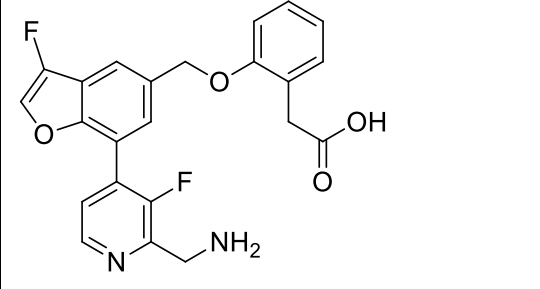
19. El compuesto de la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE

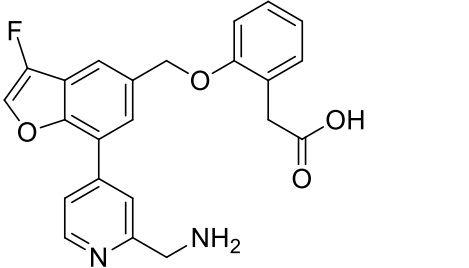
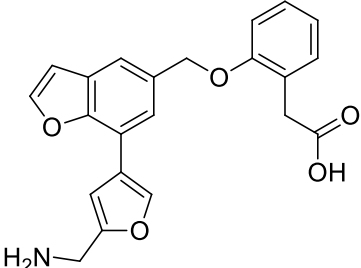
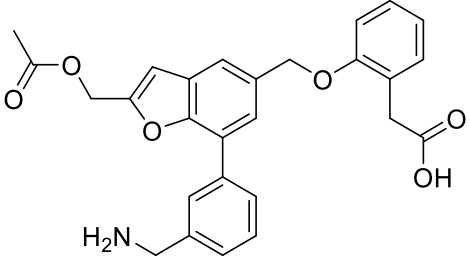
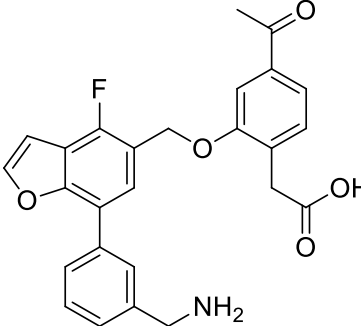
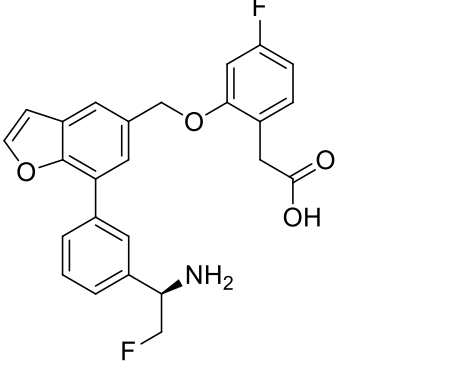
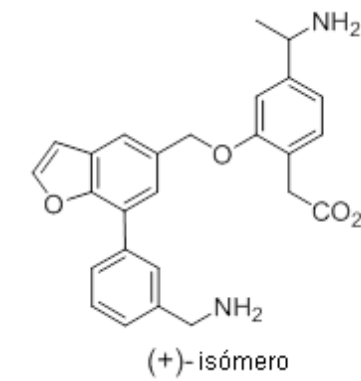
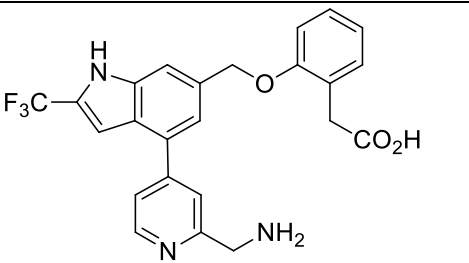
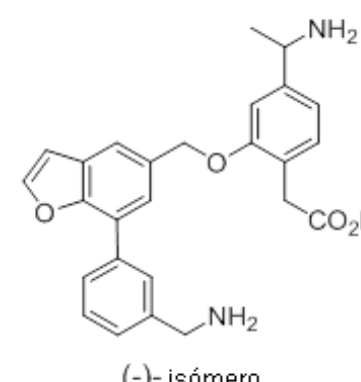


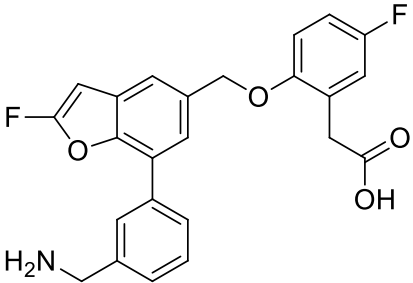
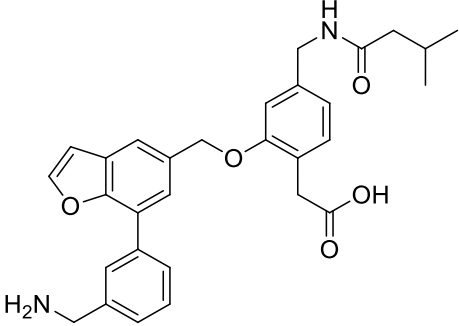
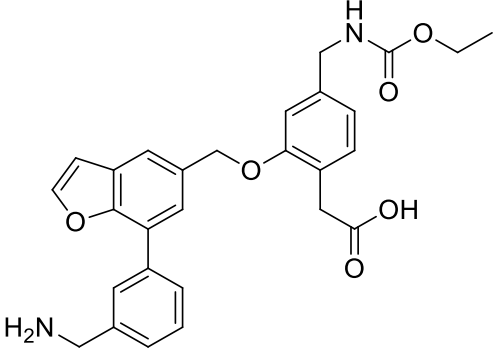
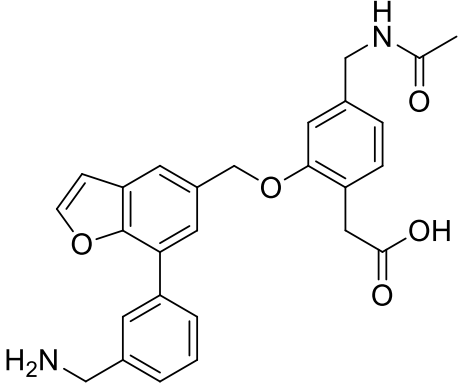
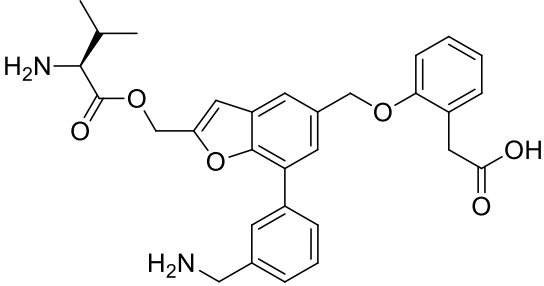
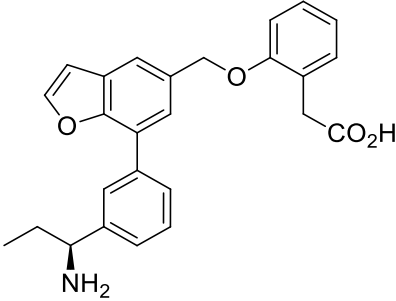
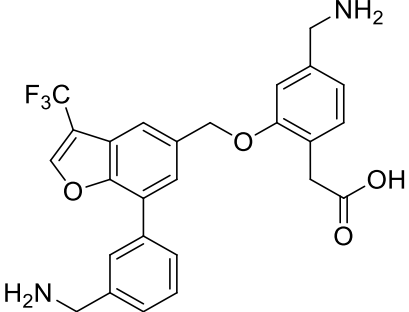
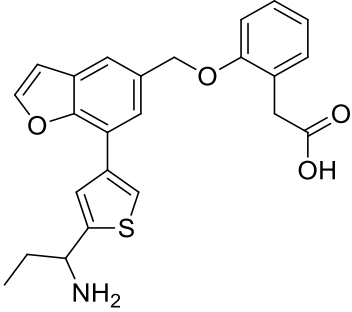
5 .

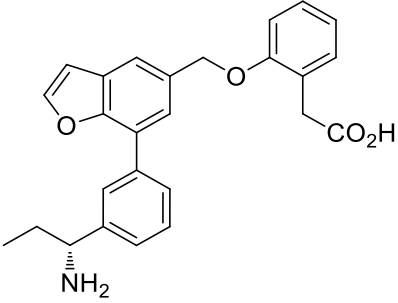
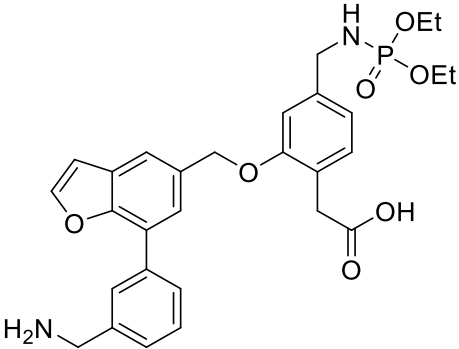
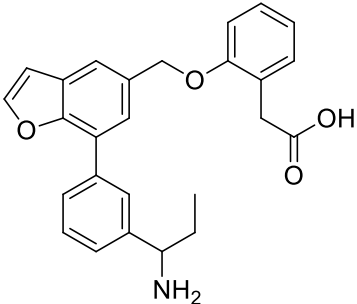
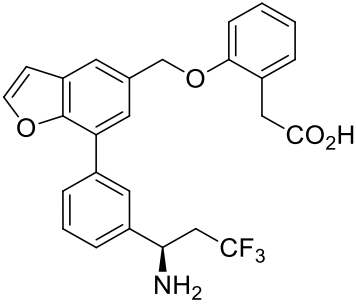
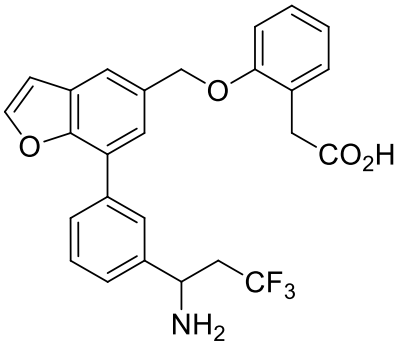
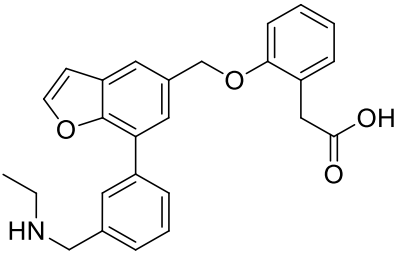
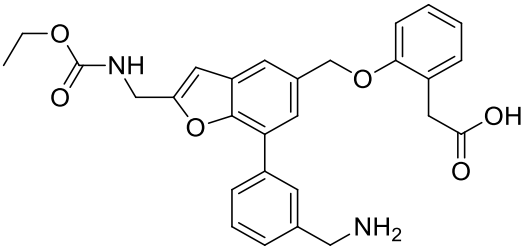
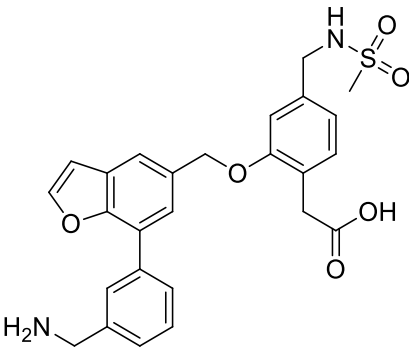
20. Un compuesto, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre los compuestos de la tabla siguiente:

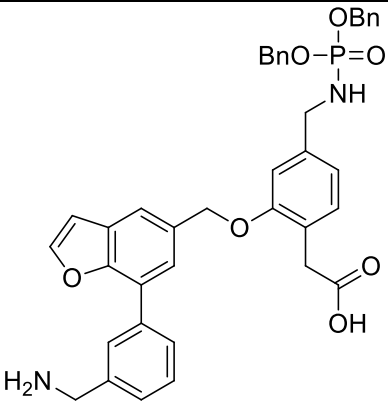
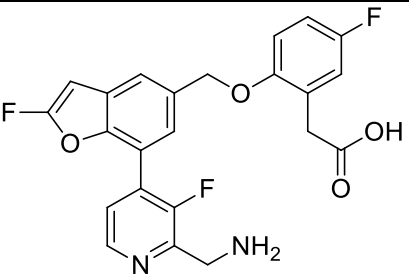
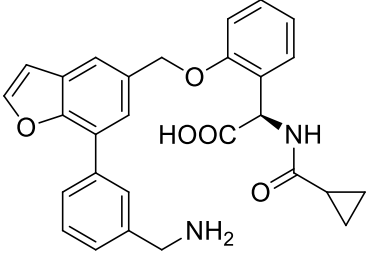
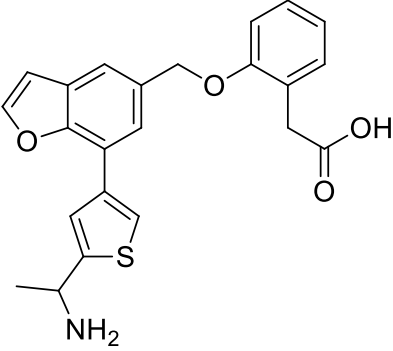
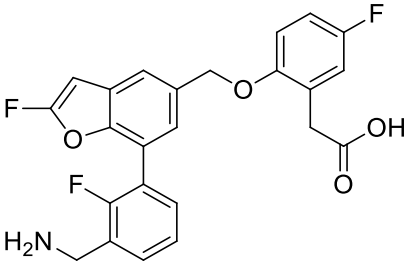
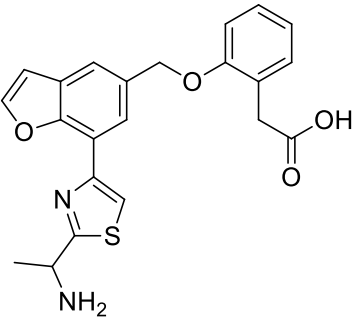
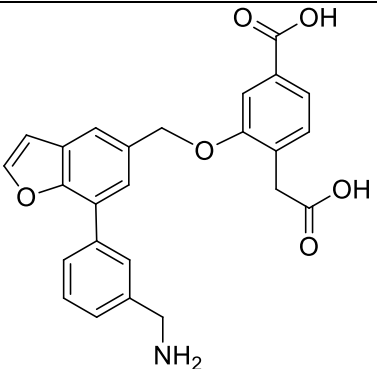
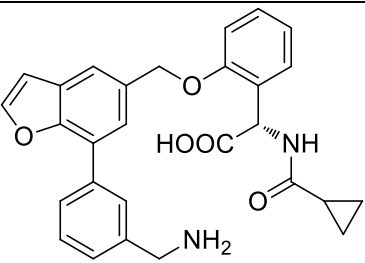
	
	

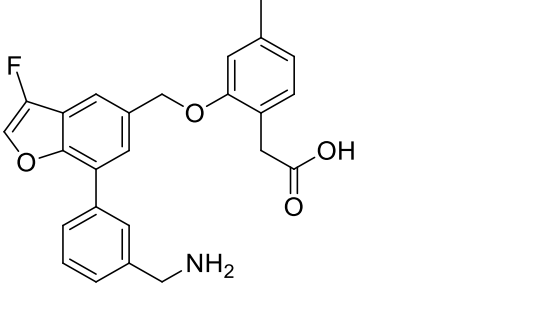
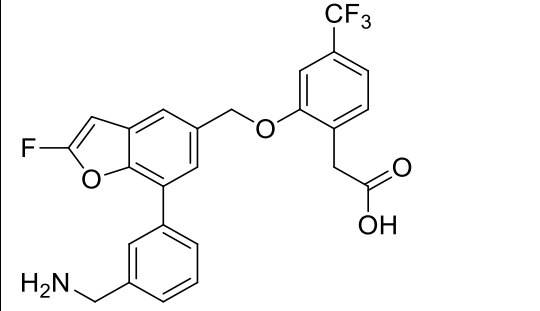
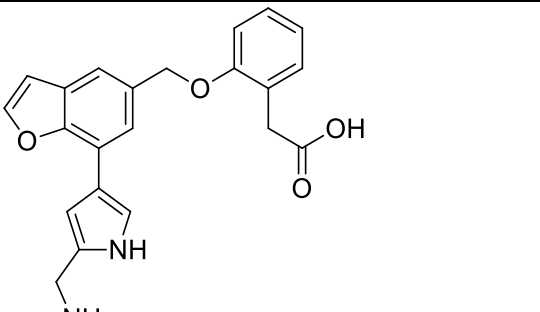
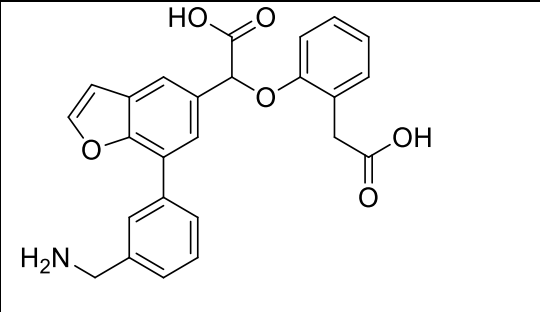
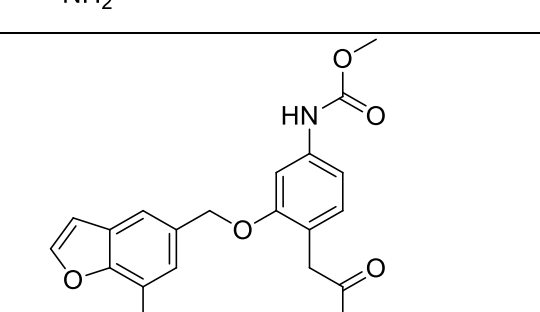
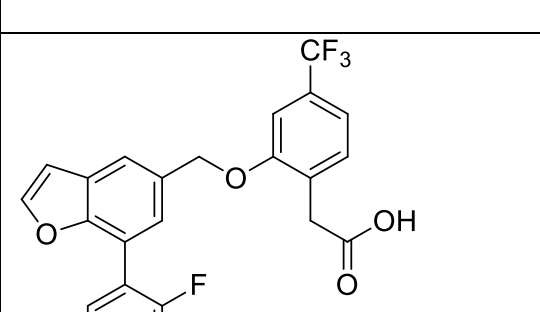
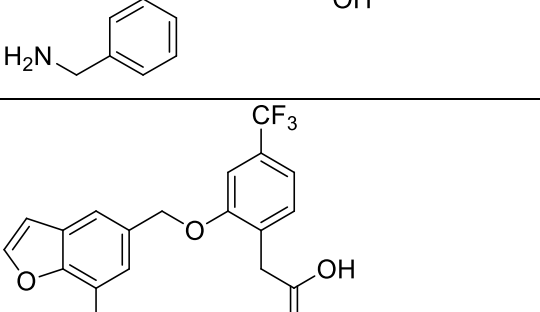
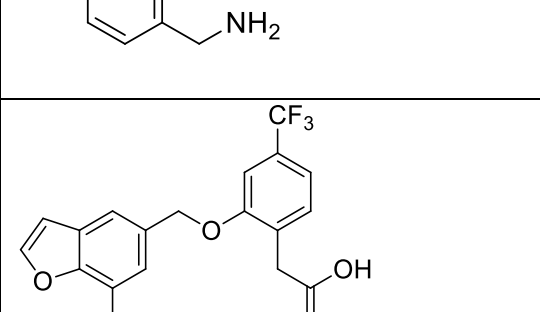
 <chem>CC(=O)CCc1ccc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=CC=C5N=C4CN)cc1</chem>	 <chem>CC(=O)Cc1ccc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=C(C=C4)N=C5CN)cc1</chem>
 <chem>COc1ccc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=C(C=C4)CN)cc1C(=O)CC</chem>	 <chem>CCCCCCC(=O)NCc1ccc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=C(C=C4)CN)cc1C(=O)CC</chem>
 <chem>CC(C)OC(=O)NCc1ccc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=C(C=C4)CN)cc1C(=O)CC</chem>	 <chem>Fc1cc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=C(C=C4)CN)cc1C(=O)CC</chem>
 <chem>COc1ccc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=C(C=C4)CN)cc1C(=O)CC</chem>	 <chem>CC(=O)Cc1ccc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=C(C=C4)N=C5CN)cc1C(=O)CC</chem>
 <chem>Fc1cc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=C(C=C4)CN)cc1C(=O)CC</chem>	 <chem>Fc1cc(OCC2=CC=C3C(=C2)OC4=CC=C(C=C3)C5=CC=C(C=C4)N=C5CN)cc1C(=O)CC</chem>

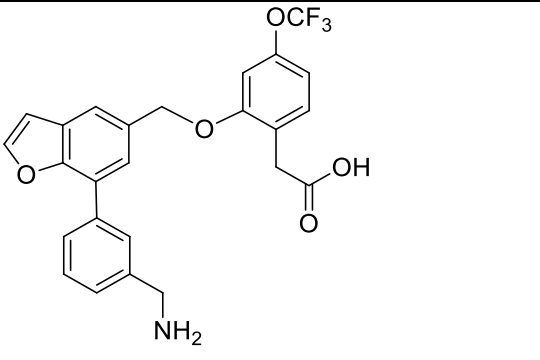
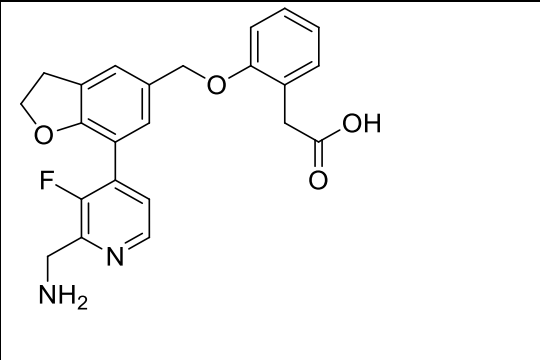
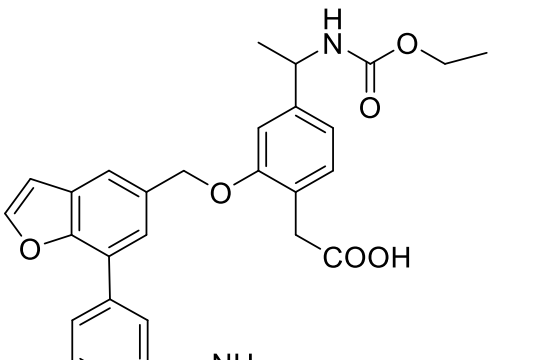
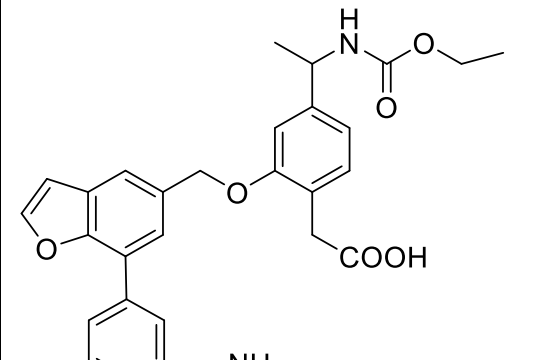
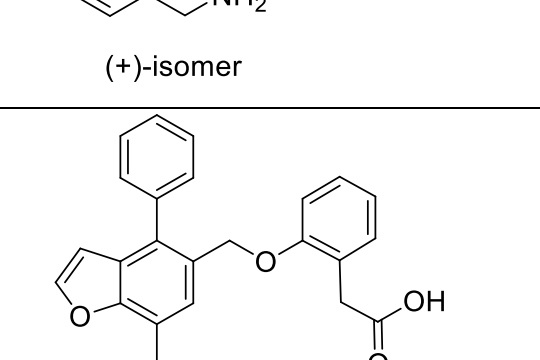
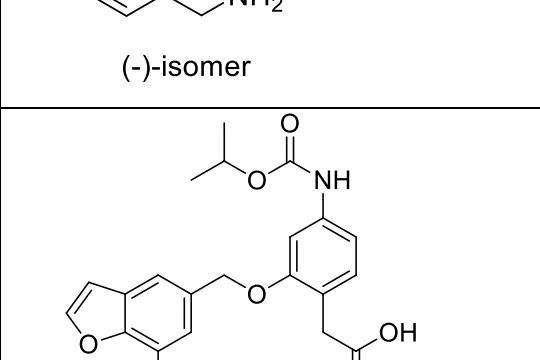
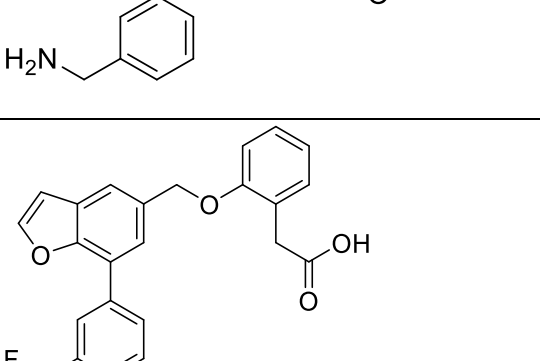
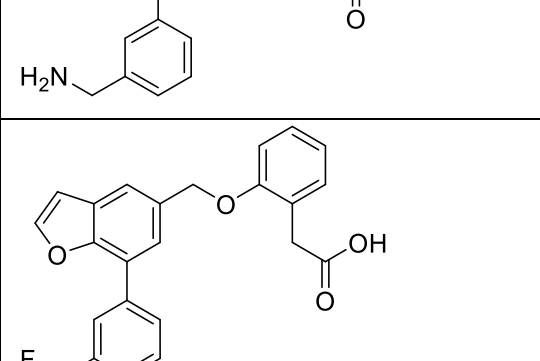
	
	
	 (+)-isómero
	 (-)-isómero

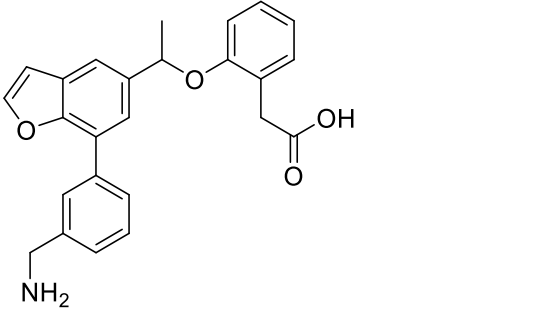
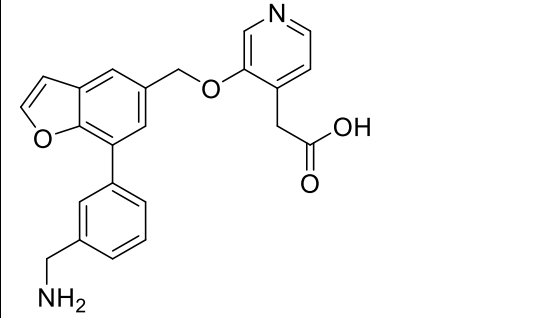
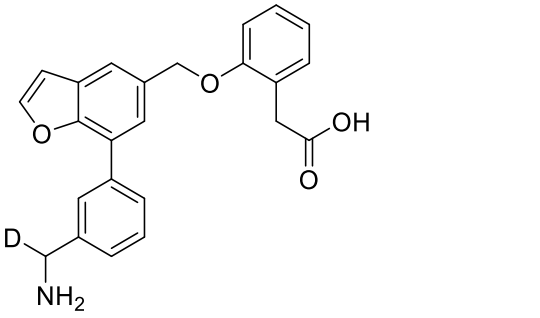
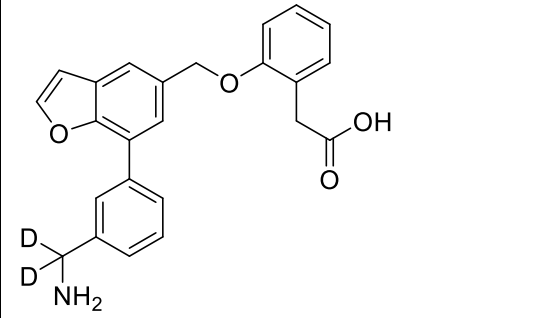
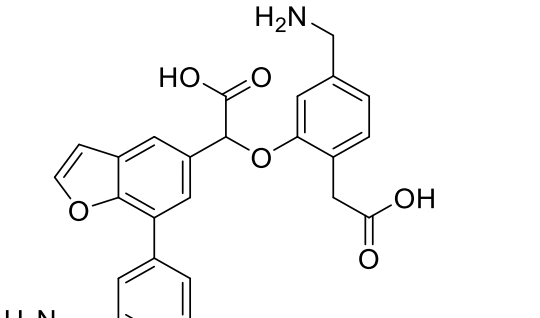
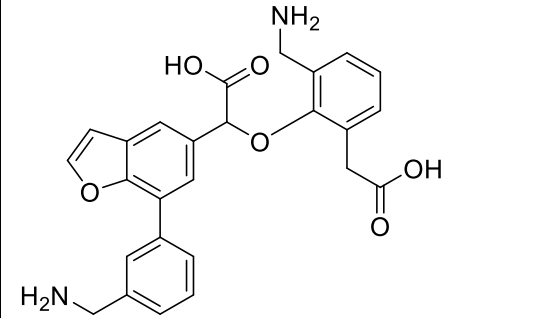
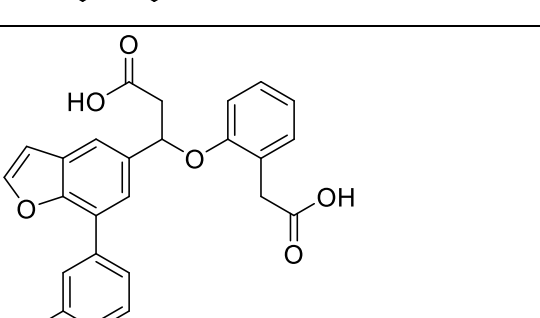
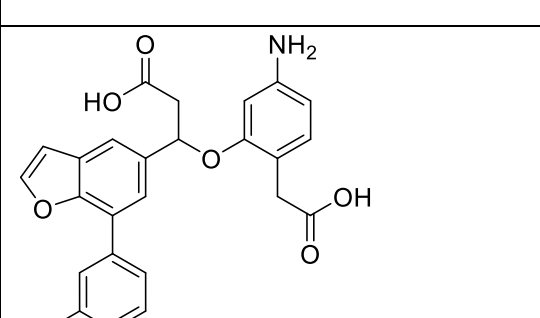
 <chem>NCc1ccc(cc1)-c2cc3cc(OCc4ccc(cc4)C(=O)O)c5cc(F)cc5o3</chem>	 <chem>CC(C)C(=O)NCc1ccc(OCc2cc3cc(OCc4ccc(cc4)C(=O)O)c5cc6ccccc6o3)cc2c1</chem>
 <chem>CCOC(=O)NCc1ccc(OCc2cc3cc(OCc4ccc(cc4)C(=O)O)c5cc6ccccc6o3)cc2c1</chem>	 <chem>CC(=O)NCc1ccc(OCc2cc3cc(OCc4ccc(cc4)C(=O)O)c5cc6ccccc6o3)cc2c1</chem>
 <chem>CC(C)[C@H](N)C(=O)OCc1cc2cc(OCc3ccc(cc3)C(=O)O)c4cc5ccccc5o2cc1c3</chem>	 <chem>CC[C@H](N)c1ccc(OCc2cc3cc(OCc4ccc(cc4)C(=O)O)c5cc6ccccc6o3)cc2c1</chem>
 <chem>NCc1ccc(cc1)-c2cc3cc(OCc4ccc(cc4)C(=O)O)c5cc(F)cc5o3</chem>	 <chem>CC[C@H](N)c1ccc(OCc2cc3cc(OCc4ccc(cc4)C(=O)O)c5cc6ccccc6o3)cc2c1</chem>

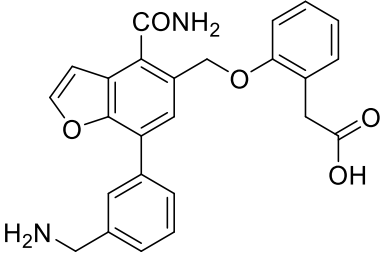
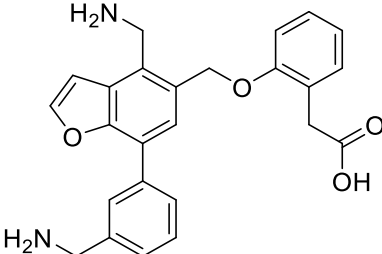
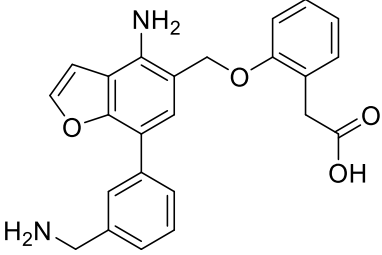
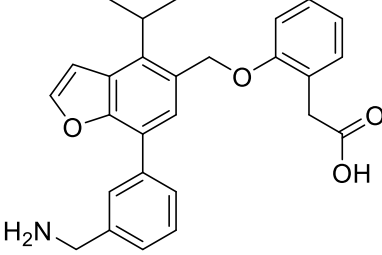
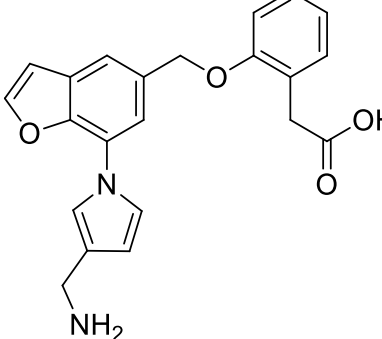
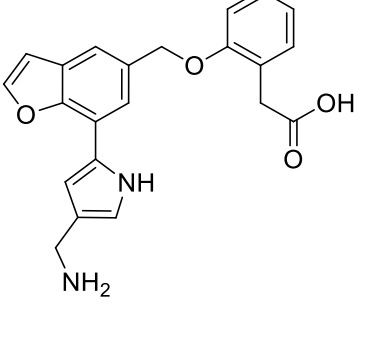
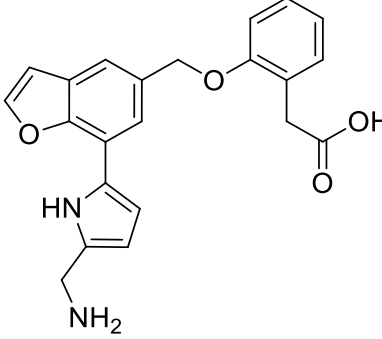
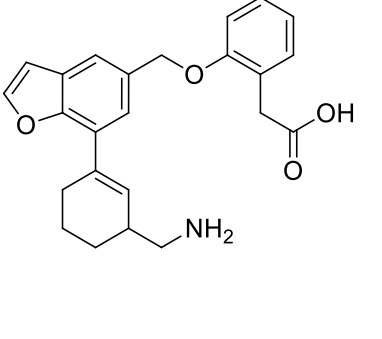
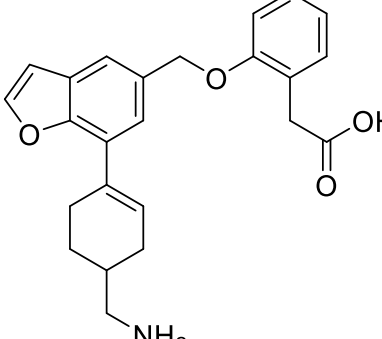
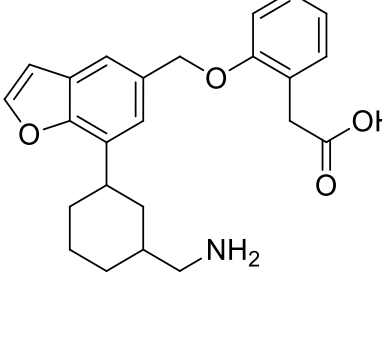
	
	
	
	

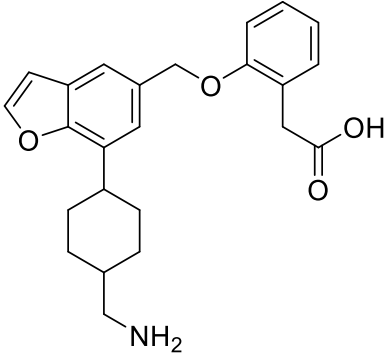
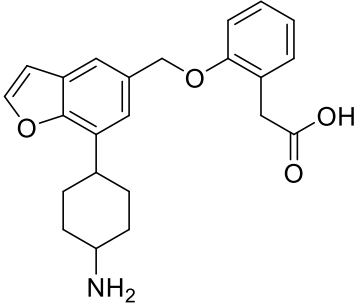
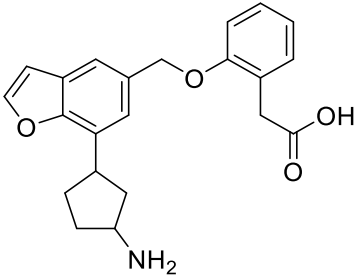
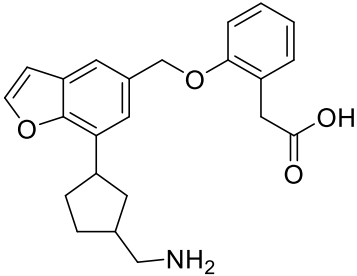
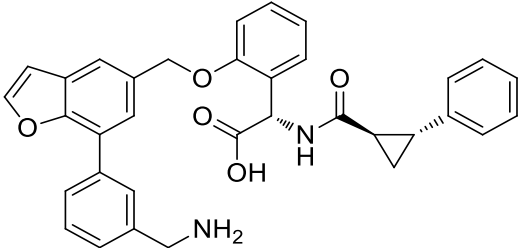
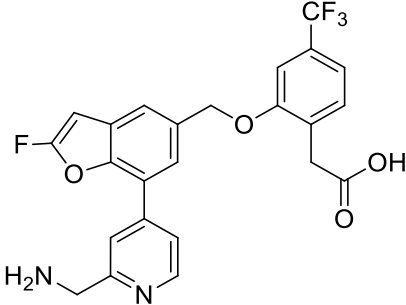
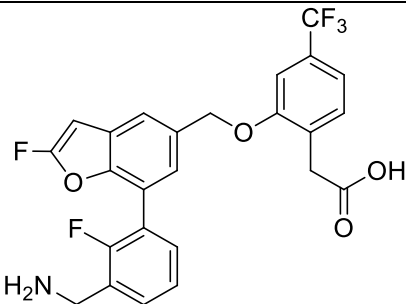
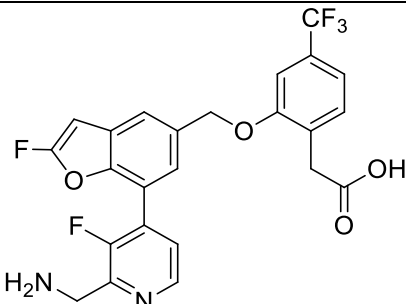
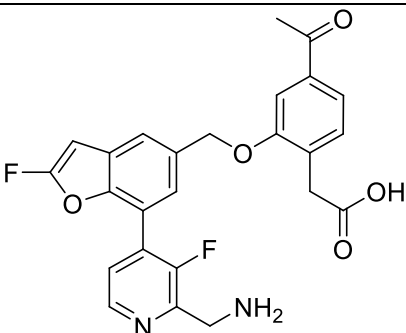
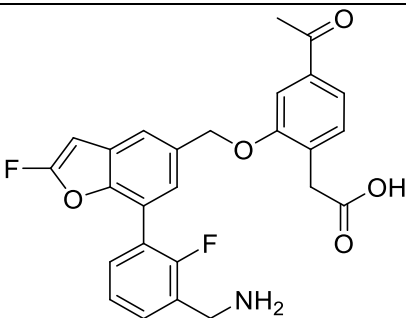
 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=CC=C3C(=C2)OC=C3COC4=CC=C(C=C4)COC(=O)NCP(=O)(O)OBn</chem>	 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=CC=C3C(=C2)OC=C3COC4=CC=C(C=C4)OC5=CC=C(C=C5)F</chem>
 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=CC=C3C(=C2)OC=C3COC4=CC=C(C=C4)COC(=O)N[C@@H](C(=O)N5CC5)C6=CC=CC=C6</chem>	 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=CC=C3C(=C2)OC=C3COC4=CC=C(C=C4)COC(=O)N</chem>
 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=CC=C3C(=C2)OC=C3COC4=CC=C(C=C4)COC(=O)N</chem>	 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=CC=C3C(=C2)OC=C3COC4=CC=C(C=C4)COC(=O)N</chem>
 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=CC=C3C(=C2)OC=C3COC4=CC=C(C=C4)COC(=O)N</chem>	 <chem>Nc1ccc(cc1)C2=CC=C3C(=C2)OC=C3COC4=CC=C(C=C4)COC(=O)N[C@@H](C(=O)N5CC5)C6=CC=CC=C6</chem>

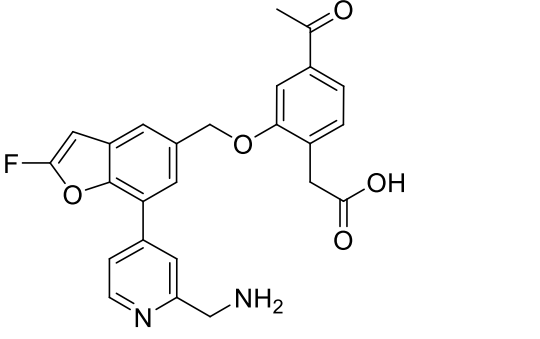
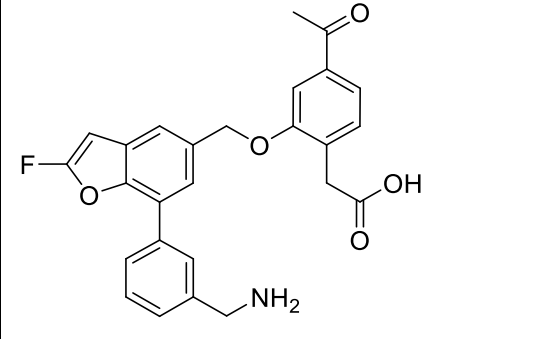
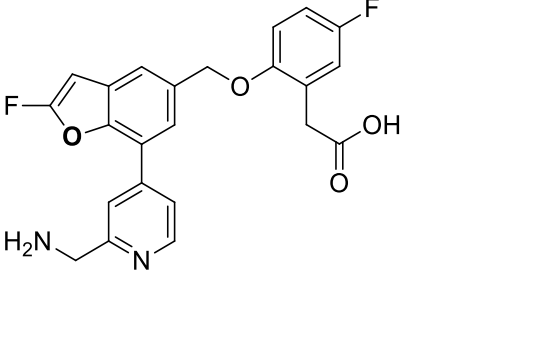
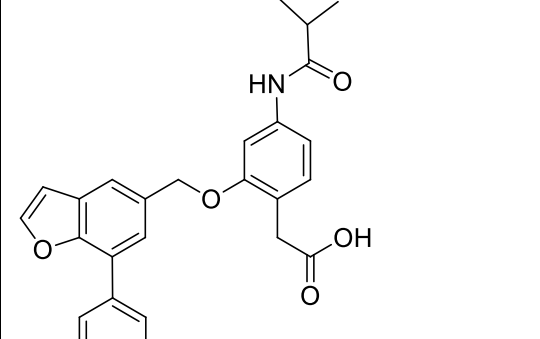
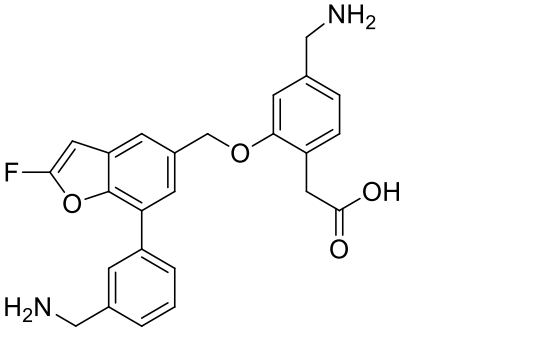
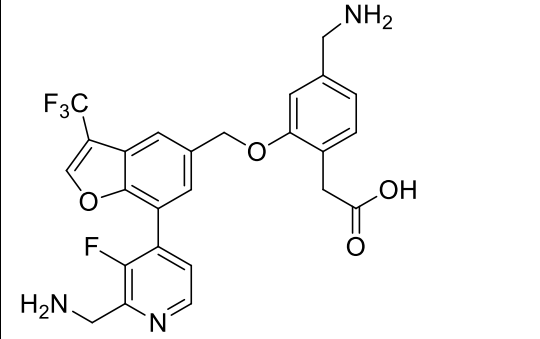
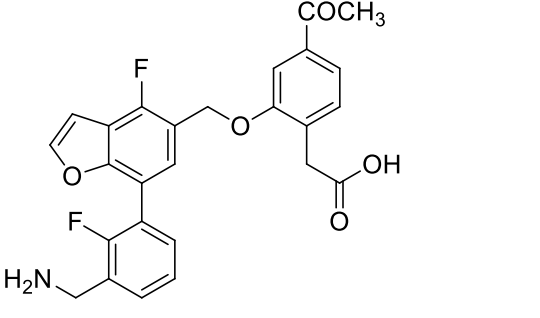
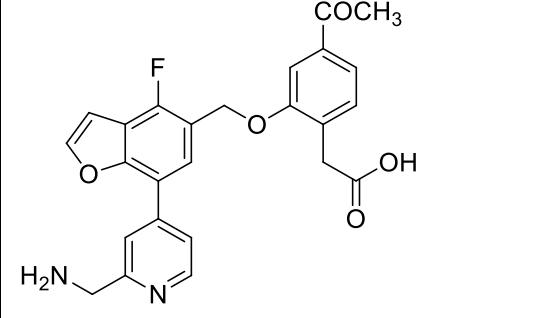
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)CC1=CC=C(C=C1)C)cc(F)c3o2</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)CC1=CC=C(C=C1)C)cc(F)c3o2</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)CC1=CC=C(C=C1)C)cc(F)c3o2</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)CC1=CC=C(C=C1)C)cc(F)c3o2</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)CC1=CC=C(C=C1)C)cc(F)c3o2</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)CC1=CC=C(C=C1)C)cc(F)c3o2</chem>
 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)CC1=CC=C(C=C1)C)cc(F)c3o2</chem>	 <chem>NCC1=CC=C(C=C1)c2cc3cc(OC(=O)CC1=CC=C(C=C1)C)cc(F)c3o2</chem>

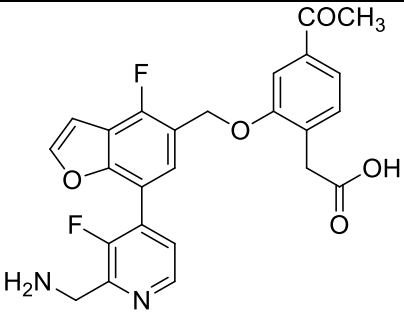
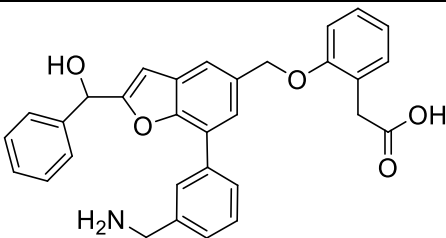
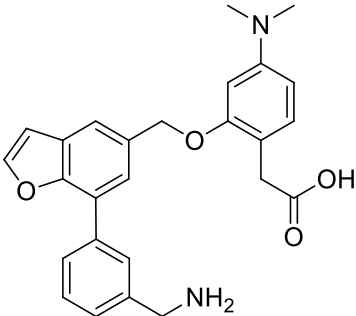
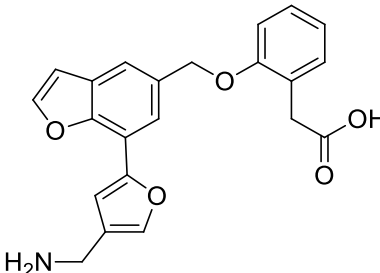
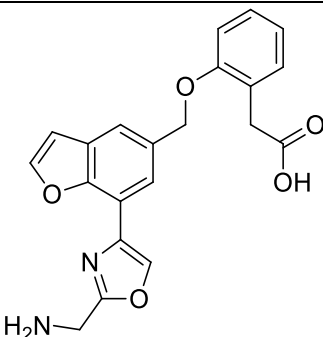
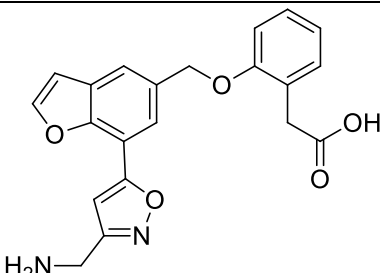
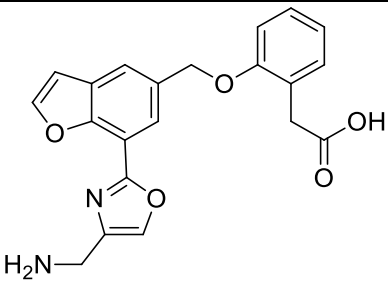
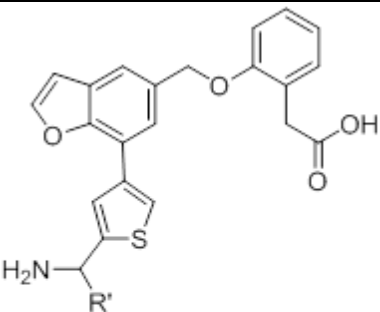
	
 (+)-isomer	 (-)-isomer
	
	

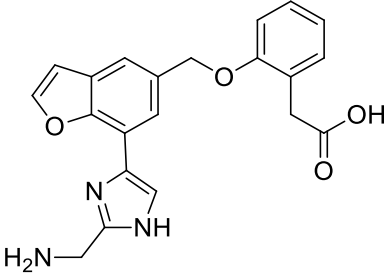
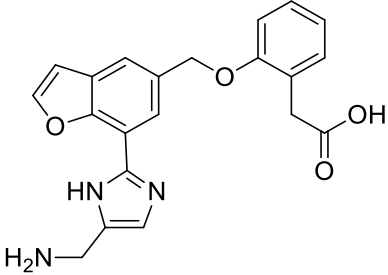
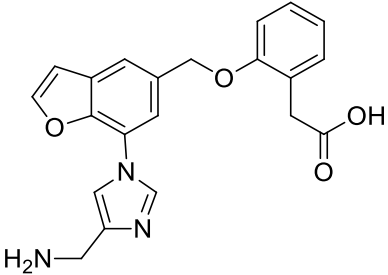
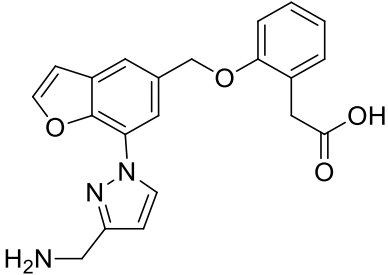
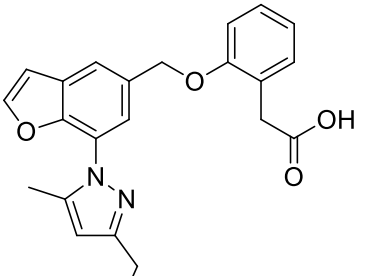
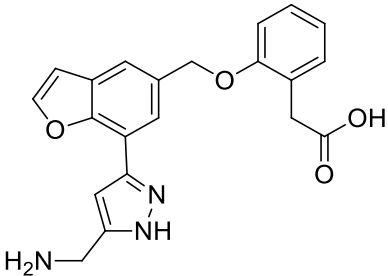
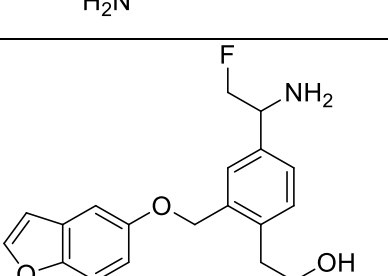
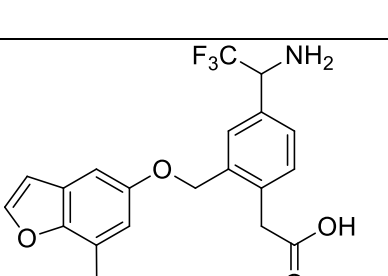
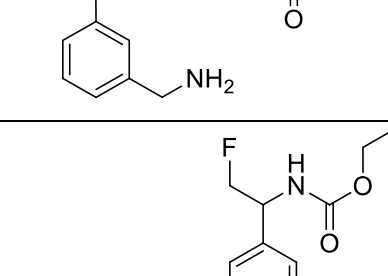
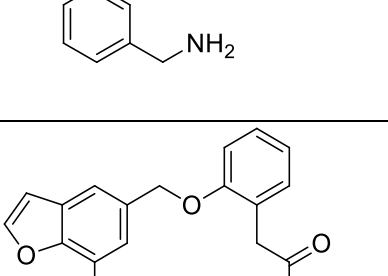
 <chem>CC(OC(=O)Cc1ccc(N)cc1)c2cc3ccccc3oc2c4ccc(N)cc4</chem>	 <chem>COc1ccc(N)cc1c2cc3ccccc3oc2c4ccc(N)cc4</chem>
 <chem>CC(OC(=O)Cc1ccc(N)cc1)c2cc3ccccc3oc2c4ccc(N)cc4</chem>	 <chem>CC(OC(=O)Cc1ccc(N)cc1)c2cc3ccccc3oc2c4ccc(N)cc4</chem>
 <chem>CC(OC(=O)Cc1ccc(N)cc1)c2cc3ccccc3oc2c4ccc(N)cc4</chem>	 <chem>CC(OC(=O)Cc1ccc(N)cc1)c2cc3ccccc3oc2c4ccc(N)cc4</chem>
 <chem>CC(OC(=O)Cc1ccc(N)cc1)c2cc3ccccc3oc2c4ccc(N)cc4</chem>	 <chem>CC(OC(=O)Cc1ccc(N)cc1)c2cc3ccccc3oc2c4ccc(N)cc4</chem>

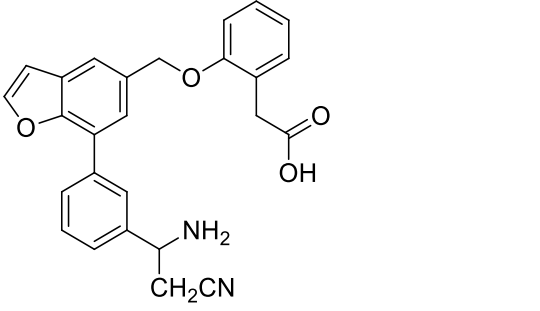
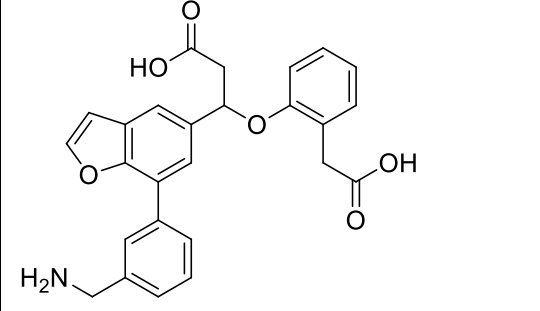
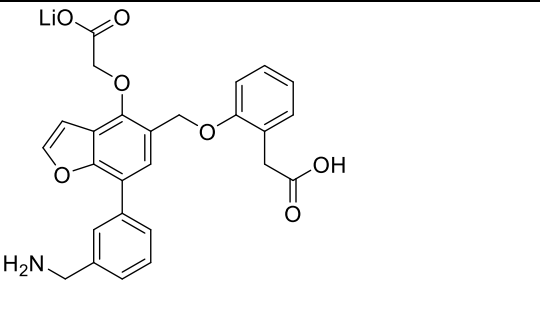
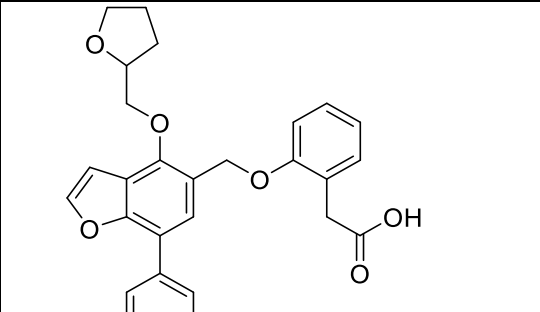
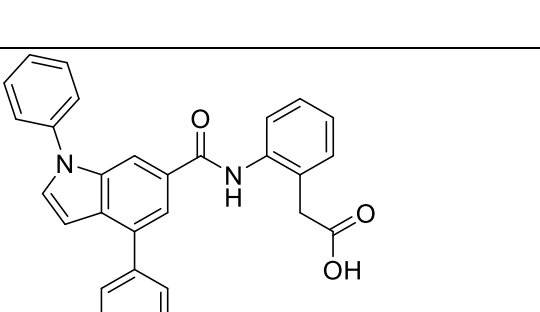
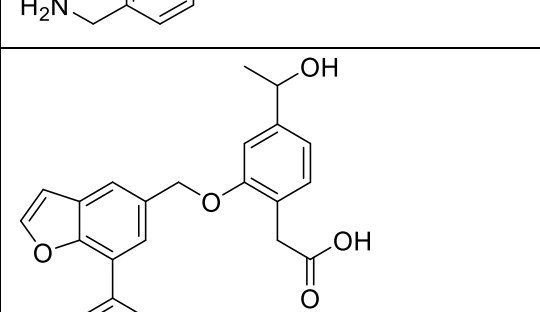
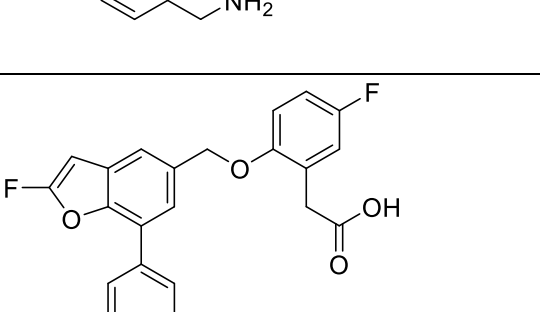
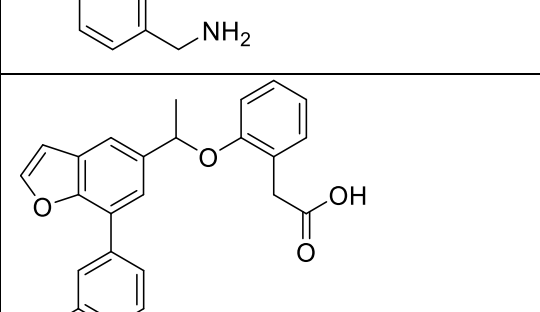
 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>
 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>	 <chem>NCCc1ccc(cc1)c2cc3cc(OC(=O)N)ccc3oc2c4ccccc4N</chem>

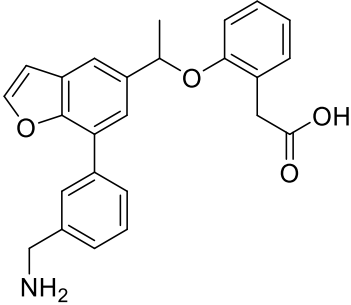
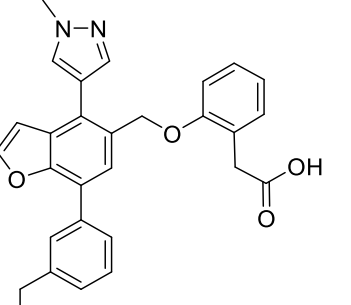
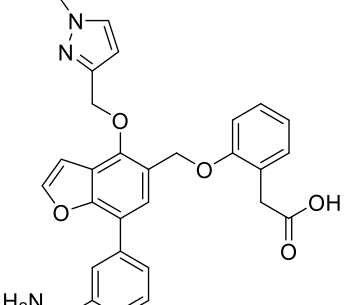
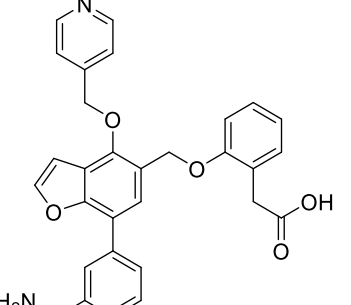
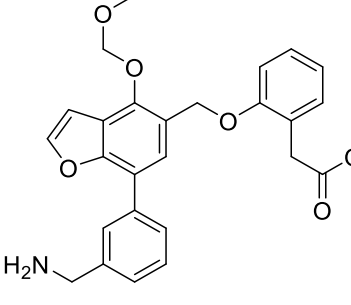
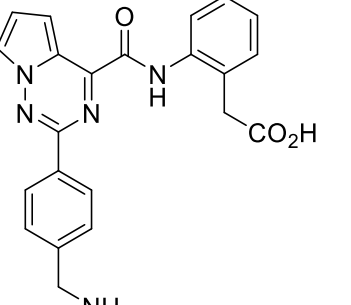
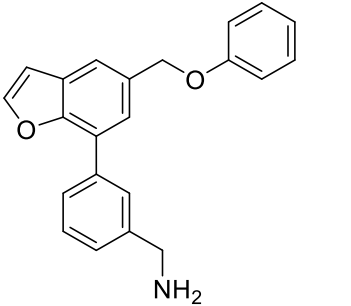
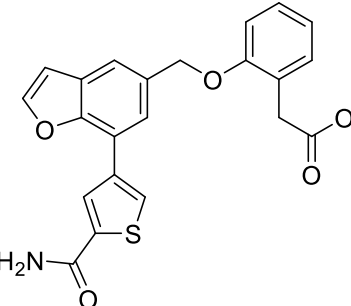
	
	
	
	
	

 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2c4ccc(CN)cn4)CC(=O)O</chem>	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2c4ccc(CN)cc4)CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=CC=C1N=C2C=CC(OCc3cc4cc(F)oc4cc3c5ccc(CN)cn5)C=C2</chem>	 <chem>CC(C)C(=O)Nc1ccc(cc1OCc2cc3cc(F)oc3cc2c4ccc(CN)cc4)CC(=O)O</chem>
 <chem>NCC1=CC=CC=C1N=C2C=CC(OCc3cc4cc(F)oc4cc3c5ccc(CN)cc5)C=C2</chem>	 <chem>NCC1=CC=CC=C1N=C2C=CC(OCc3cc4cc(C(F)(F)F)oc4cc3c5ccc(CN)cc5)C=C2</chem>
 <chem>NCC1=CC=CC=C1N=C2C=CC(OCc3cc4cc(F)oc4cc3c5ccc(CN)cc5)C=C2</chem>	 <chem>NCC1=CC=CC=C1N=C2C=CC(OCc3cc4cc(F)oc4cc3c5ccc(CN)cc5)C=C2</chem>

	
	
	
	 donde R' es metilo, propilo isopropilo, isobutilo, ciclopropilo o ciclobutilo

	
	
	
	 (+)-isomer

 (-)-isomer	
	
	
	

21. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 22. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un

sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es un trastorno inmunológico.

24. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es una enfermedad del sistema nervioso central.

25. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es una enfermedad neurodegenerativa o neurológica.

26. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es una enfermedad renal.

27. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es una enfermedad cardiovascular.

28. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento se selecciona entre el grupo que consiste en hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome urémico hemolítico atípico, rechazo de trasplante de órganos, miastenia gravis, neuromielitis óptica, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad por depósitos densos, enfermedad por crioaglutininas frías y síndrome antifosfolípido catastrófico.

29. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento se selecciona entre el grupo que consiste en vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) (AAV), anemia hemolítica autoinmune caliente, nefropatía por IgA, glomerulonefritis C3 y glomeruloesclerosis segmentaria.

30. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección

que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es un trastorno hematológico.

31. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es un trastorno ocular o un trastorno de los ojos.

- 5 32. El método de la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad o afección que presenta una actividad aberrante del sistema del complemento es degeneración macular, degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), edema macular, edema macular diabético, neovascularización coroidea (NVC), uveítis, uveítis de Behcet, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía diabética no proliferativa, glaucoma, retinopatía hipertensiva, enfermedad de
- 10 neovascularización de la córnea, rechazo posterior a trasplante de córnea, enfermedad distrófica de la córnea, enfermedad del ojo seco por autoinmunidad, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjogren, enfermedad del ojo seco ambiental, distrofia endotelial de Fuchs, oclusión de la vena retiniana o inflamación postoperatoria.

INHIBIDORES DEL FACTOR D DEL COMPLEMENTO PARA ADMINISTRACIÓN ORAL**RESUMEN**

Compuestos de las fórmulas (I) - (IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son inhibidores del sistema del complemento. También se proveen composiciones farmacéuticas que
5 comprenden dichos compuestos y métodos para usar los compuestos y composiciones en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones que presentan una actividad aberrante del sistema del complemento.