

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291949 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.09(22) Дата подачи заявки  
2020.12.14(51) Int. Cl. C07D 491/048 (2006.01)  
A61K 31/4164 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)

## (54) ФУРОИНДАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) 19217856.4

(32) 2019.12.19

(33) EP

(86) PCT/EP2020/085905

(87) WO 2021/122415 2021.06.24

(71) Заявитель:  
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE)

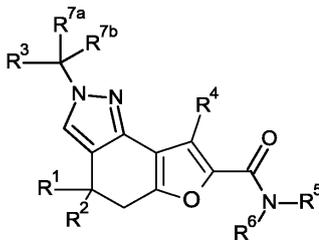
(72) Изобретатель:

Панкнин Олаф, Захер Франк,  
Шмидт Николь, Лангер Гернот,  
Новак-Реппель Катрин, Нуббемайер  
Райнхард, Пилари Забине, Роттманн  
Антъе, Миятаке Ондосабаль Хидеки,  
Зибенайхер Хольгер, Тер Лак  
Антониус, Чернечка Хана (DE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение охватывает фуруиндазольные соединения общей формулы (I)



в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  являются такими, как определено в изобретении, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для изготовления фармацевтических композиций для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных.

A1

202291949

202291949

A1

## ФУРОИНДАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

5 Настоящее изобретение охватывает фуроиндазольные соединения общей формулы (I) согласно приведенным в настоящей заявке описанию и определению, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, пригодные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и  
10 применение указанных соединений для изготовления фармацевтических композиций для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит,  
15 воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное  
20 заболевание легких, и метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств.

### **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

25 Настоящее изобретение охватывает фуроиндазольные соединения общей формулы (I), которые являются антагонистами сопряженного с G-белком рецептора 84 (также известного как GPR84). Значимость GPR84 для заболеваний человека была описана и изучена в ряде публикаций.

30 Свободные жирные кислоты со средней длиной цепи (MCFFA) представляют собой жирные кислоты, которые имеют 6 - 12 атомов углерода в цепи и могут активировать GPR84 (Wang J и др., J. Biol. Chem. 2006 Nov 10, 281(45): 34457-64). Существует два источника FA для метаболизма у животных, а именно, различают экзогенно полученные (пищевые) FA и эндогенно синтезированные FA. Биосинтез последних катализируется FASN. MCFFA

стимулируют высвобождение IL6 из фибробластов (Smith и Tasi, Nat. Prod. Rep. 2007 Oct, 24(5): 1041-72), а миристиновая кислота повышает уровни IL6 и IL8 в гладких мышцах коронарных артерий человека (HCASM) и эндотелиальных (HCEC) клетках (Soto-Vaca A. и др., J. Agric. Food Chem. 2013 Oct 23, 61(42): 10074-9).

GPR84 принадлежит к группе рецепторов свободных жирных кислот (FFA) (Wang J. и др., J. Biol. Chem. 2006 Nov 10, 281(45): 34457-64). Группа рецепторов FFA состоит из 4 GPCR (FFA1-FFA2) и новых членов GPR42 и GPR84. Рецепторы FFA вовлечены в биологические процессы, как, например, рецепторы метаболитических и иммунных функций (Wang J. и др., J. Biol. Chem. 2006 Nov 10, 281(45): 34457-64).

В отличие от всех других рецепторов FFA, которые имеют более широкий профиль экспрессии, GPR84, как было описано, экспрессируется главным образом в различных популяциях лейкоцитов и адипоцитах (Wang J. и др., J. Biol. Chem. 2006 Nov 10, 281(45): 34457-64; Lattin J.E. и др., Immunome Res. 2008 Apr 29, 4: 5; Nagasaki H. и др., FEBS Lett. 2012 Feb 17, 586(4): 368-72).

Активация GPR84 способствует всеобъемлющему фиброзу и воспалительному клеточному ответу, обусловленному усиленной миграцией макрофагов и нейтрофилов, что способствует поляризации провоспалительных M1 макрофагов и ответной реакции и секреции ключевых воспалительных цитокинов, таких как IL1beta и TNFalpha (Gagnon L. и др., Am. J. Pathol. 2018 May, 188(5): 1132-1148; Muredda L. и др., Arch. Physiol. Biochem. 2018 May, 124(2): 97-108; Huang Q. и др., Dev. Comp. Immunol. 2014, 45(2): 252-258). На основании участия GPR84 в фиброзе и воспалительном клеточных ответах было высказано предположение, что некоторые заболевания зависят от GPR84.

GPR84 в качестве связанного с микроглией белка экспрессируется при нейровоспалительных состояниях и описан как потенциальная мишень для лечения рассеянного склероза (Bouchard C. и др., Glia 2007 Jun, 55(8): 790-800) и связанной с эндометриозом и воспалительной боли (Sacher F. и др. 2018, Conference Abstract SRI 2018). Кроме того, ингибирование активности и/или нокаут GPR84 также эффективны для лечения нейропатической боли в нескольких доклинических моделях (Roman и др. 2010, 7th Forum of European Neuroscience (FENS)).

Значимость GPR84 для воспалительных заболеваний почек была показана в экспериментах с использованием Gpr84-нокаутных мышей или антагониста GPR84 на моделях фиброза почек и моделях воспалительных заболеваний печени, таких как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени (Puengel и др. 2018, 2018 International Liver Congress (ILC) of the European Association for Study of the Liver (EASL); Thibodeau J.F. и др. 2018, 51st Annual Meeting and Exposition of the American Society of Nephrology (ASN): Kidney Week 2018).

Как было описано ранее для макрофагов и моноцитов, воспалительные изменения в жировой ткани усиливают экспрессию GPR84 в адипоцитах, а модуляция GPR84 регулирует способность адипоцитов к иммунному ответу (Muredda и др., Archives of Physiology and Biochemistry 2017 Aug, 124(2): 1-12), что указывает на значимость GPR84 при метаболических и метаболических эндокринных нарушениях, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), посредством нормализации воспаления жировой ткани.

Также было описано, что регуляция активности нейтрофилов и общего воспаления с помощью GPR84 имеет значение для заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких и хроническое обструктивное заболевание легких (Nguyen и др. 2018; Annual Congress Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA 2018); Saniere L. и др. 2019; 2019 International Conference of the American Thoracic Society (ATS)).

Несколько соединений уже известны в качестве антагонистов GPR84, например, заявки на патенты WO2013092791 и WO2014095798 раскрывают дигидропиримидиноизохинолиноны, обладающие активностью в качестве антагонистов GPR84. Такие соединения находят применение в ряде терапевтических применений, включая воспалительные состояния.

Заявки на патенты WO2015197550 и WO2016169911 раскрывают родственные дигидропиридоизохинолиноны в качестве антагонистов GPR84.

Заявка на патент WO2018161831 раскрывает гидрофосфаты дибензоаннулена в качестве антагонистов GPR84.

Заявка на патент WO2009023773 раскрывает ингибиторы галактокиназы, которые были идентифицированы методом скрининга с высокой пропускной

способностью. Среди идентифицированных соединений было два фуроиндазольных соединения.

Заявка на патент US20090163545 раскрывает соединения для изменения продолжительности жизни эукариотических организмов, которые были идентифицированы методом клеточного фенотипического скрининга с высокой пропускной способностью. Среди идентифицированных соединений было два фуроиндазольных соединения.

Заявки на патенты US6245796B1, WO2001083487 и WO2011071136 раскрывают ароматические трициклические пиррольные или пиразольные производные в качестве лигандов 5-HT<sub>2c</sub>.

Заявка на патент WO2016085990 раскрывает соединения, ингибирующие активность серингидроксиметилтрансферазы 2, которые были идентифицированы методом скрининга с высокой пропускной способностью. Среди идентифицированных соединений было девять фуроиндазольных соединений.

Заявка на патент WO2019084271 раскрывает соединения, ингибирующие неканонический домен, связанный с поли(А) РНК-полимеразой, который содержит белок 5 (PAPD5), происходящие из различных классов соединений, которые были идентифицированы методом скрининга с высокой пропускной способностью. Среди идентифицированных соединений было восемь фуроиндазольных соединений.

Однако уровень техники не описывает фуроиндазольные соединения общей формулы (I) настоящего изобретения согласно приведенным в настоящей заявке описанию и определению.

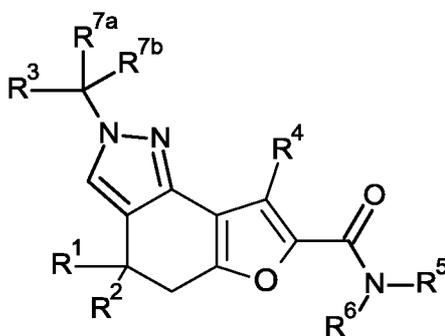
Было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что соединения настоящего изобретения имеют неожиданные и выгодные свойства.

В частности, неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения являются эффективными антагонистами человеческого GPR84 и могут применяться для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные

заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств.

## ОПИСАНИЕ

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I):



(I),

в которой:

- 15  $R^1$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил;  
 $R^2$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил; или  
 $R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;  
 $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил,  
20 гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , или  
 $R^3$  представляет собой фенил, который необязательно замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , и дополнительно  $R^{7a}$  и  
25  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;  
 $R^4$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

$R^5$ ,  $R^6$  представляют собой, независимо друг от друга, водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_2$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ -галогенциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, гетероспироциклоалкил, фенил, гетероарил, гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, 3-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, гетероспироциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, (гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом)-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)- или гетероарил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, где указанные 3-6-членная гетероциклоалкильная, гетероспироциклоалкильная, гетероциклоалкильная, конденсированная с фенилом или гетероарилом, фенильная или гетероарильная группы обязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ , или

$R^5$  и  $R^6$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, которое обязательно содержит один(-ну) дополнительный(-ую) гетероатом или группу, содержащую гетероатом, выбранный(-ую) из O, NH и S, и которое может быть обязательно замещено один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ ;

$R^{7a}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

$R^{7b}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

$R^8$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-,  $R^{13}$ -(C=O)-,  $R^{10}$ -O-(C=O)-,  $R^{11}$ -NH-(C=O)- или  $R^{12}$ -(SO<sub>2</sub>)-;

$R^9$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $H_2N$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $R^{10}$ -O-(C=O)-, оксо, 5-6-членный гетероциклоалкил-, 5-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил или гетероарил, где указанная фенильная или гетероарильная группа обязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкилом,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси или  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси;

$R^{10}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил- $CH_2$ -;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или 5-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-;

$R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил;

$R^{13}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_1$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_1$ - $C_4$ -алкил-( $C=O$ )-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или фенил, где указанная  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильная группа необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкилом или гидроксигруппой, и указанная фенильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкилом,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси или  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

## 10 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменены на заместитель, выбранный из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышает. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных.

Термин "необязательно замещенный" означает, что число заместителей может быть равным нулю или отличаться от нуля. Если не указано иначе, необязательно замещенные группы могут быть замещены таким числом необязательных заместителей, какое можно разместить путем замены каждого атома водорода заместителем, не являющимся водородом, на любом доступном атоме углерода или азота. Обычно число необязательных заместителей, если они присутствуют, может быть равно 1, 2, 3, 4 или 5, в частности, 1, 2 или 3.

Используемый в данной заявке термин "один или несколько", например, в определении заместителей соединений общей формулы (I) настоящего изобретения, означает 1, 2, 3, 4 или 5, в частности, 1, 2, 3 или 4, более конкретно 1, 2 или 3, еще более конкретно 1 или 2.

Используемый в данной заявке термин "оксо-заместитель" представляет собой атом кислорода, который присоединен к атому углерода через двойную связь.

Если составной заместитель состоит из более чем одной части, как, например, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_1$ - $C_4$ -алкил)-, данная часть может находиться в любом подходящем положении указанного составного заместителя, т.е.  $C_1$ - $C_4$ -алкокси часть может быть присоединена к любому атому углерода  $C_1$ - $C_4$ -алкильной части указанной ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_1$ - $C_4$ -алкильной)- группы. Дефис в

начале или в конце такого составного заместителя указывает точку присоединения указанного составного заместителя к остальной части молекулы. Если кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно один или несколько гетероатомов, таких как, например, атомы азота, кислорода или серы, замещено заместителем, указанный заместитель может быть присоединен в любом подходящем положении указанного кольца, независимо от того, присоединен ли он к подходящему атому углерода и/или к подходящему гетероатому.

Термин "содержащий" при использовании в описании включает "состоящий из".

Если в настоящем тексте любой элемент упоминается в виде "как упомянуто в данной заявке", это означает, что он может быть упомянут в любом месте настоящего текста.

Термины, упомянутые в настоящем тексте, имеют следующие значения:

Термин "атом галогена" означает атом фтора, хлора, брома или йода, в частности, атом фтора, хлора или брома.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 атома углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *изобутил*, *трет*-бутил. В частности, указанная группа имеет 1, 2 или 3 атома углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил"), например, означает метильную, этильную, пропильную или изопропильную группу, более конкретно 1 или 2 атома углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил"), например, означает метильную или этильную группу.

Термин "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-гидроксиалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" определен выше и в которой один атом водорода заменен на гидроксигруппу, например, означает 1-гидроксиэтильную, 2-гидроксиэтильную, 3-гидроксипропильную, 2-гидроксипропильную, 1-гидроксипропильную, 1-гидроксипропан-2-ильную, 2-гидроксипропан-2-ильную, 3-гидрокси-2-метилпропильную, 2-гидрокси-2-метилпропильную, 1-гидрокси-2-метилпропильную группу.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению и в которой один или несколько атомов водорода заменен(-ы), одинаково или по-разному, на

атом(-ы) галогена. В частности, указанный атом галогена означает атом фтора. Указанная C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкильная группа означает, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил.

5 Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-O-, где термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению, например, означает метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *втор-*бутокси, *изобутокси* или *трет-*бутокси группу.

10 Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси группу согласно вышеприведенному определению, в которой один или несколько атомов водорода заменен(-ы), одинаково или по-разному, на атом(-ы) галогена. В частности, указанный атом галогена означает атом фтора. Указанная  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкокси группа означает, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси.

Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода ("C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил"). Указанная C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильная группа  
20 означает например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную или циклогексильную группу.

Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-галогенциклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, где термин  
25 "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-галогенциклоалкил" принимает значение согласно вышеприведенному определению и в котором один или несколько атомов водорода заменен(-ы), одинаково или по-разному, на атом(-ы) галогена. В частности, указанный атом галогена означает атом фтора.

Термин "4-6-членный гетероциклоалкил" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл, который имеет 4, 5 или 6 кольцевых атомов в сумме и  
30 который содержит один или два одинаковых или различных кольцевых гетероатома из ряда N, O и S, причем указанная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероциклоалкильная группа, без ограничения перечисленным, может представлять собой 4-членное кольцо, такое как, например, азетидинил, оксетанил или тиетанил; или 5-членное кольцо, такое как, например, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, тиоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил или 1,3-тиазолидинил; или 6-членное кольцо, такое как, например, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил.

В частности, "4-6-членный гетероциклоалкил" означает 4-6-членный гетероциклоалкил согласно вышеприведенному определению, содержащий один кольцевой атом азота или кислорода и необязательно один дополнительный кольцевой гетероатом из ряда: N, O, S. Более конкретно, "5- или 6-членный гетероциклоалкил" означает моноциклический, насыщенный гетероцикл, который имеет 5 или 6 кольцевых атомов в сумме и содержит один кольцевой атом азота или кислорода и необязательно один дополнительный кольцевой гетероатом из ряда: N, O.

Термин "гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероариллом" означает бициклический гетероцикл, который имеет 8, 9 или 10 кольцевых атомов в сумме, в котором два кольца делят между собой два расположенных рядом кольцевых атома, и в котором "гетероциклоалкильная" часть содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O и/или S, а термин "гетероарил" означает моноциклическое ароматическое кольцо, которое имеет 5 или 6 кольцевых атомов ("5-6-членная гетероарильная" группа), которое содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом и необязательно один, два или три дополнительных кольцевых гетероатома из ряда N, O и/или S; причем указанная конденсированная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода или, если присутствует, атом азота.

Термин "гетероспироциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл, который имеет 6, 7, 8, 9, 10 или 11 кольцевых атомов в сумме, в котором два кольца делят между собой один общий кольцевой атом углерода, причем указанный "гетероспироциклоалкил" содержит один или два одинаковых или разных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S, и причем указанная

гетероспироциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода, за исключением спиро-атома углерода, или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероспироциклоалкильная группа означает, например,  
 5 азаспиро[2.3]гексил, азаспиро[3.3]гептил, оксаазаспиро[3.3]гептил,  
 тиаазаспиро[3.3]гептил, оксаспиро[3.3]гептил, оксаазаспиро[5.3]нонил,  
 оксаазаспиро[4.3]октил, азаспиро[4,5]децил, оксаазаспиро[5.5]ундецил,  
 диазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[4.3]октил,  
 азаспиро[5.5]ундецил, или один из дополнительных гомологических скелетов,  
 10 таких как спиро[3.4]-, спиро[4.4]-, спиро[2.4]-, спиро[2.5]-, спиро[2.6]-,  
 спиро[3.5]-, спиро[3.6]-, спиро[4.5]- и спиро[4.6]-.

Термин "гетероарил" означает одновалентное, моноциклическое, бициклическое или трициклическое ароматическое кольцо, которое имеет 5, 6, 8, 9 или 10 кольцевых атомов ("5-10-членная гетероарильная" группа), в частности,  
 15 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов, и которое содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом и необязательно один, два или три дополнительных кольцевых гетероатома из ряда: N, O и/или S, и которое присоединено через кольцевой атом углерода или, необязательно, через кольцевой атом азота (если позволяет валентность).

Указанная гетероарильная группа может представлять собой 5-членную гетероарильную группу, такую как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил или тетразолил; или 6-членную гетероарильную группу, такую как, например, пиридинил, пиридазинил,  
 25 пиримидинил, пиразинил или триазинил; или трициклическую гетероарильную группу, такую как, например, карбазолил, акридинил или феназинил; или 9-членную гетероарильную группу, такую как, например, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, индазолил, индолил, изоиндолил, индолизинил или пуринил;  
 30 или 10-членную гетероарильную группу, такую как, например, хинолинил, хиназолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил или птеридинил.

В общем, и если не указано иное, гетероарильные группы включают все возможные их изомерные формы, например, таутомеры и позиционные изомеры

относительно места присоединения к остальной части молекулы. Таким образом, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров, термин пиридинил включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-ил и тиен-3-ил.

5 В частности, гетероарильная группа представляет собой пиридиновую группу.

Используемый в настоящем тексте термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", например, в контексте определения "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гидроксиалкила", "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" или "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси", означает алкильную группу,  
10 имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Более того, используемый в настоящей заявке термин "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", например, в контексте определения "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила", означает циклоалкильную группу,  
15 имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 8, т.е. 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода.

В случаях, когда задан диапазон значений, указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах указанного диапазона.

Например:

"C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" охватывает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,  
20 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" охватывает C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-  
C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" охватывает C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-  
25 C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>,  
C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>  
и C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>;

"C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" охватывает C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,  
C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> и C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>;

"C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" охватывает C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

30 "C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>" охватывает C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-  
C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> и C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>;

"C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>" охватывает C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> и C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>;

"C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>" охватывает C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>" охватывает C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> и C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>;

"C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>" охватывает C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> и C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>.

5 Используемый в данной заявке термин "уходящая группа" означает атом или группу атомов, который(-ая) замещается в химической реакции в виде стабильных частиц, увлекающих с собой связывающие электроны. В частности, такую уходящую группу выбирают из группы, включающей: галогенид, в частности, фторид, хлорид, бромид или йодид, (метилсульфонил)окси,  
 10 [(трифторметил)сульфонил]окси, [(нонафторбутил)сульфонил]окси, (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил]окси, [(4-бромфенил)сульфонил]окси, [(4-нитрофенил)сульфонил]окси, [(2-нитрофенил)сульфонил]окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]окси,  
 15 [(4-*трет*-бутилфенил)сульфонил]окси и [(4-метоксифенил)сульфонил]окси.

Соединения общей формулы (I) могут существовать в виде изотопных вариантов. Таким образом, изобретение включает один или несколько изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности, содержащих дейтерий соединений общей формулы (I).

20 Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяют как соединение, демонстрирующее не природное относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин "изотопный вариант соединения общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), демонстрирующее не природное  
 25 относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение "не природное относительное содержание" означает относительное содержание такого изотопа, которое является более высоким, чем его распространенность в природе. Сведения касательно распространенностей  
 30 изотопов в природе, упоминаемых в данном контексте, описаны в документе "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и

йода, такие как  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , соответственно.

Что касается лечения и/или профилактики нарушений, указанных в данной заявке, изотопные варианты соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий ("содержащие дейтерий соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которые были включены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , являются полезными, например, для изучения распределения лекарственного препарата и/или субстрата в ткани. Эти изотопы являются особенно предпочтительными благодаря легкости их включения и способности к обнаружению. В соединение общей формулы (I) могут быть включены позитронно-активные изотопы, такие как  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$ . Такие изотопные варианты соединений общей формулы (I) являются полезными для применения в *in vivo* визуализации. Содержащие дейтерий и содержащие  $^{13}\text{C}$  соединения общей формулы (I) можно применять в масс-спектрометрических анализах в контексте доклинических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно можно получить методами, известными специалисту в данной области, такими как методы, описанные на схемах и/или в примерах в данной заявке, путем замены реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на реагент, содержащий дейтерий. В зависимости от желательных мест дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из  $\text{D}_2\text{O}$  может быть введен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые являются полезными для синтеза таких соединений. Газообразный дейтерий также является полезным реагентом для введения дейтерия в молекулы. Быстрым путем для введения дейтерия является каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетиленовых связей. Металлические катализаторы (т.е. Pd, Pt и Rh) в присутствии газообразного дейтерия можно применять для прямого обмена водорода на дейтерий в функциональных группах, содержащих углеводородные группы. Множество дейтерированных реагентов и структурных элементов для синтеза являются коммерчески доступными от таких компаний, как, например, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Джерси, США. Термин "содержащее дейтерий соединение общей формулы (I)"

определяют как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько атомов водорода заменен(-ы) на один или несколько атом(-ов) дейтерия и где относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) выше, чем распространенность дейтерия в природе, которая составляет приблизительно 0.015%. В частности, в содержащем дейтерий соединении общей формулы (I) относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) составляет выше чем 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно выше чем 90%, 95%, 96% или 97%, еще более предпочтительно в указанном(-ых) положении(-ях) содержание дейтерия составляет выше чем 98% или 99%. Следует понимать, что относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от относительного содержания дейтерия в другом(-их) дейтерированном(-ых) положении(-ях).

Селективное введение одного или нескольких атома(-ов) дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменить физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C. L. Perrin, и др., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin и др., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa и др., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может привести к изменениям отношения количеств исходного соединения к метаболитам или количеств образующихся метаболитов. Такие изменения могут привести к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах. Сообщалось о снижении скорости метаболизма и метаболическом переключении, при котором было изменено соотношение метаболитов (A. E. Mutlib и др., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения в воздействии исходного лекарственного препарата и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности содержащего дейтерий соединения общей формулы (I). В некоторых случаях, замещение на дейтерий уменьшает или устраняет образование нежелательного или токсичного метаболита и увеличивает образование целевого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma и др., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A. E. Mutlib и др., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях, основным эффектом

дейтерирования является снижение скорости системного клиренса. В результате этого биологическое время полужизни соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность к поддержанию одинакового системного воздействия с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к уменьшению побочных действий и повышению эффективности, в зависимости от соотношения фармакокинетических/фармакодинамических свойств конкретного соединения. Примерами для такого действия дейтерия являются препараты ML-337 (С. J. Wenthur и др., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и оданакатиб (К. Kassahun и др., WO2012/112363). Сообщалось также о других случаях, в которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного препарата без изменения скорости системного клиренса (например, рофекоксиб: F. Schneider и др., *Arzneim. Forsch. / Drug Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais и др., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные препараты, демонстрирующие это действие, могут характеризоваться пониженными требованиями к дозировке (например, меньшее число доз или более низкая доза для достижения желаемого действия) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь несколько потенциальных мест атаки для протекания метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и метаболический профиль могут быть выбраны содержащие дейтерий соединения общей формулы (I), которые имеют определенную схему обмена одного или нескольких атомов дейтерий-водород. В частности, атом(-ы) дейтерия содержащего(-их) дейтерий-соединения(-й) общей формулы (I) присоединяют к атому углерода и/или располагают в тех положениях такого соединения общей формулы (I), которые являются местами атаки метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром P<sub>450</sub>.

Если в настоящей заявке используется форма множественного числа для слов соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевают соединение, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать

выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

Соединения настоящего изобретения, в зависимости от расположения и природы различных требуемых заместителей, необязательно содержат один или несколько асимметричных центров. При этом, один или несколько асимметричных атомов углерода могут присутствовать в (R) или (S) конфигурации, что может привести к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае нескольких асимметричных центров. В определенных случаях, возможно, чтобы асимметрия также присутствовала вследствие ограничения вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, соединяющей два замещенных ароматических кольца указанных соединений.

Предпочтительными соединениями являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Разделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические смеси или диастереомерные смеси соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно выполнить с помощью стандартных методик, известных в данной области.

Предпочтительными изомерами являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Такие разделенные, чистые или частично очищенные изомеры или рацемические смеси соединений данного изобретения также включены в объем настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно выполнить с помощью стандартных методик, известных в данной области.

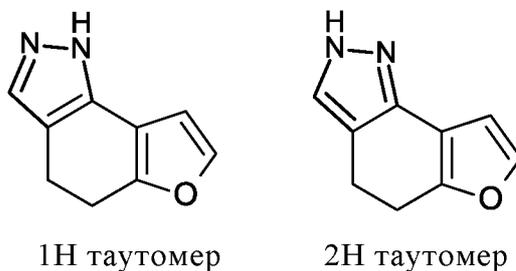
Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей с помощью обычных способов, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания, или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных

диастереоизомерных солей. Другой способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, ВЭЖХ колонок с хиральной фазой), с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие ВЭЖХ колонки с хиральной фазой являются коммерчески доступными, в частности, такие колонки производит фирма Daicel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, например, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения настоящего изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, используя оптически активные исходные вещества.

С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров дается ссылка на правила IUPAC, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, (R)- или (S)- изомеров, в любом соотношении. Выделения отдельного стереоизомера, например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения достигают с помощью любого подходящего метода уровня техники, такого как, например, хроматография, в особенности хиральная хроматография.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение настоящего изобретения, которое содержит индазольный фрагмент, может существовать в виде 1Н таутомера или 2Н таутомера, или даже смеси любых количеств двух таутомеров, а именно:



Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных таутомеров, или в виде любой смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

5 Настоящее изобретение также охватывает пригодные формы соединений настоящего изобретения, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли и/или продукты совместного осаждения.

10 Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата, или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае  
15 стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны геми-(полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты, соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

20 Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободной форме, например, в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть любой солью, либо органической, либо неорганической солью присоединения, в частности, любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, которую  
25 обычно используют в фармацевтике, или которую используют, например, для выделения или очистки соединений настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S. M. Berge и др. "Pharmaceutical Salts",  
30 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, в цепи или в кольце, например, который является достаточно основным, такую как соль

присоединения неорганической кислоты, или "минеральной кислоты", такой как, например, хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или органической кислоты, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксibenзоил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, 3-фенилпропионовая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоная, итаконовая, трифторметансульфоная, додецилсерная, этансульфоная, бензолсульфоная, *пара*-толуолсульфоная, метансульфоная, 2-нафталинсульфоная, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоная кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, fumarовая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогоптановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота.

Более того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или соль аммония, полученная из аммиака или из органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего от 1 до 20 атомов углерода, такого как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламиноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин, аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метилглюкамин, N,N-диметилглюкамин, N-этилглюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, сериол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным аммониевым ионом, содержащим от 1 до 20 атомов углерода, таким как тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(*n*-пропил)аммоний, тетра(*n*-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

Специалистам в данной области также понятно, что соли присоединения кислоты к заявленным соединениям можно получить по реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных методов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями настоящего изобретения получают по реакции соединений настоящего изобретения с подходящим основанием с помощью ряда известных методов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей или в виде любой смеси указанных солей в любом соотношении.

В настоящем тексте, в частности, в Экспериментальной части, в случае описания синтеза промежуточных соединений и примеров настоящего изобретения, когда соединение упоминается в виде солевой формы с соответствующим(-ей) основанием или кислотой, подразумевается, что точный стехиометрический состав указанной солевой формы, полученной с помощью соответствующего способа получения и/или очистки, является, в большинстве случаев, неизвестным.

Если не указано иное, суффиксы к химическим названиям или структурным формулам, относящимся к солям, такие как "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль", или " $x$  HCl", " $x$  CF<sub>3</sub>COOH", " $x$  Na<sup>+</sup>", например, означают солевую форму, стехиометрия которой точно не определена.

Это аналогично применимо к случаям, в которых промежуточные соединения синтеза или соединения примеров или их соли были получены, с помощью описанных способов получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты с (если он определенного типа) неизвестным стехиометрическим составом.

Более того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения, либо в виде отдельных полиморфов, либо в виде смеси более чем одного полиморфа в любом соотношении.

Более того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений в соответствии с изобретением. Термин "пролекарства" в настоящей заявке означает соединения, которые сами могут быть биологически активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или

гидролитически) в соединения в соответствии с изобретением во время их нахождения в организме.

В соответствии со вторым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил; или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

$R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , или

$R^3$  представляет собой фенил, который необязательно замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

$R^4$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

$R^5$ ,  $R^6$  представляют собой, независимо друг от друга, водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_2$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ -галогенциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, гетероарил, гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, 3-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, (гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом)-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)- или гетероарил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, где указанные 3-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ , или

$R^5$  и  $R^6$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один(-ну) дополнительный(-ую) гетероатом или группу, содержащую гетероатом, выбранный(-ую) из O, NH и S, и которое может быть необязательно замещено один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ ;

$R^{7a}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

$R^{7b}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

$R^8$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ -алкил-(C=O)-,  $R^{10}$ -O-(C=O)-,  $R^{11}$ -NH-(C=O)- или  $R^{12}$ -(SO<sub>2</sub>)-;

5  $R^9$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $H_2N$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $R^{10}$ -O-(C=O)-, оксо, 5-6-членный гетероциклоалкил-, 5-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил или гетероарил, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или несколько раз,  
10 независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкилом,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси или  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси;

$R^{10}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил- $CH_2$ -;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или 5-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-;

15  $R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с третьим вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано  
20 выше, в которой:

$R^1$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил; или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

25  $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, конденсированный с гетероарилом, или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , или

$R^3$  представляет собой фенил, который необязательно замещен один или  
30 несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

$R^4$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

$R^5$ ,  $R^6$  представляют собой, независимо друг от друга, водород,  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил,  $(C_1$ - $C_4$ -алкокси)- $(C_2$ - $C_4$ -алкил)-, 3-6-членный гетероциклоалкил, гетероспироциклоалкил, фенил, гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил- $(C_1$ - $C_3$ -алкил)-, гетероспироциклоалкил- $(C_1$ - $C_3$ -алкил)-, (гетероциклоалкил, конденсированный с гетероарилом)- $(C_1$ - $C_3$ -алкил)-, или гетероарил- $(C_1$ - $C_3$ -алкил)-, где указанные 3-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ , или

$R^5$  и  $R^6$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, которое может быть необязательно замещено один раз посредством  $R^9$ ;

$R^{7a}$  представляет собой водород, дейтерий или метил;

$R^{7b}$  представляет собой водород, дейтерий или метил;

$R^8$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил- $(C_1$ - $C_3$ -алкил)-,  $R^{13}-(C=O)-$ ,  $R^{10}-O-(C=O)-$ ,  $R^{11}-NH-(C=O)-$  или  $R^{12}-(SO_2)-$ ;

$R^9$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $H_2N-C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $R^{10}-O-(C=O)-$ , оксо, 6-членный гетероциклоалкил- $(C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил или гетероарил, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкилом или  $C_1$ - $C_3$ -алкокси;

$R^{10}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил- $CH_2-$ ;

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил- $(C_1$ - $C_3$ -алкил)-;

$R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

$R^{13}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $(C_1$ - $C_4$ -алкокси)- $(C_1$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_1$ - $C_4$ -алкил- $(C=O)-$ ,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или фенил, где указанная  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильная группа необязательно замещена метилом или гидроксигруппой;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$  представляет собой водород, метил или трифторметил;

$R^2$  представляет собой водород или метил; или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

$R^3$  представляет собой циклопропил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-2-ил или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , или

$R^3$  представляет собой фенил, который необязательно замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

$R^4$  представляет собой водород, метил,  $C_1$ -галогеналкил или циклопропил;

$R^5$  представляет собой водород;

$R^6$  представляет собой метоксиэтил, 5-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_2$ -алкил)-, гетероспироциклоалкилметил, 2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-2-илметил или 5-6-членный гетероарил-( $C_1$ - $C_2$ -алкил)-, где указанная 4-6-членная гетероциклоалкильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ ;

$R^{7a}$  представляет собой водород, дейтерий или метил;

$R^{7b}$  представляет собой водород, дейтерий или метил;

$R^8$  представляет собой фтор, хлор,  $C_1$ - $C_2$ -алкил, трифторметил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси, циклопропил, циклопропилметил,  $R^{13}$ -(C=O)-,  $R^{10}$ -O-(C=O)-,  $R^{11}$ -NH-(C=O)- или  $R^{12}$ -(SO<sub>2</sub>)-;

$R^9$  представляет собой фтор, хлор,  $C_1$ - $C_3$ -алкил, трифторметил, циклопропил или оксо;

$R^{10}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил-CH<sub>2</sub>-;

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкилметил;

$R^{12}$  представляет собой метил;

$R^{13}$  представляет собой метил, метоксиметил, этил-(C=O)-, циклопропил или фенил, где указанная циклопропильная группа необязательно замещена метилом или гидроксигруппой;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В соответствии с пятым вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как указано выше, в которой:

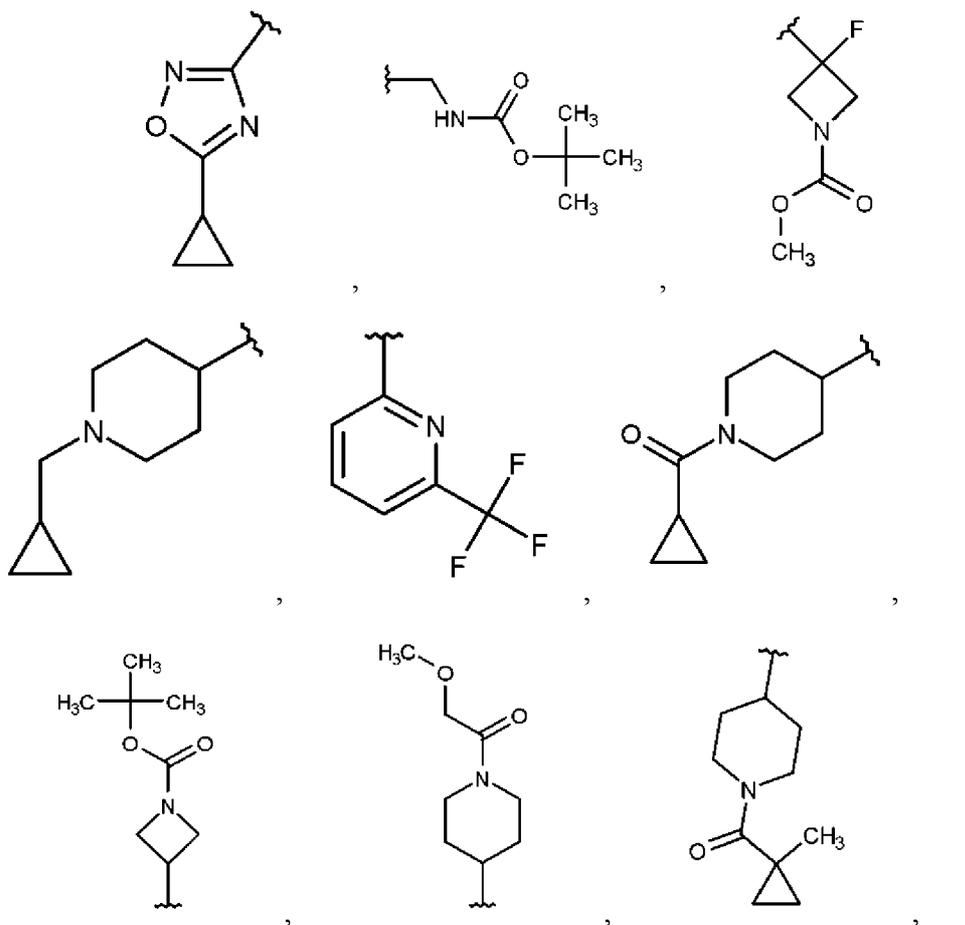
$R^1$  представляет собой водород или метил;

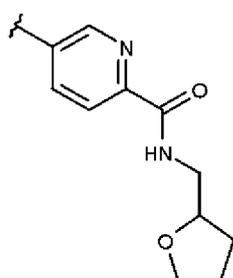
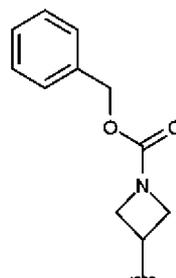
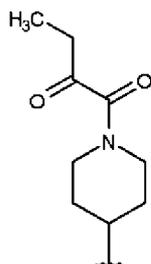
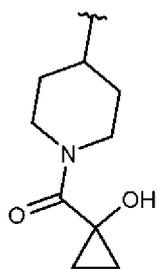
5  $R^2$  представляет собой водород или метил; или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

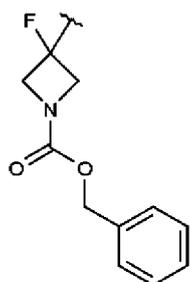
10  $R^3$  представляет собой циклопропил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил, оксолан-2-ил, 3-метилоксетан-3-ил, 3-фтороксетан-3-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, оксан-4-ил, 1,4-диоксан-2-ил, 6-метилпиридин-3-ил, 5-метилпиридин-2-ил, 3-метилпиридин-2-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 6-метилпиридин-2-ил, 3-хлорпиридин-2-ил, 6-этилпиридин-3-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 3-хлор-5-этоксипиридин-2-ил, 1-бензоилпиперидин-4-ил или группу, выбранную из:

15





или



, или

$R^3$  представляет собой фенил, и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

5  $R^4$  представляет собой метил, дифторметил, трифторметил или циклопропил;

$R^5$  представляет собой водород;

10  $R^6$  представляет собой (оксолан-2-ил)метил, (1,3-оксазол-4-ил)метил, (1,2-оксазол-3-ил)метил, (4-метилоксолан-2-ил)метил, (пиримидин-2-ил)метил, (пиазин-2-ил)метил, (5-метилоксолан-2-ил)метил, (5-метилоксолан-2-ил)метил, (1,4-диоксан-2-ил)метил, (4-метилфенил)метил, (5-метилпиримидин-2-ил)метил, (5-метилпиазин-2-ил)метил, (5-хлорпиазин-2-ил)метил, (5-циклопропилпиазин-2-ил)метил, 2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиазин-2-илметил, 1,3-оксазол-2-илметил, 1,3-тиазол-2-илметил, (1-метил-1H-пиазол-3-ил)метил, (1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил, (5-изопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил, (5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил, (5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)метил, (4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метил, (6,6-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метил, 5-оксаспиро[2.4]гептан-6-илметил или 2,6-диоксаспиро[3.4]октан-7-илметил;

20  $R^{7a}$  представляет собой водород;

$R^{7b}$  представляет собой водород;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

Дополнительные варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения:

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

5  $R^1$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

10  $R^1$  представляет собой водород, метил или трифторметил; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

15  $R^1$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

20  $R^1$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ -алкил; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

25  $R^1$  представляет собой водород или метил; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

30  $R^2$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил; и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;  
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ -алкил;  
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^2$  представляет собой водород или метил;  
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;  
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное циклоалкильное кольцо;  
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное циклоалкильное кольцо;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

5 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

10  $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ ;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

15  $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, или 5-6-членный гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ ;

20 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

25  $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, конденсированный с гетероарилом, или 5-6-членный гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ ;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

30 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$  представляет собой циклопропил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-ил или 5-6-членный гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ ;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

5  $R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, конденсированный с гетероарилом, или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ ;

10 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

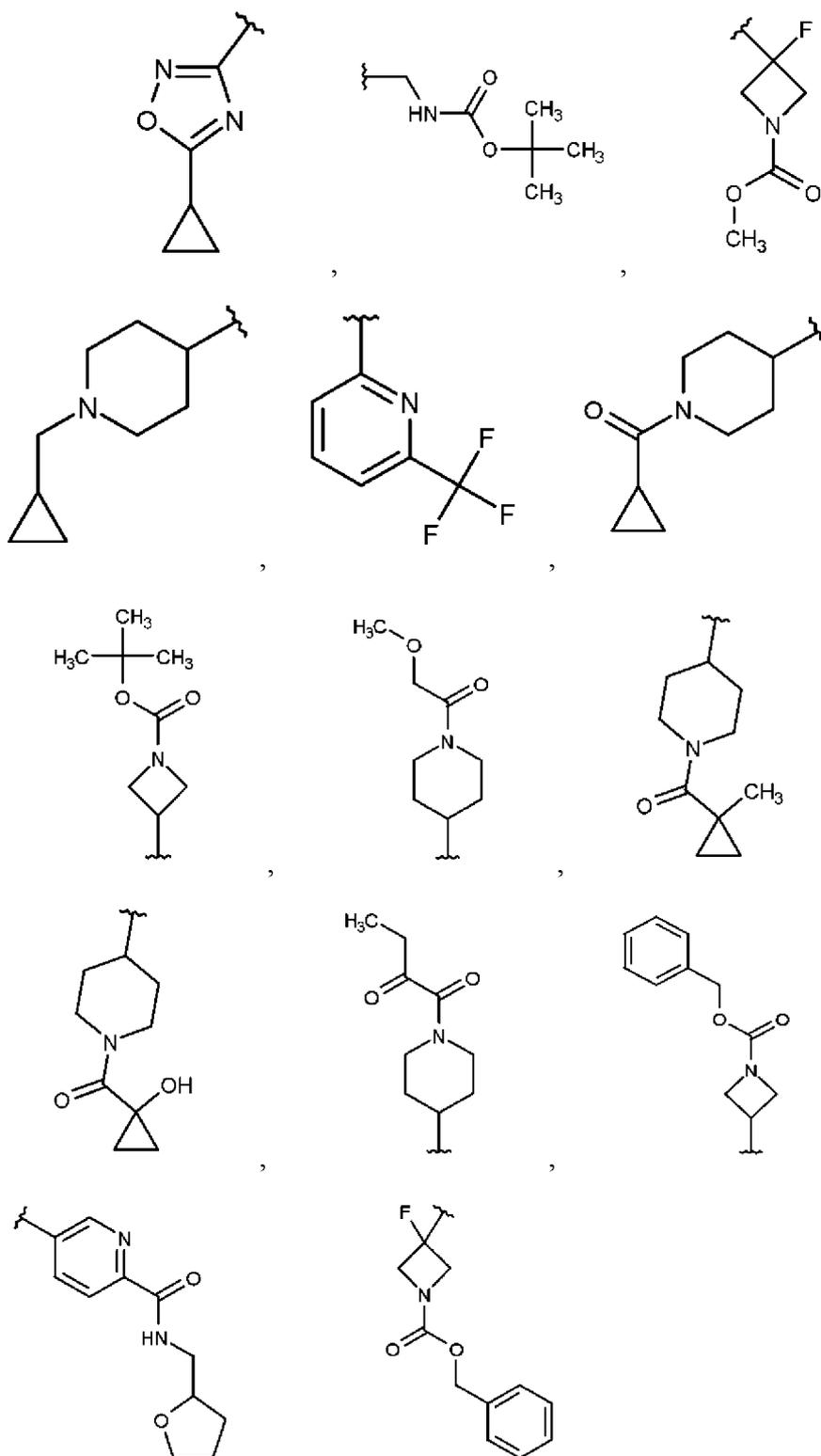
В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

15  $R^3$  представляет собой циклопропил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-ил или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ ;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

20 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

25  $R^3$  представляет собой циклопропил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил, оксолан-2-ил, 3-метилоксетан-3-ил, 3-фтороксетан-3-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, оксан-4-ил, 1,4-диоксан-2-ил, 6-метилпиридин-3-ил, 5-метилпиридин-2-ил, 3-метилпиридин-2-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 6-метилпиридин-2-ил, 3-хлорпиридин-2-ил, 6-этилпиридин-3-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 3-хлор-5-этоксипиридин-2-ил, 1-бензоилпиперидин-4-ил или группу, выбранную из:



и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^3$  представляет собой фенил, который необязательно замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

5 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

10  $R^3$  представляет собой фенил, который необязательно замещен, один или два раза, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

15  $R^3$  представляет собой фенил, и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

20 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

25 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

30 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкил или  $C_3$ - $C_5$ -циклоалкил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

5  $R^4$  представляет собой водород, метил,  $C_1$ -галогеналкил или циклопропил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

10 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^4$  представляет собой водород, метил, трифторметил или циклопропил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

15 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^5$ ,  $R^6$  представляют собой, независимо друг от друга, водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_2$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ -галогенциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, гетероспироциклоалкил, фенил, гетероарил, гетероциклоалкил,

20 конденсированный с фенилом или гетероарилом, 3-6-членный

гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, гетероспироциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-,

(гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом)-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)- или гетероарил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, где указанные 3-6-членная гетероциклоалкильная, гетероспироциклоалкильная,

25 гетероциклоалкильная, конденсированная с фенилом или гетероарилом,

фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ ;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

30 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^5$ ,  $R^6$  представляют собой, независимо друг от друга, водород,  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_2$ - $C_4$ -алкил)-, 3-6-членный гетероциклоалкил, гетероспироциклоалкил, фенил, гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ -

С<sub>3</sub>-алкил)-, гетероспироциклоалкил-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкил)-, (гетероциклоалкил, конденсированный с гетероарилом)-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкил)-, или гетероарил-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкил)-, где указанные 3-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз,  
5 независимо друг от друга, посредством R<sup>9</sup>;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

10 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> представляют собой, независимо друг от друга, водород, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкил, С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-гидроксиалкил, (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-алкокси)-(С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>-алкил)-, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-циклоалкил, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>-галогеналкил, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-галогенциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, гетероарил, гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, 3-6-членный гетероциклоалкил-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкил)-,  
15 (гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом)-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкил)-, фенил-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкил)- или гетероарил-(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>-алкил)-, где указанные 3-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>9</sup>;

20 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

25 R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один(-ну) дополнительный(-ую) гетероатом или группу, содержащую гетероатом, выбранный(-ую) из O, NH и S, и которое может быть необязательно замещено один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>9</sup>;

30 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, которое необязательно

содержит один(-ну) дополнительный(-ую) гетероатом или группу, содержащую гетероатом, выбранный(-ую) из O, NH и S, и которое может быть необязательно замещено один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>9</sup>;

5 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

10 R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, которое может быть необязательно замещено один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>9</sup>;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

15 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, которое замещено аминотетиллом;

20 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

R<sup>5</sup> представляет собой водород;

25 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

30 R<sup>6</sup> представляет собой метоксиэтил, 5-членный гетероарил, 4-5-членный гетероциклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил)-, гетероспироциклоалкилметил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил или 5-6-членный гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил)-, где указанная 4-5-членная гетероциклоалкильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>9</sup>;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

5  $R^6$  представляет собой (оксолан-2-ил)метил, (1,3-оксазол-4-ил)метил, (1,2-оксазол-3-ил)метил, (4-метилоксолан-2-ил)метил, (пиримидин-2-ил)метил, (пиазин-2-ил)метил, (5-метилоксолан-2-ил)метил, (5-метилоксолан-2-ил)метил, (1,4-диоксан-2-ил)метил, (4-метилфенил)метил, (5-метилпиримидин-2-ил)метил, (5-метилпиазин-2-ил)метил, (5-хлорпиазин-2-ил)метил, (5-  
10 циклопропилпиазин-2-ил)метил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиадин-2-илметил, 1,3-оксазол-2-илметил, 1,3-тиазол-2-илметил, (1-метил-1H-пиазол-3-ил)метил, (1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил, (5-изопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил, (5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил, (5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)метил, (4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метил,  
15 (6,6-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метил, 5-оксаспиро[2.4]гептан-6-илметил или 2,6-диоксаспиро[3.4]октан-7-илметил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

20  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_2$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ -галогенциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, фенил, гетероарил, гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, 3-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, (гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом)-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)- или гетероарил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, где указанные 3-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ ;

30 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил, ( $C_1$ - $C_3$ -алкокси)-( $C_2$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_3$ - $C_5$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, гетероциклоалкил, конденсированный с гетероарилом, 4-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, (гетероциклоалкил, конденсированный с гетероарилом)-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)- или 5-6-членный гетероарил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, где указанные 4-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ ;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^6$  представляет собой  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил, метокси-( $C_2$ - $C_4$ -алкил)-, фенил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_2$ -алкил)-, (2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-ил)-метил, фенил-( $C_1$ - $C_2$ -алкил)- или 5-6-членный гетероарилметил, где указанные 4-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ ;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{7a}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{7b}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{7a}$  представляет собой водород, дейтерий или метил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

5  $R^{7b}$  представляет собой водород, дейтерий или метил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

10  $R^{7a}$  представляет собой водород или дейтерий;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

15  $R^{7b}$  представляет собой водород или дейтерий;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

20  $R^{7a}$  представляет собой водород;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

25  $R^{7b}$  представляет собой водород;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

30  $R^8$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-,  $R^{13}$ -(C=O)-,  $R^{10}$ -O-(C=O)-,  $R^{11}$ -NH-(C=O)- или  $R^{12}$ -(SO<sub>2</sub>)-;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^8$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил- $(C_1$ - $C_3$ -алкил)-,  $R^{13}$ - $(C=O)$ -,  $R^{10}$ - $O$ - $(C=O)$ -,  $R^{11}$ - $NH$ - $(C=O)$ - или  $R^{12}$ - $(SO_2)$ -;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^8$  представляет собой фтор, хлор,  $C_1$ - $C_2$ -алкил, трифторметил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси, циклопропил, циклопропилметил,  $R^{13}$ - $(C=O)$ -,  $R^{10}$ - $O$ - $(C=O)$ -,  $R^{11}$ - $NH$ - $(C=O)$ - или  $R^{12}$ - $(SO_2)$ -;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^8$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ -алкил- $(C=O)$ -,  $R^{10}$ - $O$ - $(C=O)$ -,  $R^{11}$ - $NH$ - $(C=O)$ - или  $R^{12}$ - $(SO_2)$ -;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^8$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкил- $(C=O)$ -,  $R^{10}$ - $O$ - $(C=O)$ -,  $R^{11}$ - $NH$ - $(C=O)$ - или  $R^{12}$ - $(SO_2)$ -;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^8$  представляет собой фтор, хлор, метил, трифторметил, этокси, циклопропил, метил- $(C=O)$ -,  $R^{10}$ - $O$ - $(C=O)$ -,  $R^{11}$ - $NH$ - $(C=O)$ - или  $R^{12}$ - $(SO_2)$ -;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $H_2N$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $R^{10}$ -  
 5  $O$ -( $C=O$ )-, оксо, 5-6-членный гетероциклоалкил-, 5-6-членный гетероциклоалкил- ( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил или гетероарил, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкилом,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси или  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси;

10 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $H_2N$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $R^{10}$ - $O$ -( $C=O$ )-, оксо, 6-членный  
 15 гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил или гетероарил, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкилом или  $C_1$ - $C_3$ -алкокси;

20 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкил,  $H_2N$ - $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $R^{10}$ - $O$ -( $C=O$ )-, оксо, 5-6-  
 25 членный гетероциклоалкил-, 5-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_2$ -алкил)-, фенил или 5-6-членный гетероарил, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_3$ -алкилом,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкилом или  
 30  $C_1$ - $C_3$ -алкокси;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$  представляет собой фтор, циано,  $C_1$ - $C_3$ -алкил, трифторметил, аминометил, этокси, циклопропил,  $R^{10}$ -O-(C=O)-, оксо, 6-членный гетероциклоалкилметил, фенил или 5-6-членный гетероарил, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена хлором, трифторметилом или метокси;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^9$  представляет собой фтор, хлор,  $C_1$ - $C_3$ -алкил, трифторметил, циклопропил или оксо;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{10}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил- $CH_2$ -;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{10}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил- $CH_2$ -;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или 5-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таких.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил или 5-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

5  $R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил или 5-6-членный гетероциклоалкил- $(C_1$ - $C_2$ -алкил)-;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

10 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил или 5-6-членный гетероциклоалкилметил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

15 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил- $(C_1$ - $C_3$ -алкил)-;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

20 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкилметил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

25 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{11}$  представляет собой тетрагидрофуран-2-илметил или 1,4-диоксан-2-илметил;

30 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

5  $R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил или фенил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

10  $R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

15  $R^{12}$  представляет собой метил;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

20  $R^{13}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,

( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_1$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_1$ - $C_4$ -алкил-(C=O)-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или фенил, где указанная  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильная группа необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкилом или гидроксидом, и указанная фенильная группа необязательно

25 замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкилом,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси или  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

30  $R^{13}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_1$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_1$ -

$C_4$ -алкил-(C=O)-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или фенил, где указанная  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильная группа необязательно замещена метилом или гидроксидом;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), как указано выше, в которой:

$R^{13}$  представляет собой метил, метоксиметил, этил-(C=O)-, циклопропил или фенил, где указанная циклопропильная группа необязательно замещена метилом или гидроксигруппой;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, и смеси таковых.

В отдельном дополнительном варианте осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает комбинации двух или более вышеупомянутых вариантов осуществления, приведенных под заголовками "дополнительные варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения".

Настоящее изобретение охватывает любые подкомбинации в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения, касающихся соединений общей формулы (I), как указано выше.

Настоящее изобретение охватывает любые подкомбинации в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения, касающихся промежуточных соединений общей формулы (II).

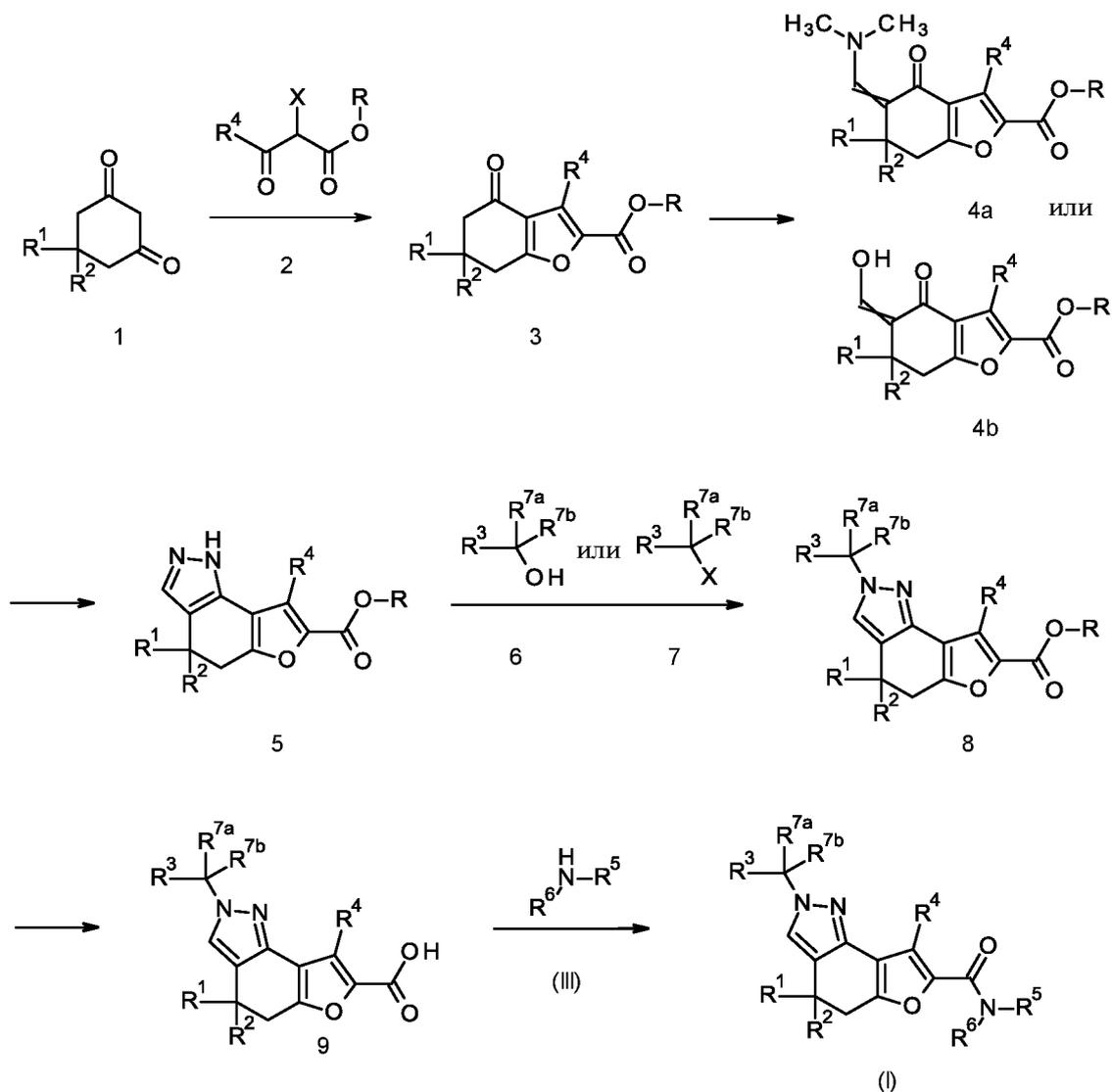
Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

Соединения в соответствии с изобретением общей формулы (I) можно получить в соответствии со следующими Схемами 1, 2, 3 и 4. Схемы и методики, описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) изобретения и не предназначены для ограничения его объема. Специалисту в данной области техники является очевидным, что порядок превращений, приведенный в качестве примера на Схемах 1, 2, 3 и 4, может быть модифицирован различными путями. Следовательно, порядок превращений, приведенный в качестве примера на этих схемах, не предназначен для ограничения. Кроме того, взаимопревращение любых заместителей  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$  или  $R^{7b}$  можно достичь до и/или после приведенных в качестве примеров превращений. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области. Эти превращения

включают те реакции, которые вводят функциональности, которые позволяют дополнительное взаимопревращение заместителей. Подходящие защитные группы и их введение и отщепление хорошо известны(-о) специалисту в данной области техники. Конкретные примеры описаны в последующих параграфах.

5 Пути получения соединений общей формулы (I) и соответствующих промежуточных соединений описаны на Схемах 1, 2, 3 и 4.

Схема 1



10 *Схема 1:* Путь получения соединений общей формулы (I), в которой X означает уходящую группу, R означает метил, этил или *трет*-бутил, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Тетрагидробензофураны общей формулы (3) можно получить с помощью альдольной конденсации (1) и (2) с последующей внутримолекулярной

циклизацией в соответствии с методиками, описанными Stetter и др. (Chem. Ber. 1960, 93, 603-607), как показано на Схеме 1. Соединения (1) и (2) либо являются коммерчески доступными, либо их можно получить в соответствии с методиками, доступными из открытых источников, как понятно специалисту в данной области техники. В зависимости от реакционной способности задействованных центров можно получить региоизомер (3) [т.е. в случаях, когда нуклеофильное замещение уходящей группы (2) кислой метиленовой единицей (1) происходит до внутримолекулярной конденсации с кетоновым фрагментом (2)].

10 В общем, 1,3-дикетоны формулы (1) можно подвергнуть реакции со сложными альфа-карбонилэфирами общей формулы (2) в присутствии неорганических оснований, таких как гидроксид натрия или гидроксид калия, предпочтительно гидроксид калия, в протонных растворителях, таких как, например, метанол, этанол или вода, или их смеси, предпочтительно смесь спирта, включенного в сложный эфир (2), и воды, при температурах между 0 °С и температурой кипения растворителя (смеси), предпочтительно между 15 комнатной температурой и 50 °С. Время реакции варьируется в диапазоне между 15 часами и несколькими днями. При этом существует необходимость в изомеризации первично образованных продуктов циклизации в 20 тетрагидробензофураны общей формулы (3) путем обработки кислотами, такими как водный раствор хлористоводородной кислоты при pH 1-4, при температурах между 0 °С и температурой кипения растворителя (смеси), предпочтительно при комнатной температуре, в течение 1-6 часов.

25 Альтернативно, (1) и (2) можно подвергнуть реакции в присутствии органических оснований, таких как триэтиламин, в апротонных растворителях, таких как дихлорметан, дихлорэтан или тетрагидрофуран, предпочтительно дихлорметан или дихлорэтан, при температурах между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, предпочтительно при 40-60 °С (трубка высокого давления), в течение 12-72 ч, с последующей обработкой кислотой, 30 такой как водный раствор хлористоводородной кислоты при pH 1-4, при температурах между 0 °С и температурой кипения растворителя (смеси), предпочтительно при комнатной температуре, в течение 3-24 часов.

Альтернативно, (1) и (2) можно подвергнуть реакции без дополнительных добавок в толуоле при температурах между комнатной температурой и 120 °С, предпочтительно при 80-120 °С в течение 12-20 часов.

5 Енамины общей формулы (4а) можно синтезировать из тетрагидробензофуранов общей формулы (3) путем альфа-метилирования электрофилами, такими как 1-*трет*-бутоксид-*N,N,N',N'*-тетраметилметандиамин (реактив Бредерека) или 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанамина, предпочтительно 1-*трет*-бутоксид-*N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина, в апротонных растворителях, таких как бензол, толуол или диоксан, 10 предпочтительно толуол, при температурах между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, предпочтительно при 100-110 °С, в течение 15 часов или максимум нескольких дней.

Альтернативно, тетрагидробензофураны общей формулы (3) можно превратить в альфа-гидроксиметилкетоны общей формулы (4b) путем 15 формилирования производными муравьиной кислоты, такими как этилформиат или метилформиат, в присутствии оснований, таких как метилат натрия, этилат натрия, *трет*-бутоксид калия или гидрид натрия, в растворителях, таких как метанол, этанол, толуол или тетрагидрофуран, или их смеси, при температурах между 0 °С и температурой кипения растворителя (смеси), предпочтительно 20 между комнатной температурой и 50 °С, в течение 1-18 часов.

Фуруиндазолы общей формулы (5) можно получить исходя либо из енаминов общей формулы (4а), либо из альфа-гидроксиметилкетонов общей формулы (4b), по реакции (4а) или (4b) с гидразином или производными гидразина, такими как гидразингидраты или соли гидразина, предпочтительно 25 гидразингидратом или дигидрохлоридом гидразина, в полярных протонных растворителях, таких как этанол или вода, или их смеси, предпочтительно смеси этанол/вода, при температурах между комнатной температурой и температурой кипения растворителя (смеси), предпочтительно при 70-80 °С, в течение 4-18 часов.

30 2-Замещенные фуруиндазольные сложные эфиры общей формулы (8) можно синтезировать из фуруиндазолов общей формулы (5) по реакции Мицунобу со спиртами общей формулы (6) в присутствии активирующих реагентов, таких как диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) или *N,N,N',N'*-тетраметилазодикарбоксамид (TMAD), и третичного фосфина, такого как

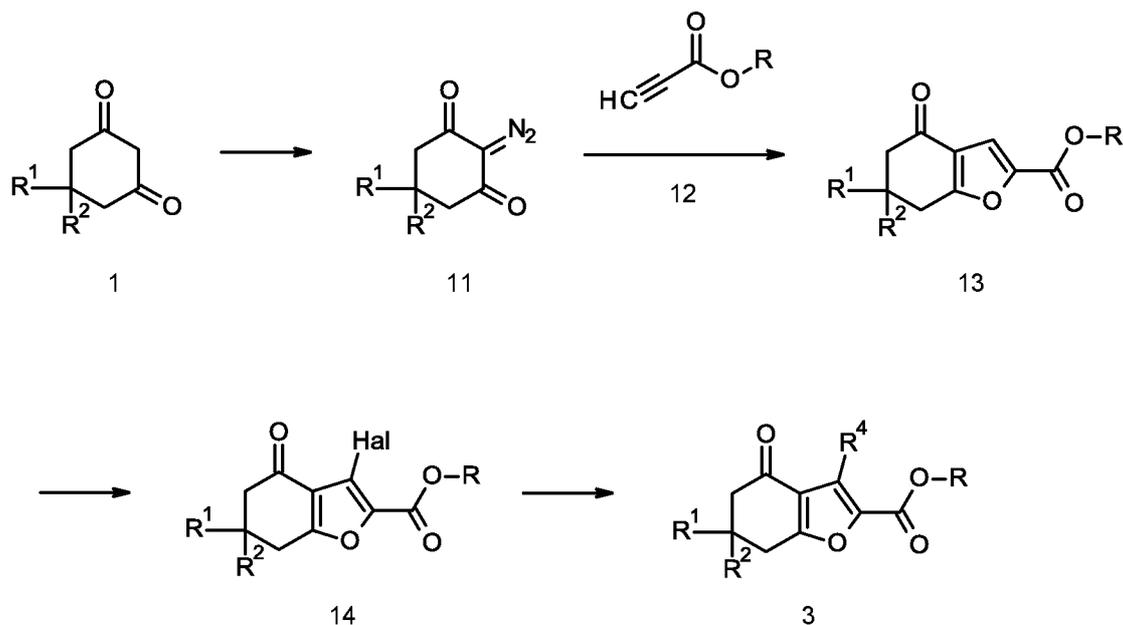
трифенилфосфин или три-*n*-бутилфосфин, предпочтительно комбинации TMAD и три-*n*-бутилфосфина, в апротонных растворителях, таких как тетрагидрофуран или толуол, предпочтительно толуол, при температурах между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, предпочтительно при 5 комнатной температуре, в течение 12-48 часов. Альтернативно, 2-замещенные фуроиндазолы общей формулы (8) можно синтезировать из фуроиндазолов общей формулы (5) по реакции с электрофилами общей формулы (7), такими как алкилгалогениды или алкилтозилаты или алкилмезилаты, предпочтительно алкилбромиды, в присутствии неорганического основания, такого как карбонат 10 калия, или в присутствии органического основания, такого как триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин, предпочтительно карбонат калия, в полярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил или этилацетат, предпочтительно ацетонитрил, при температурах между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, предпочтительно при 60- 15 75 °С. Может оказаться полезным добавление к смеси катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин (DMAP). В общем, в зависимости от реакционной способности задействованных центров, в некоторых случаях также можно получить 1-замещенный региоизомер (8).

Карбоновые кислоты общей формулы (9) можно получить из сложных 20 эфиров карбоновых кислот формулы (8) путем омыления неорганическими основаниями, такими как гидроксид лития, гидроксид калия или гидроксид натрия, предпочтительно гидроксид лития, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран, вода или их смеси, предпочтительно смесь спирта, включенного в сложный эфир (8), ТГФ и воды, при температурах 25 между 0 °С и температурой кипения растворителя (смеси), типично при 70 °С, в течение 4-48 часов.

Фуроиндазолы общей формулы (I) можно синтезировать из подходящим 30 образом функционализированных карбоновых кислот общей формулы (9) по реакции с подходящими аминами  $\text{HN}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$  (III). Тем не менее, для образования амидов можно применять все способы, которые известны специалисту в данной области техники из химии пептидов. Кислоты общей формулы (9) можно подвергнуть реакции с подходящим амином в апротонных полярных растворителях, таких как например, ДМФА, ацетонитрил или *N*-метилпирролид-2-он, через активированное производное кислоты, которое

можно получить, например, с помощью гидроксibenзотриазола и карбодиимида, такого как, например, диизопропилкарбодиимид, или же с предварительно образованными реагентами, такими как например, гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (см. например, *Chem. Comm.* 5 **1994**, 201 - 203), или же с активирующими реагентами, такими как дициклогексилкарбодиимид / *N,N*-диметиламинопиридин или *N*-этил-*N',N'*-диметиламинопропилкарбодиимид / *N,N*-диметиламинопиридин. Может понадобиться добавление подходящего основания, такого как например, *N*-метилморфолин, триэтиламин или DIPEA. В некоторых случаях, активированное 10 производное кислоты может быть выделено до реакции с подходящим амином. Образование амида также можно выполнить через галогенангидрид кислоты (который может быть образован из карбоновой кислоты по реакции, например, с оксалилхлоридом, тионилхлоридом или сульфурилхлоридом), смешанный ангидрид кислоты (который может быть образован из карбоновой кислоты по 15 реакции, например, с изобутилхлорформиатом), имидазолид (который может быть образован из карбоновой кислоты по реакции, например, с карбонилдиимидазолом) или азид (который может быть образован из карбоновой кислоты по реакции, например, с дифенилфосфорилазидом).

Схема 2



20

Схема 2: Альтернативный путь получения промежуточных соединений общей формулы (3), в которой Hal означает атом галогена, R означает метил,

этил или *трет*-бутил, и  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^4$  имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Альтернативный путь получения тетрагидробензофурановых промежуточных соединений общей формулы (3) изображен на Схеме 2. 1,3-Дикетоны общей формулы (1) можно превратить в диазодикарбонильные соединения общей формулы (11) путем диазопереноса, как описано в *Synthesis* 2011, 16, 2549-2552 или *Synlett* 2009, 18, 2943-2944.

Бициклические фурановые сложные эфиры общей формулы (13) можно синтезировать в реакции [3+2] циклоприсоединения из диазодикарбонильных соединений общей формулы (11) и терминальных алкинов общей формулы (12) в присутствии металлсодержащего катализатора, такого как  $Ru(PPh_3)_3Cl_2$ , в соответствии с методиками, описанными Lee и др. (*Eur. J. Org. Chem.* 2014, 3430-3442).

Галогенированные фураны общей формулы (14) можно получить из фуранов общей формулы (13) по любой реакции ароматического галогенирования, известной специалисту в данной области техники. Например, соединения формулы (13) можно подвергнуть реакции с галоген-электрофилами, такими как *N*-бромсукцинимид (NBS) или *N*-йодсукцинимид (NIS), предпочтительно NBS, в полярных растворителях, таких как пиридин или *N,N*-диметилформамид, предпочтительно пиридин, при температурах между 0 °C и температурой кипения растворителя, предпочтительно при комнатной температуре. Время реакции варьируется в диапазоне между 2 часами и несколькими днями.

Тetraгидробензофурановые промежуточные соединения общей формулы (3) в свою очередь можно получить из галогенированных фуранов общей формулы (14) с помощью реакции Сузуки или радикальных способов, таких как фотохимические реакции с применением фотокатализаторов.

Альтернативный путь получения 8-метилфуроиндазолов общей формулы (Ia) изображен на Схеме 3. 3-Метилтетрагидробензофураны общей формулы (16) можно синтезировать из 1,3-дикарбониллов общей формулы (1) по двухстадийной методике, включающей реакцию енолята (1) с солью аллен-сульфония (15) [полученной *in situ* по реакции пропаргилбромида с диметилсульфидом] и последующую катализируемую кислотой изомеризацию в (16) в соответствии с

методиками, описанными Kanematsu и др. (J. Org. Chem. 1993, 58, 3960-3968 и Heterocycles 1990, 31, 6, 1003-1006).

5 Бромированные фураны общей формулы (17) можно получить из фуранов общей формулы (16) по любой реакции ароматического бромирования, известной специалисту в данной области техники. Например, соединения формулы (16) можно подвергнуть реакции с бром-электрофилами, такими как *N*-бромсукцинимид (NBS), в полярных растворителях, таких как пиридин или *N,N*-диметилформамид, предпочтительно пиридин, при температурах между 0 °С и температурой кипения растворителя, предпочтительно при комнатной 10 температуре. Время реакции варьируется в диапазоне между 2 часами и несколькими днями.

Енамины общей формулы (18a) и альфа-гидроксиметиленкетоны общей формулы (18b) можно синтезировать исходя из соединений общей формулы (17) в соответствии с методиками, описанными для (4a) и (4b) на Схеме 1.

15 8-Метилфуроиндазолы общей формулы (19) можно получить либо из (18a), либо из (18b) по реакции с производными гидразина, как описано для синтеза (5) на Схеме 1.

Схема 3

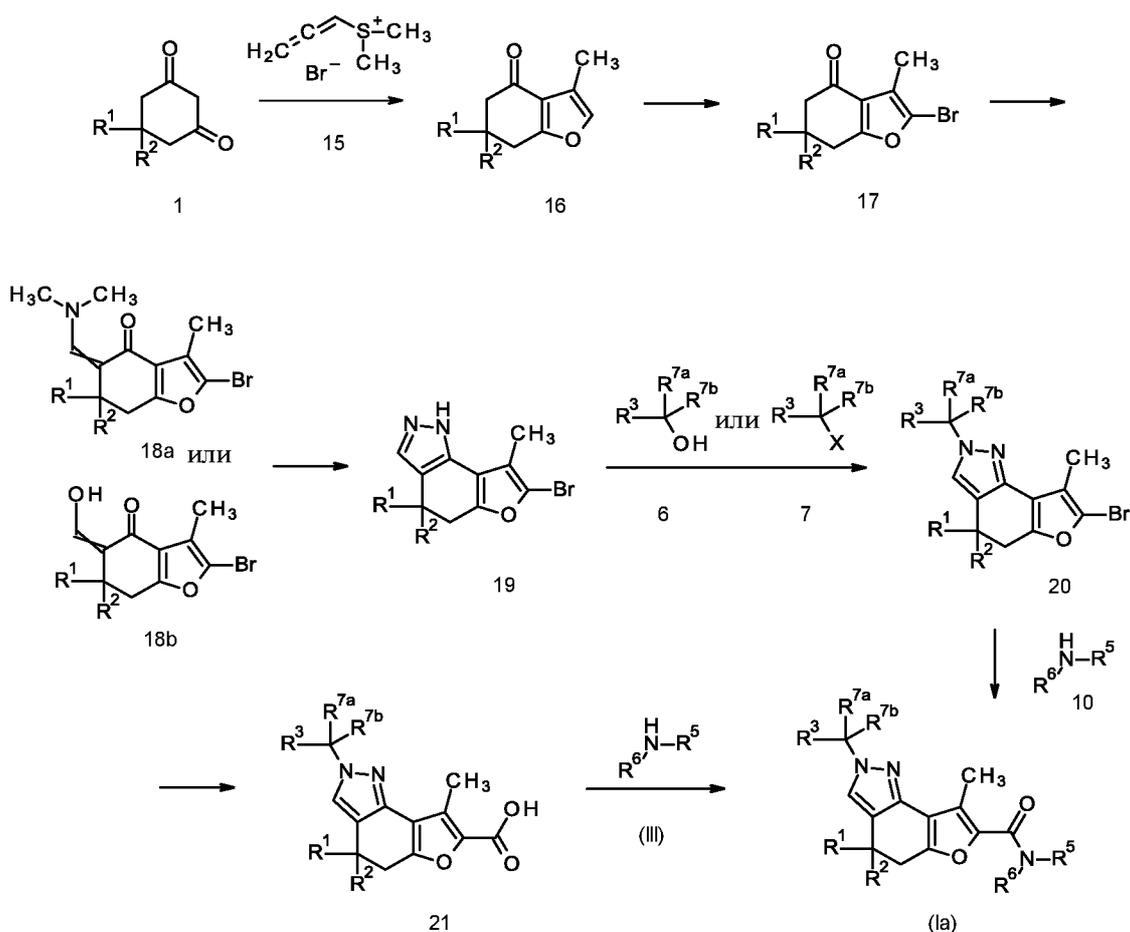


Схема 3: Альтернативный путь получения соединений общей формулы (Ia), в которой  $\text{R}^4 = \text{CH}_3$ , и  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^{7a}$  и  $\text{R}^{7b}$  имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

2-Замещенные фуруиндазолы общей формулы (20) можно синтезировать из соединений общей формулы (19) и спиртов (6) или электрофилов (7), как описано для синтеза (8) из (5) на Схеме 1.

Карбоновые кислоты общей формулы (21) можно получить из бром-фуруиндазолов (20) с помощью реакций карбонилирования. Бромиды общей формулы (20) можно подвергнуть реакции в присутствии источника монооксида углерода, такого как, например, гексакарбонил молибдена, или в атмосфере монооксида углерода при давлении в диапазоне между 1 и 20 бар (автоклав), предпочтительно в атмосфере монооксида углерода при 15 бар (автоклав), и в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия или дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), предпочтительно ацетат палладия, и в присутствии лиганда, такого как 1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен, и подходящего основания, такого как ацетат калия, в полярном растворителе, таком как диметилсульфоксид, при температурах между комнатной температурой и 180 °С, предпочтительно при 100 °С, в течение 12-24 ч.

5            8-Метилфуроиндазолы общей формулы (Ia) можно синтезировать из подходящим образом функционализированных карбоновых кислот общей формулы (21) с помощью реакций амидного сочетания с подходящими аминами  $\text{HN}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$  (III), как описано для синтеза фуроиндазолов общей формулы (I) из (9) на Схеме 1.

10            Альтернативно, 8-метилфуроиндазолы общей формулы (Ia) можно непосредственно синтезировать из арилбромидов общей формулы (20) по реакции с подходящими аминами  $\text{HN}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$  (III) в условиях катализируемого палладием карбонилирования. Для этой реакции карбонилирования можно применять все способы, которые известны специалисту в данной области  
15            техники. Бромиды формулы (20) можно подвергнуть реакции с подходящим амином (III) в присутствии источника монооксида углерода, такого как например, гексакарбонил молибдена, или в атмосфере монооксида углерода при давлении в диапазоне между 1 и 20 бар (автоклав) и в присутствии палладиевого катализатора, такого как, например, ацетат палладия(II), и основания, такого как  
20            карбонат натрия, в полярном апротонном растворителе, таком как, например, диоксан, при температурах между комнатной температурой и температурой кипения растворителя, предпочтительно при 110-140 °С (трубка высокого давления). Может оказаться необходимым добавление к смеси лиганда, такого как тетрафторборат три-*трет*-бутилфосфония.

25            Альтернативный подход к получению 8-метилфуроиндазолам общей формулы (Ia) изображен на Схеме 4. 8-Метилфуроиндазолы общей формулы (24) можно получить исходя из 1,3-дикарбонильных соединений общей формулы (1) в четыре стадии через (16) и (22a) или (22b) и (23) в соответствии с соответствующими методиками, описанными на Схеме 1 и Схеме 3.

30            Соединения общей формулы (24) в свою очередь можно формилировать с получением альдегидов общей формулы (25) с помощью всех способов формилирования, которые известны специалисту в данной области техники. Фураны общей формулы (24) можно подвергнуть реакции в условиях реакции

Вильсмейера-Хаака со смесями *N,N*-диметилформамида и фосфорилхлорида при температурах между 0 °С и комнатной температурой в течение 1-18 часов.

Карбоксамиды общей формулы (Ia) можно получить непосредственно из альдегидов общей формулы (24) по аналогии с методиками, описанными в *Synthesis* 2003, 7, 1055-1064. Альдегиды общей формулы (24) можно подвергнуть реакции с подходящим амином (III) в присутствии соли - цианида, такой как цианид натрия или цианид калия, и в присутствии окислителей, таких как диоксид марганца (IV), в растворителях, таких как тетрагидрофуран, дихлорметан или диметилсульфоксид, предпочтительно тетрагидрофуран, при температурах между 0 °С и температурой кипения растворителя, предпочтительно при комнатной температуре, в течение 24-96 часов.

Схема 4

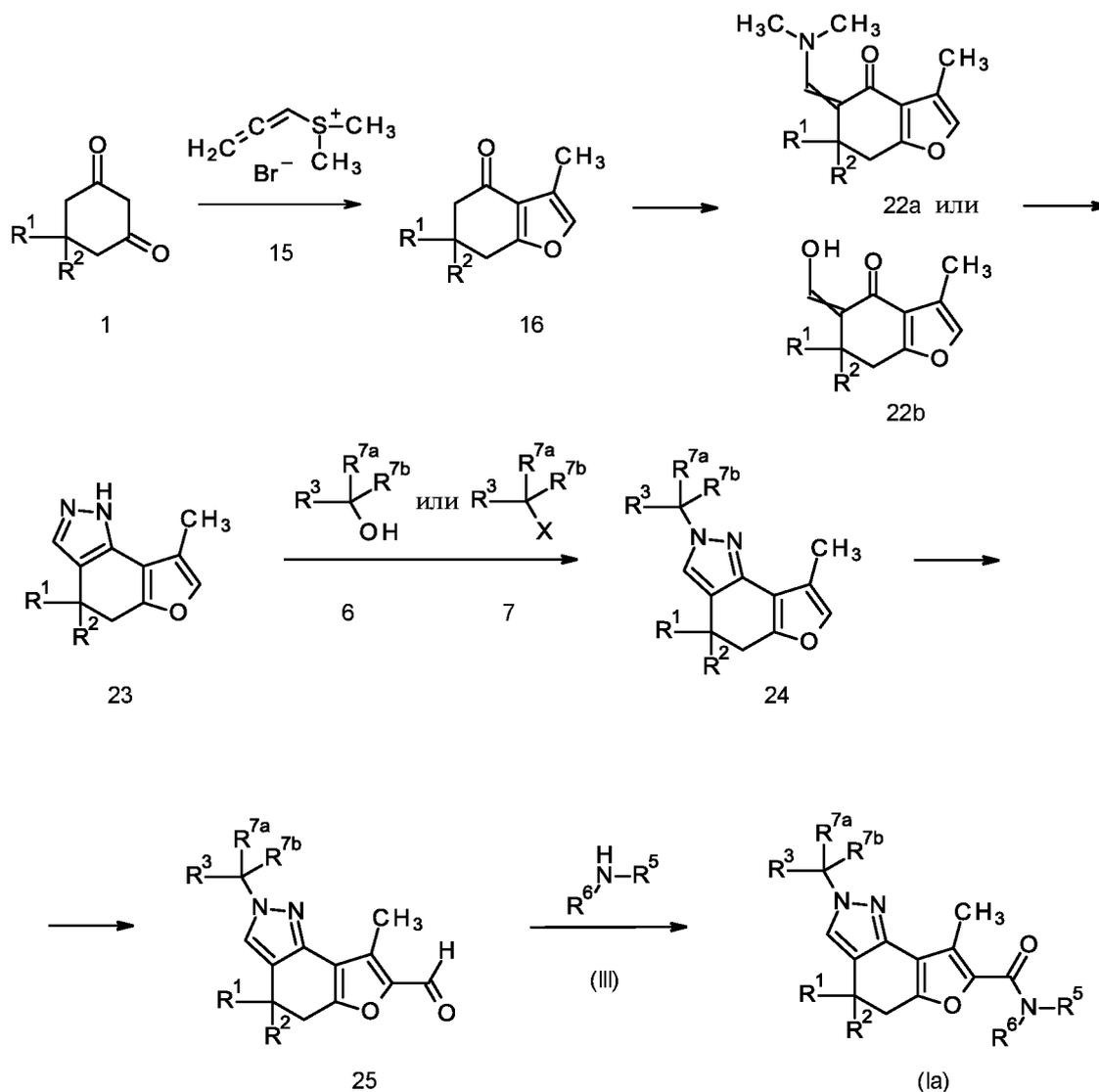
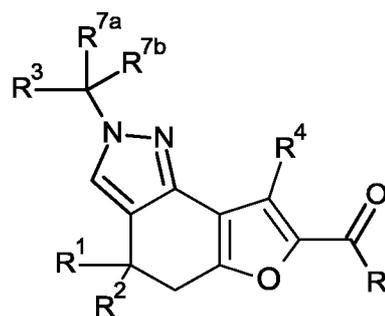


Схема 4: Альтернативный путь получения соединений общей формулы (Ia), в которой  $R^4 = CH_3$ , и  $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^{7a}$  и  $R^{7b}$  имеют значения, приведенные для общей формулы (I), как указано выше.

Конкретные примеры описаны в Экспериментальной части.

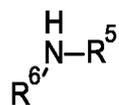
5 В соответствии со вторым аспектом, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, которые включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):



(II),

10 в которой R означает H или OH, или OMe, или OEt, и  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{7a}$  и  $R^{7b}$  являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

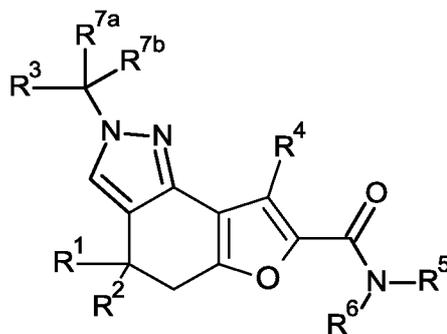
с соединением общей формулы (III):



(III),

15 в которой  $R^5$  и  $R^6$  являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

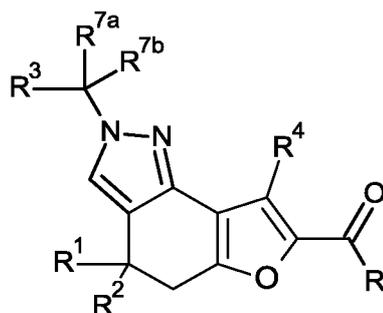
таким образом, с получением соединения общей формулы (I):



(I),

в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  принимают значения согласно вышеприведенному определению.

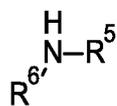
В соответствии с третьим аспектом, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, которые включают стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):



(II),

в которой R означает H, OH, OMe или OEt, и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

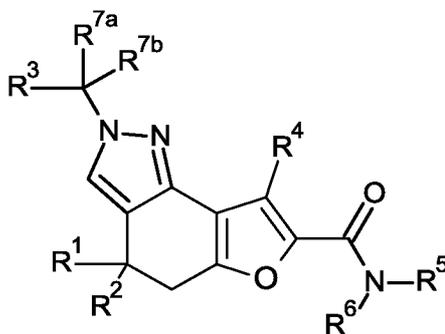
с соединением общей формулы (III):



(III),

в которой  $R^5$  и  $R^6$  являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

таким образом, с получением соединения общей формулы (I):



(I),

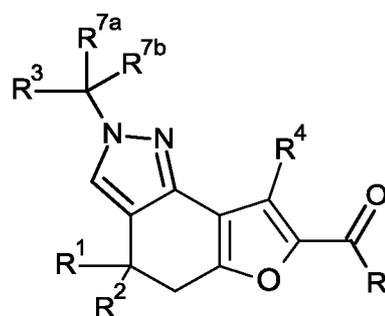
в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  принимают значения согласно вышеприведенному определению, и

затем, необязательно, превращение указанного соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, используя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

Настоящее изобретение охватывает способы получения соединений настоящего изобретения общей формулы (I), причем указанные способы включают стадии, как описано в настоящей заявке в Экспериментальной части.

В соответствии с четвертым аспектом, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые пригодны для получения соединений общей формулы (I), как указано выше.

В частности, изобретение охватывает промежуточные соединения общей формулы (II):

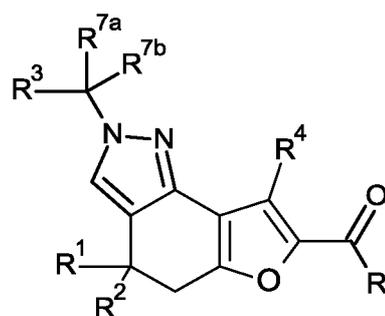


(II),

в которой R означает H или OH, или OMe, или OEt, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> являются такими, как определено для соединения общей формулы (I), как указано выше.

В соответствии с пятым аспектом, настоящее изобретение охватывает применение указанных промежуточных соединений для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

В частности, изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (II):



(II),

в которой R означает H или OH, или OMe, или OEt, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> являются такими, как определено для соединения общей формулы (I), как указано выше, для получения соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению.

5 Настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

Настоящее изобретение охватывает любые подкомбинации в рамках любого варианта осуществления или аспекта настоящего изобретения, касающихся промежуточных соединений общей формулы (II), как указано выше.

10 Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящей заявке, любым методом, который известен специалисту в данной области техники. Подобным образом, любую соль соединения общей формулы (I) настоящего изобретения можно превратить в свободное соединение любым  
15 методом, который известен специалисту в данной области техники.

Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения демонстрируют ценный фармакологический спектр действия, который невозможно было предвидеть. Неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения являются эффективными антагонистами GPR84, вследствие чего  
20 возможно применение указанных соединений для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний, таких как  
25 эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и метаболических и  
30 метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных.

Соединения настоящего изобретения можно применять для ингибирования, антагонизирования, блокирования, уменьшения или снижения GPR84 сигнальной трансдукции, активности и клеточной функции. Этот способ включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему, включая человека, количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира, которое является эффективным для лечения нарушения.

В частности, предпочтительно лечение аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения PCOS и его симптомов.

Эти нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих, и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Термин "лечение" или "лечить", как он используется в настоящем тексте, применен традиционно, например, подразумевает ведение субъекта или уход за ним с целью борьбы, облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния при заболевании или нарушении, таком как PCOS или IPF.

Соединения настоящего изобретения можно применять, в частности, для терапии и предотвращения, т.е. профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний,

таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и 5 метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных.

10 В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, или смеси таковых, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности, 15 аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные 20 заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, 25 сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных.

Фармацевтическая активность соединений в соответствии с изобретением может быть объяснена их активностью в качестве антагонистов GPR84.

30 В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, их фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, для лечения и/или профилактики заболеваний, в частности, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз,

псориазический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные  
5 заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину,  
10 сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединения формулы (I), согласно вышеприведенному описанию, или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата или  
15 соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для профилактики или лечения заболеваний, в частности, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориазический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний,  
20 таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и  
25 метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I) согласно  
30 вышеприведенному описанию, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, их фармацевтически приемлемых солей, или смесей таковых, в способе лечения или профилактики заболеваний, в частности, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз,

псориазический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, его фармацевтически приемлемых солей, или смеси таковых, для приготовления фармацевтической композиции, предпочтительно лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в частности, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориазический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности, аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, псориазический артрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит,

системная красная волчанка, первичный и вторичный аутоиммунный увеит, воспалительных заболеваний, таких как эндометриоз, воспалительные заболевания глаз, воспалительные заболевания почек, воспалительные заболевания печени, такие как неалкогольные, алкогольные и вызванные токсичными веществами жировые заболевания печени, заболеваний легких, таких как астма, идиопатический фиброз легких, хроническое обструктивное заболевание легких, и метаболических и метаболических эндокринных нарушений, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, сахарный диабет I типа и II типа, и синдром поликистозных яичников (PCOS), нейропатических и воспалительных болевых расстройств у людей и животных, с применением эффективного количества соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности, его фармацевтически приемлемых солей, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности, лекарственные средства, содержащие соединение общей формулы (I) согласно вышеприведенному описанию или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват, соль, в частности, фармацевтически приемлемую соль, или смесь таковых, и одно или несколько вспомогательных веществ, в частности, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Можно использовать общепринятые методики приготовления таких фармацевтических композиций в подходящих дозированных формах.

Более того, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности, лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, и их применение для вышеуказанных целей.

Соединения в соответствии с изобретением могут проявлять системную и/или местную активность. Для этой цели, они могут быть введены подходящим образом, как, например, пероральным, парентеральным, пульмональным, назальным, сублингвальным, лингвальным, буккальным, ректальным, вагинальным, дермальным, трансдермальным, конъюнктивальным, ушным путем или в виде имплантата или стента.

Для этих путей введения соединения в соответствии с изобретением можно вводить в подходящих лекарственных формах.

Для перорального введения соединения в соответствии с изобретением можно ввести в дозированные формы, известные в уровне техники, которые доставляют соединения изобретения быстро и/или модифицированным образом, такие как, например, таблетки (непокрытые или покрытые оболочкой таблетки, например, с покрытиями, устойчивыми к желудочному соку или обеспечивающими контролируемое высвобождение, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), таблетки, растворяющиеся во рту, пленки/облатки, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. В указанные дозированные формы соединения в соответствии с изобретением можно включать в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме.

Парентеральное введение можно выполнить, избегая стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно, интраспинально или интралюмбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Лекарственными формами, которые являются подходящими для парентерального введения, являются, среди прочего, препараты для инъекции и инфузии в форме растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов или стерильных порошков.

Примерами, которые являются подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции [среди прочего, включающие применение порошковых ингаляторов, небулайзеров], капли в нос, растворы для носа, спреи для носа, таблетки/пленки/облатки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения, суппозитории, глазные капли, глазные мази, глазные ванночки, глазные вставки, ушные капли, ушные спреи, ушные порошки, препараты для промывания ушей, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, взбалтываемые смеси), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молочко, пасты, пены, присыпки, имплантаты или стенты.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть включены в указанные лекарственные формы. Это можно осуществить способом, известным как таковым, путем смешивания с фармацевтически подходящими вспомогательными веществами. Фармацевтически подходящие вспомогательные вещества включают, среди прочего,

- филлеры и носители (такие как, например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (такая как, например, Avicel<sup>®</sup>), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos<sup>®</sup>)),

- мазевые основы (такие как, например, вазелиновое масло, парафины, триглицериды, воски, воск шерсти, спирты воска шерсти, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),

- основы для суппозиториев (такие как, например, полиэтиленгликоли, какао-масло, твердый жир),

- растворители (такие как, например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла - триглицериды со средней длиной цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),

- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергаторы или смачиватели (такие как, например, додецилсульфат натрия, лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette<sup>®</sup>), сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Span<sup>®</sup>), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирных кислот (такие как, например, Tween<sup>®</sup>), полиоксиэтиленовые глицериды жирных кислот (такие как, например, Cremophor<sup>®</sup>), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирных кислот, полиоксиэтиленовые простые эфиры жирных спиртов, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, полоксамеры (такие как, например, Pluronic<sup>®</sup>),

- буферы, кислоты и основания (такие как, например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, раствор гидроксида натрия, карбонат аммония, триметамол, триэтаноламин),

- изотонические средства (такие как, например, глюкоза, хлорид натрия),

- адсорбенты (такие как, например, высокодисперсный силикагель),

- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие (такие как, например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза,

гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carborol<sup>®</sup>), альгинаты, желатин),

• разрыхлители (такие как, например, модифицированный крахмал, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, натрия крахмалгликолят (такой как, например, Explotab<sup>®</sup>), поперечно сшитый поливинилпирролидон, натрий кроскармеллоза (такая как, например, AcDiSol<sup>®</sup>)),

• регуляторы потока, смазывающие вещества, скользящие вещества и разделительные смазки для пресс-форм (такие как, например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высокодисперсный силикагель (такой как, например, Aerosil<sup>®</sup>)),

• покрывающие вещества (такие как, например, сахар, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионных мембран, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например, поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon<sup>®</sup>), поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат целлюлозы, ацетатфталат целлюлозы, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit<sup>®</sup>)),

• вещества для капсул (такие как, например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),

• синтетические полимеры (такие как, например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit<sup>®</sup>), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon<sup>®</sup>), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

• пластификаторы (такие как, например, полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

• вещества, способствующие проникновению,

• стабилизаторы (такие как, например, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, аскорбат натрия, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

• консерванты (такие как, например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерсал, хлорид бензалкония, ацетат хлоргексидина, бензоат натрия),

- красители (такие как, например, неорганические пигменты, такие как оксиды железа, диоксид титана),
- ароматизирующие вещества, подсластители, вещества, корректирующие вкус и/или запах.

5 Более того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, обычно вместе с одним или несколькими фармацевтически подходящими вспомогательными веществами, и к ее применению в соответствии с настоящим изобретением.

10

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Формы ЯМР пиков указаны в том виде, в каком они проявляются в спектрах, возможные эффекты более высокого порядка не учитывались.

15 Данные  $^1\text{H}$ -ЯМР выбранных соединений перечислены в форме перечней пиков  $^1\text{H}$ -ЯМР. В них, для каждого пика сигнала сначала приведено значение  $\delta$  в м.д., а затем - значение интенсивности сигнала, указанное в круглых скобках. Пары значение  $\delta$  - интенсивность сигнала от разных пиков разделены запятыми. Таким образом, перечень пиков описывается следующей общей формой:  $\delta_1$  (интенсивность $_1$ ),  $\delta_2$  (интенсивность $_2$ ), ...,  $\delta_i$  (интенсивность $_i$ ), ...,  $\delta_n$  (интенсивность $_n$ ).

20

Интенсивность острого сигнала коррелирует с высотой (в см) сигнала в печатном варианте ЯМР спектра. При сравнении с другими сигналами, эти данные можно сопоставить с реальными отношениями интенсивностей сигналов. В случае широких сигналов, показаны несколько пиков, или центр сигнала вместе с их относительной интенсивностью, по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, отображаемым в спектре. Перечень пиков  $^1\text{H}$ -ЯМР подобен классическому  $^1\text{H}$ -ЯМР представлению данных, и таким образом, обычно содержит все пики, перечисленные в классической интерпретации ЯМР. Более того, подобно классическим печатным вариантам  $^1\text{H}$ -ЯМР, перечни пиков могут отображать сигналы растворителей, сигналы, полученные от стереоизомеров конкретного целевого соединения, пики примесей, сателлитные пики  $^{13}\text{C}$ , и/или боковые полосы вращения. Пики стереоизомеров и/или пики примесей обычно отображаются с более низкой интенсивностью по сравнению с пиками целевого соединения (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры

25

30

и/или примеси могут быть типичными для конкретного способа получения, и поэтому их пики могут помочь идентифицировать воспроизведение данного способа получения на основании "отпечатков побочных продуктов". Эксперт, который рассчитывает пики целевого соединения известными методами (MestReC, ACD моделирование, или с использованием эмпирически оцененных ожидаемых значений), может при необходимости выделить пики целевого соединения, необязательно с использованием дополнительных фильтров интенсивностей. Такая операция была бы подобна отбору пиков в классической интерпретации <sup>1</sup>H-ЯМР. Подробное описание представления данных ЯМР в форме перечней пиков можно найти в публикации "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (см. <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 Aug 2014). При обычной операции отбора пиков, описанной в базе данных Research Disclosure Database Number 605005, параметр "Минимальная высота" можно устанавливать между значениями 1% и 4%. Однако, в зависимости от химической структуры и/или в зависимости от концентрации анализируемого соединения, может оказаться разумным установить параметр "Минимальная высота" <1%.

Химические названия генерировали, используя программное обеспечение ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях вместо названий, сгенерированных ACD/Name, использовали общепринятые названия коммерчески доступных реагентов.

В следующей Таблице 1 перечислены сокращения, используемые в этом параграфе и в разделе "Примеры", поскольку они не поясняются в основном тексте. Другие сокращения имеют значения, по существу обычные для специалиста в данной области техники.

В следующей Таблице 1 перечислены сокращения, используемые в данной заявке.

**Таблица 1: Сокращения**

Сокращение	Значение
br.	широкий сигнал в ЯМР
br. s.	широкий синглет
CDI	ди-1 <i>H</i> -имидазол-1-илметанон
конц.	концентрированный

Сокращение	Значение
CPME	циклопентилметилловый простой эфир
d	дублет
dd	дублет дублетов
ddd	дублет дублета дублетов
dt	дублет триплетов
ДХМ	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	<i>N,N</i> -диметилпиридин-4-амин
DMFA	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
EDC	гидрохлорид <i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодимида
ЭРИ	ионизация методом электрораспыления
ЭРИ - положит.	ионизация методом электрораспыления в режиме положительных ионов
ЭРИ - отрицат.	ионизация методом электрораспыления в режиме отрицательных ионов
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквивалент
GP	общая методика
ч	час(-ы)
НАТУ	гексафторфосфат <i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
HCl	хлористоводородная кислота
HCOOH	муравьиная кислота
ВЭЖХ, ЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ-МС / ЖХМС	жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией

Сокращение	Значение
m	мультиплет
мин	минута(-ы)
МС	масс-спектроскопия
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
q	квартет
quint	квинтет
R <sub>t</sub>	время удержания
к.т.	комнатная температура
s	синглет
sept	септет
t	триплет
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилазодикарбоксамид
СВЭЖХ	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография
СВЭЖХ-МС	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией

Различные аспекты изобретения, описанного в данной заявке, иллюстрируются следующими примерами, которые не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом.

- 5 Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данной заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения и изобретение не ограничено приведенными примерами.

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ - ОБЩАЯ ЧАСТЬ**

- 10 Все реагенты, для которых синтез не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, либо известными соединениями, либо

могут быть образованы известными методами из известных соединений специалистом в данной области.

Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами изобретения, могут требовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области техники и может существовать несколько путей очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью кристаллизации. В некоторых случаях загрязнения можно удалить путем перемешивания с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью хроматографии, в частности, колоночной флэш-хроматографии, используя, например, предварительно заполненные силикагелевые картриджи, например, Biotage SNAP картриджи KP-Sil<sup>®</sup> или KP-NH<sup>®</sup> в комбинации с системой автоматической очистки Biotage (SP4<sup>®</sup> или Isolera Four<sup>®</sup>) и элюентами, такими как градиенты гексан / этилацетат или ДХМ / метанол. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью препаративной ВЭЖХ, используя, например, автоочистительное устройство Waters, оснащенное диодно-матричным детектором и/или масс-спектрометром с ионизацией методом электрораспыления, работающим в режиме реального времени, в комбинации с подходящей предварительно заполненной обращенно-фазовой колонкой и элюентами, такими как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

В некоторых случаях, методы очистки согласно вышеприведенному описанию могут обеспечить соединения настоящего изобретения, которые обладают достаточно основной или кислой функцией, в форме соли, такой как, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно основным, например, трифторацетат или формиат, или, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, например, аммониевая соль. Соль этого типа можно превратить либо в форму свободного основания, либо в форму свободной кислоты, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области техники, либо соединение в последующих биологических исследованиях можно использовать в виде солей. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание

и т.д.) соединения настоящего изобретения, выделенная и описанная в данной заявке, не обязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может использоваться в биологическом исследовании с целью количественного определения специфической биологической активности.

#### 5 Стандартные методики СВЭЖХ-МС

Аналитическую СВЭЖХ-МС выполняли, как описано ниже. Представленные значения масс ( $m/z$ ) получены при ионизации методом электрораспыления в режиме положительных ионов, если только не указан режим отрицательных ионов (ЭРИ-). В большинстве случаев используют Метод 1. Если же нет, то это указано.

##### Метод 1:

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Колонка: Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; Элюент А: вода + 0.2 об.% аммиака, Элюент В: ацетонитрил; Градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; Скорость потока: 0.8 мл/мин; Температура: 60 °С; Вводимый объем: 2 мкл; ДМД сканирование: 210-400 нм; ИДСР.

##### Метод 2:

Прибор: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; Колонка: Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; Элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, Элюент В: ацетонитрил; Градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; Скорость потока: 0.8 мл/мин; Температура: 60 °С; Вводимый объем: 2 мкл; ДМД сканирование: 210-400 нм.

#### Стандартные методики ЖХ-МС

##### Метод А:

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Колонка: Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; Элюент А: вода + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%), Элюент В: ацетонитрил; Градиент: 0-1.6 мин 1-99% В, 1.6-2.0 мин 99% В; Поток: 0.8 мл/мин; Температура: 60 °С; ДМД сканирование: 210-400 нм.

##### Метод В: 5-95AB, Shimadzu

Прибор: SHIMADZU LCMS-2020 SingleQuad; Колонка: Chromolith@Flash RP-18E 25-2 мм; Элюент А: вода + 0.0375 об.% трифторуксусной кислоты, Элюент В: ацетонитрил + 0.01875 об.% трифторуксусной кислоты; Градиент: 0-0.8 мин, 5-95% В, 0.8-1.2 мин 95% В; Поток: 1.5 мл/мин; Температура: 50 °С; ФДМ: 220 нм & 254 нм.

Метод **C**: 5-95AB, Agilent

Прибор: Agilent 1100\G1956A SingleQuad; Колонка: Kinetex@ 5 мкм EVO C18 30\*2.1 мм; Элюент А: вода + 0.0375 об.% трифторуксусной кислоты, Элюент В: ацетонитрил + 0.01875 об.% трифторуксусной кислоты; Градиент: 0-0.8 мин 5-95% В, 0.8-1.2 мин 95% В; Поток: 1.5 мл/мин; Температура: 50 °С; ФДМ: 220 нм & 254 нм.

Метод **D**: 5-95CD, Shimadzu

Прибор: SHIMADZU LCMS-2020 SingleQuad; Колонка: Kinetex EVO C18 2.1\*30 мм, 5 мкм; Элюент А: вода + 0.025 об.% гидроксида аммония, Элюент В: ацетонитрил; Градиент: 0-0.8 мин, 5-95% В, 0.8-1.2 мин 95% В; Поток: 1.5 мл/мин; Температура: 40 °С; ФДМ: 220 нм & 254 нм.

Метод **E**: 5-95CD, Shimadzu

Прибор: SHIMADZU LCMS-2020 SingleQuad; Колонка: Kinetex EVO C18 2.1\*30 мм, 5 мкм; Элюент А: вода + 0.025 об.% гидроксида аммония, Элюент В: ацетонитрил; Градиент: 0-0.8 мин, 5-95% В, 0.8-1.2 мин, 95% В; Поток: 1.5 мл/мин; Температура: 40 °С; ФДМ: 220 нм & 254 нм.

Определение аналитических характеристик энантиомеров выполняли с помощью аналитической хиральной ВЭЖХ. В описании отдельных примеров указывается применяемая методика ВЭЖХ.

#### 20 **Методы очистки:**

Использовали хроматографическую систему Biotage Isolera™ (<http://www.biotage.com/product-area/flash-purification>) с предварительно заполненными силикагелем и предварительно заполненными модифицированным силикагелем картриджами.

25 **Препаративная ВЭЖХ, Метод А:** Прибор: насос: Labomatic HD-5000 или HD-3000, головка HDK 280, модуль градиента низкого давления ND-B1000; Ручной кран-дозатор: Rheodyne 3725i038; Детектор: Knauer Azura UVD 2.15; Коллектор: Labomatic Labocol Vario-4000; Колонка: Chromatorex RP C-18 10 мкм, 125x30 мм; Элюент А: вода + 0.2 об.% аммиака (32%), Элюент В: ацетонитрил;

градиент А: 0 - 15 мин 1 – 25% В; поток: 60 мл/мин;

градиент В: 0 - 15 мин 10 – 50% В; поток: 60 мл/мин;

градиент С: 0 - 15 мин 15 – 55% В; поток: 60 мл/мин;

градиент D: 0 - 15 мин 30 – 70% В; поток: 60 мл/мин;

градиент E: 0 - 15 мин 40 – 80% B; поток: 60 мл/мин;

градиент F: 0 - 15 мин 65 – 100% B; поток: 60 мл/мин;

Температура: 25 °С; Раствор: макс. 250 мг / 2 мл диметилсульфоксида;

Вводимый объем: 1 x 2 мл; Детектирование: УФ 254 нм; Программное  
5 обеспечение: SCPA PrepCon5.

Препаративная ВЭЖХ, Метод В: Прибор: насос: Labomatic HD-5000 или  
HD-3000, головка HDK 280, модуль градиента низкого давления ND-B1000;  
Ручной кран-дозатор: Rheodyne 3725i038; Детектор: Knauer Azura UVD 2.15;  
10 Коллектор: Labomatic Labocol Vario-4000; Колонка: Chromatorex RP C-18 10  
мкм, 125x30 мм; Элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), Элюент  
В: ацетонитрил;

градиент А: 0 - 15 мин 1 – 25% B; поток: 60 мл/мин;

градиент В: 0 - 15 мин 10 – 50% B; поток: 60 мл/мин;

градиент С: 0 - 15 мин 15 – 55% B; поток: 60 мл/мин;

15 градиент D: 0 - 15 мин 30 – 70% B; поток: 60 мл/мин;

градиент E: 0 - 15 мин 40 – 80% B; поток: 60 мл/мин;

градиент F: 0 - 15 мин 65 – 100% B; поток: 60 мл/мин;

Температура: 25 °С; Раствор: макс. 250 мг / 2 мл диметилсульфоксида;

Вводимый объем: 1 x 2 мл; Детектирование: УФ 254 нм; Программное  
20 обеспечение: SCPA PrepCon5.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ - ОБЩИЕ МЕТОДИКИ**

### **Общая методика А (GP A):**

25 Реакция альфа-формилирования (**3** → **4a/b**, Схема 1 или **17** → **18a/b**, Схема  
3 или **16** → **22a/b**, Схема 4)

(условия А: образование енаминов); по аналогии с H.Bredereck и др.,  
Liebigs Ann. Chem. 1980, 3, 344-357 и WO2010/078427, с. 222.

30 К раствору соответствующего кетона (1 экв.) в толуоле при к.т. добавляют  
1-трет-бутокси-*N,N,N',N'*-тетраметилметандиамин (реактив Бредерека, CAS №  
[5815-08-7]; 1.2 – 5 экв.) или 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанамина (1.2 – 5  
экв.), и реакционную смесь перемешивают при 100 - 120 °С до тех пор, пока  
ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (в  
течение ночи или максимум 6 дней). Реакционную смесь концентрируют при

пониженном давлении и используют в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

Реакция альфа-формилирования (**3** → **4a/b**, Схема 1 или **17** → **18a/b**, Схема 3 или **16** → **22a/b**, Схема 4)

5 (условия **B**: образование енолов); по аналогии с M.L.Hammond и др., J. Med. Chem. 1989, 32, 1006-1020 и D.J.Goldsmith и др., J. Org. Chem. 1980, 45, 3989-3993 и G.Grandolini и др., Gazzetta Chimica Italiana 1976, 106, 1083-1094.

10 К раствору этилформиата (CAS № [109-94-4]; 2.0 – 6.0 экв.) в толуоле добавляют гидрид натрия (3.0 экв., чистота 60%) при 0 °С. После перемешивания в течение 0.5 ч, к вышеуказанной смеси добавляют раствор соответствующего кетона (1.0 экв.) в толуоле. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре или при 45 °С до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (типично в течение 2 ч или максимум в течение ночи). Реакционную смесь гасят 2 н.  
15 водным раствором хлористоводородной кислоты и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом и объединенные органические фазы промывают соляным раствором, сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный сырой целевой продукт используют в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

20 **Общая методика В (GP В):**

Образование фууроиндазолов (**4a/b** → **5**, Схема 1 или **18a/b** → **19**, Схема 3 или **22a/b** → **23**, Схема 4); по аналогии с G.Grandolini и др., Gazzetta Chimica Italiana 1976, 106, 1083-1094 и W.A.Remers и др., J. Heterocycl. Chem. 1975, 12, 421-422.

25 К раствору соответствующего енамина или енола (1.0 экв.) в этаноле добавляют раствор гидразингидрата 1:1 (CAS № [7803-57-8]; 5.0 экв.) или дигидрохлорида гидразина (CAS № [5341-61-7]; 2.0 экв.) в воде или этаноле при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 60 – 70 °С до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного  
30 вещества (типично 2 ч или максимум в течение ночи). После гашения гипохлоритом натрия при 0 °С, двухфазную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток либо непосредственно подвергают колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>), либо распределяют между водой и этилацетатом. Водный

слой экстрагируют этилацетатом и объединенные органические слои промывают соляным раствором, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения, которое при необходимости очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>).

5 **Общая методика С (GP C):**

Алкилирование фуроиндазола (**5** → **8**, Схема 1 или **19** → **20**, Схема 3 или **23** → **24**, Схема 4)

(условия А: реакция Мицунобу; по аналогии с D.L.Selwood и др., J. Med. Chem. 2009, 52, 2694-2707)

10 К раствору соответствующего фуроиндазола (1.0 экв.) и спирта (1 – 2 экв.) в толуоле при к.т. добавляют три-*n*-бутилфосфин (CAS № [998-40-3]; 1.5 – 3 экв.) и *N,N,N',N'*-тетраметилазодикарбоксамид (TMAD, CAS № [10465-78-8]; 1.5 – 3 экв.), и реакционную смесь перемешивают при к.т. до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (типично в течение ночи). Реакционную смесь разбавляют водой и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном (два-три раза), объединенные органические фазы сушат с помощью MgSO<sub>4</sub> или Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Полученное сырое вещество подвергают колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением целевого продукта алкилирования. Обычно 2-замещенные индазолы получают в качестве основных продуктов.

20 Алкилирование фуроиндазола (**5** → **8**, Схема 1 или **19** → **20**, Схема 3 или **23** → **24**, Схема 4)

(условия В: реакция с алкил(псевдо)галогенидами)

25 Раствор соответствующего фуроиндазола (1.0 экв.) и алкил (псевдо)галогенида (1.5 – 3 экв.) в ацетонитриле или этилацетате при к.т. обрабатывают карбонатом калия (5 – 15 экв.) и *N,N*-диметилпиридин-4-амином (DMAP, CAS № [1122-58-3]; 2.5 мол.%). Реакционную смесь перемешивают при 60 – 70 °С до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (типично в течение ночи или максимум нескольких дней). Реакционную смесь охлаждают до к.т. и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток подвергают колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением целевого продукта алкилирования.

30 **Общая методика D (GP D):**

Омыление сложного эфира фуроиндазола (**8** → **9**, Схема 1)

Раствор соответствующего сложного эфира фуроиндазола (1.0 экв.) в смеси тетрагидрофурана и этанола (1:1) при к.т. обрабатывают водным раствором гидроксида лития (2 М, 15 экв.). В некоторых случаях взамен используют водный раствор гидроксида натрия (30 экв.) в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при 60 – 70 °С до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (типично в течение ночи). Реакционную смесь охлаждают до к.т., подкисляют водным раствором хлористоводородной кислоты до pH 3 – 5 и экстрагируют этилацетатом. Целевая карбоновая кислота оседает в водной фазе (возможно, в виде HCl-соли) и может быть выделена путем фильтрования и сушки, и использована в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

Альтернативно, фазы разделяют, органическую фазу промывают соляным раствором, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты, которую используют в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

**Общая методика E (GP E):**

Карбоксилирование фуроиндазолбромида (**20** → **21**, Схема 3)

Фуроиндазолбромид (1.0 экв.) помещают в стальной автоклав в атмосфере аргона и растворяют в диметилсульфоксиде (прибл. 15 мл/ммоль). Добавляют ацетат палладия(II) (5.0 мол.%), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (CAS № [12150-46-8]; 0.20 экв.) и ацетат калия (4.0 экв.), и смесь 3 раза продувают монооксидом углерода. Смесь перемешивают в течение 30 мин при 20 °С под давлением монооксида углерода прибл. 11 бар. В автоклаве создают вакуум снова, затем создают давление монооксида углерода прибл. 15 бар, и смесь нагревают до 100 °С до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (обычно в течение 23 ч), достигая максимального давления прибл. 18 бар. Реакционную смесь охлаждают до к.т., давление сбрасывают, и реакционную смесь добавляют к ледяной воде. Смесь подкисляют 1 М водным раствором HCl (pH прибл. 2.5), перемешивают в течение 20 мин и разбавляют дихлорметаном или этилацетатом. Фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют дихлорметаном или этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют при

пониженном давлении. Полученную сырую карбоновую кислоту переносят на следующую стадию без дополнительной очистки.

**Общая методика F (GP F):**

Формилирование фуроиндазолов по Вильсмейеру-Хааку (24 → 25, Схема 4)

5 Фосфорилхлорид (10 экв.) при охлаждении льдом добавляют по каплям к *N,N*-диметилформамиду (10 экв.) и перемешивают в течение 15 минут. По каплям добавляют раствор фуроиндазола (1.0 экв.) в *N,N*-диметилформамиде, и смесь нагревают до к.т. и перемешивают до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (обычно 1 – 2 часа).  
10 Реакционную смесь добавляют к ледяной воде и значение pH доводят до пригл. 9 путем добавления водного раствора гидроксида натрия (4 М). Смесь экстрагируют дихлорметаном, фазы разделяют, и объединенные органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный сырой альдегид при необходимости очищают с помощью  
15 колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>).

**Общая методика G (GP G):**

Образование амидов (9 → (I), Схема 1 или 21 → (Ia), Схема 3)

(условия А: амидное сочетание)

20 Раствор карбоновой кислоты или соответствующей соли (1.0 экв.) в ДМФА обрабатывают НАТУ (1.5 экв.) и DIPEA (3.0 экв.) и перемешивают несколько минут при к.т., после чего добавляют аминный компонент (1 – 1.5 экв.) и перемешивание при к.т. продолжают до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (обычно в течение ночи). В большинстве случаев реакцию смесь фильтруют и очищают с помощью  
25 препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида. В некоторых случаях, реакцию смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат, фильтруют и очищают с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>) с получением целевого амида.

30 Альтернативно, раствор карбоновой кислоты или соответствующей соли (1.0 экв.) в ДМФА обрабатывают 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксидом (ТЗР, 50 мас.% раствор в ДМФА, 1.5-3 экв.), DIPEA (3-5 экв.) и аминным компонентом (1 – 1.5 экв.), и реакцию смесь перемешивают при к.т. до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (обычно в течение ночи).

Реакционную смесь фильтруют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида.

Образование амидов (**20** → **(Ia)**, Схема 3)

5 (условия В: карбонилирование бромидов с получением амидов непосредственно)

10 Раствор фуроиндазолбромида (1.0 экв.) в 1,4-диоксане (содержащем прибл. 1% воды) обрабатывают соответствующим амином (3-5 экв.), гексакарбонилмолибдена (CAS № [13939-06-5]; 2.0 экв.), карбонатом натрия (CAS № [497-19-8]; 3.0 экв.), тетрафторборатом три-*трет*-бутилфосфония (CAS № [131274-22-1]; 0.10 экв.) и ацетатом палладия(II) (CAS № [3375-31-3]; 0.20 экв.) Реакционную смесь энергично перемешивают при 120 – 140 °С до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (обычно 18 ч). Смесь охлаждают до к.т., твердые вещества отфильтровывают через целит и промывают этилацетатом. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и  
15 полученный сырой продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ.

Образование амидов (**25** → **(Ia)**, Схема 4)

(условия С: превращение альдегидов в амиды); по аналогии с J.K.Taylor и др., Synthesis 2003, 7, 1055-1064.

20 Раствор фуроиндазолальдегида (1.0 экв.) в ДМСО или ТГФ обрабатывают соответствующим амином (5.0 экв.), цианидом натрия (1.0 экв.) и диоксидом марганца (IV) (15 экв.), и перемешивают при к.т. в течение 30 минут. Добавляют другую порцию диоксида марганца (IV) (15 экв.), и перемешивание при к.т. продолжают до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (24 часа или максимум нескольких дней).  
25 Реакционную смесь фильтруют через целит, фильтрат концентрируют при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида.

#### **Общая методика Н (GP Н):**

Образование амидов (**9** → **(I)**, Схема 1 или **21** → **(Ia)**, Схема 3)

30 (условия А: амидное сочетание)

Раствор карбоновой кислоты или соответствующей соли (1.0 экв.) в ДМФА обрабатывают НАТУ (1.5 экв.) и DIPEA (3-6 экв.) и перемешивают несколько минут при к.т., после чего добавляют аминный компонент (1 – 1.5 экв.) и

перемешивание при к.т. продолжают до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (обычно в течение ночи). В большинстве случаев реакционную смесь разбавляют насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывают водой, сушат путем фильтрования через гидрофобный фильтр и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида. В некоторых случаях реакционную смесь фильтруют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида.

Образование амидов (**9** → **(I)**, Схема 1 или **21** → **(Ia)**, Схема 3)

10 **(условия В: амидное сочетание)**

Раствор карбоновой кислоты или соответствующей соли (1.0 экв.) в ДМФА обрабатывают НАТУ (1.5 экв.) и DIPEA (3-6 экв.) и перемешивают несколько минут при к.т., после чего добавляют аминный компонент (1 – 2 экв.) и перемешивание при к.т. продолжают до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (обычно в течение ночи). В большинстве случаев реакционную смесь разбавляют этилацетатом и водой. Водную фазу экстрагируют этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывают соляным раствором, сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и выполняют фильтрование или фильтрование через гидрофобный фильтр и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида. В некоторых случаях реакционную смесь фильтруют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида.

**(условия С: амидное сочетание)**

25 Раствор карбоновой кислоты или соответствующей соли (1.0 экв.) в ТГФ (и иногда ДМФА для содействия растворению) обрабатывают НАТУ (1.5 экв.) и DIPEA (3-6 экв.) и перемешивают несколько минут при к.т., после чего добавляют аминный компонент (1 – 2 экв.) и перемешивание при к.т. продолжают до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (обычно 72 часа). В большинстве случаев реакционную смесь разбавляют насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ /водой (1:5) и этилацетатом, и перемешивают в течение 30 минут. Фазы разделяют и этилацетатную фазу экстрагируют водой. Объединенную органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и выполняют фильтрование или фильтрование через гидрофобный фильтр и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с

получением целевого амида. В некоторых случаях реакционную смесь фильтруют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида.

**(условия D: амидное сочетание)**

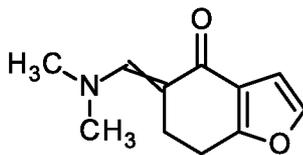
- 5 Раствор карбоновой кислоты или соответствующей соли (1.0 экв.) в ДМФА или ТГФ обрабатывают НАТУ (1.5 экв.) и DIPEA (3-6 экв.) и перемешивают несколько минут при к.т., после чего добавляют аминный компонент (1 – 1.5 экв.) и перемешивание при к.т. продолжают до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества (обычно в течение ночи). В большинстве случаев реакционную смесь разбавляют насыщенным раствором бикарбоната натрия/водой и экстрагируют этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывают соляным раствором, сушат путем фильтрования через гидрофобный фильтр или над сульфатом натрия, и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида. В некоторых случаях реакционную смесь фильтруют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого амида.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ - ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

### 20 Промежуточное соединение 1:

#### Стадия 1

(5E/Z)-5-[(диметиламино)метилен]-6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5H)-он



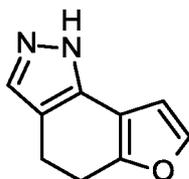
- 25 В соответствии с GP A (условия A) 6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5H)-он (коммерчески доступный, CAS № [16806-93-2]; 5.00 г, 36.7 ммоль) подвергали реакции с 1-*трет*-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамином (реактив Бредерека, CAS № [5815-08-7]; 1.20 экв., 7.68 г, 44.1 ммоль) в толуоле (100 мл) при 100 °C в течение 2 ч. Добавляли другую порцию 1-*трет*-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамина (1.20 экв., 7.68 г, 44.1 ммоль) и перемешивание при 30 100 °C продолжали в течение еще 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении и полученное указанное в заголовке сырое соединение использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.83$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 192$   $[M+H]^+$ .

5 **Стадия 2**

**4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол**

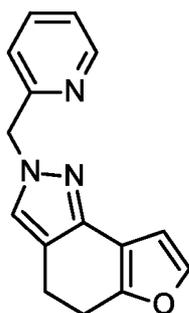


10 В соответствии с GP В сырой (5*E/Z*)-5-[(диметиламино)метилен]-6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5*H*)-он (1.0 экв., 7.0 г, 37 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с гидразингидратом 1:1 (5.0 экв., 8.9 мл, 180 ммоль) в этаноле (100 мл) при 70 °С в течение 3 ч с получением после колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , ДХМ/MeOH) указанного в заголовке соединения (5.6 г, 35% за две стадии).

15 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.80$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 161$   $[M+H]^+$ .

**Стадия 3**

**2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол**



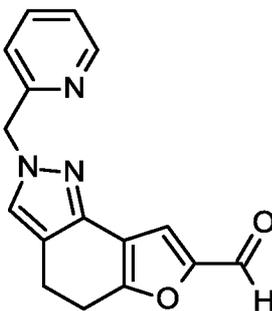
20 В соответствии с GP С (условия В) 4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол (1.0 экв., 5.6 г, 35 ммоль) со стадии 2 подвергали реакции с 2-(бромметил)пиридином (1.2 экв., 7.2 г, 42 ммоль), карбонатом калия (15 экв., 73 г, 530 ммоль) и DMAP (2.5 мол.%, 110 мг, 880 мкмоль) в EtOAc (150 мл) при 75 °С в течение 3 дней с получением после колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , ДХМ/MeOH) указанного в заголовке соединения (6.0 г, 52%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.86 (s, 4H), 5.34 (s, 2H), 6.62 (d, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.76 (dt, 1H), 8.52-8.53 (m, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.96$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 252$   
5 [M+H] $^+$ .

#### Стадия 4

2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-  
карбальдегид



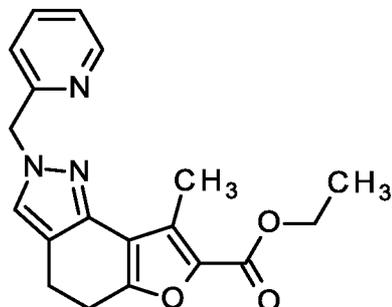
10 В соответствии с GP F 2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-  
g]индазол (1.00 экв., 1.00 г, 3.98 ммоль) со стадии 3 подвергали реакции с  
оксихлоридом фосфора (CAS № [10025-87-3]; 5.0 экв., 1.9 мл, 20 ммоль) и  
ДМФА (5.0 экв., 1.5 мл, 20 ммоль) при к.т. в течение 1 ч с получением после  
15 колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , ДХМ/MeOH) и последующей препаративной  
ВЭЖХ указанного в заголовке соединения (63 мг, 5%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.91-2.95 (m, 2H), 3.00-3.04 (m, 2H),  
5.39 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (dt, 1H),  
8.52-8.54 (m, 1H), 9.52 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.83$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 280$   
20 [M+H] $^+$ .

**Промежуточное соединение 2:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



5

В соответствии с GP C (условия B) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.0 экв., 3.0 г, 12 ммоль) подвергали реакции с 2-(бромметил)пиридином (1.6 экв., 3.4 г, 20 ммоль), карбонатом калия (15.0 экв., 25.3 г, 183 ммоль) и DMAP (2.5 мол.%, 37 мг, 300 мкмоль) в EtOAc (200 мл) при 75 °C в течение 44 часов. Добавляли другие порции 2-(бромметил)пиридина (1.3 экв., 2.7 г, 16 ммоль) и DMAP (2.5 мол.%, 37 мг, 300 мкмоль) и перемешивание при 75 °C продолжали в течение еще 3 дней с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/ДХМ) указанного в заголовке соединения (3.7 г, 71%).

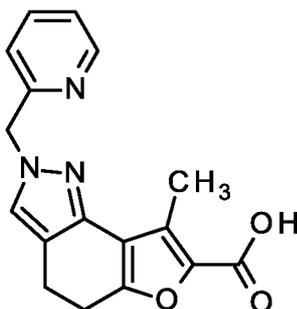
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.77 (dt, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 338 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Стадия 2**

8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота



В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (3.68 г, 10.9 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 82 мл, 160 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (40 мл) при 70 °С в течение ночи. При подкислении (рН 2-3) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты и разбавлении с помощью EtOAc образовался осадок, который выделяли путем фильтрования. Осадок вносили в EtOAc, раствор сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (1.9 г, 54%).

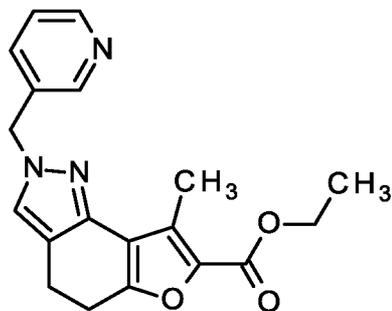
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.44 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 12.80 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.50 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 310 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 3:

#### Стадия 1

этил 8-метил-2-[(пиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



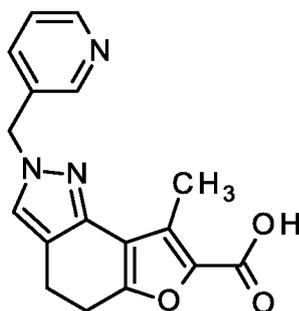
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.0 экв., 1.0 г, 4.1 ммоль) подвергали реакции с (пиридин-3-ил)метанолом (1.10 экв., 487 мг, 4.47 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 1.6 мл, 6.5 ммоль) и TMAP (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 1.1 г, 6.5 ммоль) в толуоле (30 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, ДХМ/MeOH) и растирания с гексаном указанного в заголовке соединения (1.6 г, чистота 75%, 70%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.10$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 338$   
5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 2

**8-метил-2-[(пиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



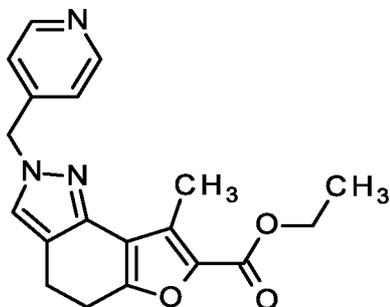
10 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(пиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.50 г, чистота 75%, 3.33 ммоль) со  
15 стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 82 мл, 160 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (20 мл) при 70 °С в течение  
ночи. При подкислении (рН 4) 4 н. водным раствором хлористоводородной  
кислоты образовался осадок, который выделяли путем фильтрования и сушили с  
получением целевой карбоновой кислоты (331 мг, чистота 77%, 25%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.46 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 7.38 (ddd, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 8.50 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 12.83 (br. s., 1H).

20 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.47$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 310$   
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 4:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[(пиридин-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат



5

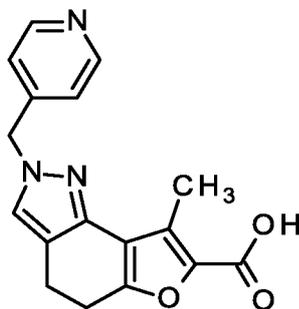
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.0 экв., 1.0 г, 4.1 ммоль)  
подвергли реакции с (пиридин-4-ил)метанолом (1.10 экв., 487 мг, 4.47 ммоль),  
три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 1.6 мл, 6.5 ммоль) и TMAD  
10 (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 1.1 г, 6.5 ммоль) в толуоле (30 мл) при к.т. в  
течение ночи. Добавляли другие порции (пиридин-4-ил)метанола (0.40 экв.,  
175 мг, 1.6 ммоль), три-*n*-бутилфосфина (0.4 экв., 0.4 мл, 1.6 ммоль) и TMAD  
(0.4 экв., 0.3 г, 1.6 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 дней с  
15 получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, ДХМ/MeOH)  
указанного в заголовке соединения (3 г, чистота 20%, 44%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97  
(m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.52-8.53 (m,  
2H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 338  
20 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

**8-метил-2-[(пиридин-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



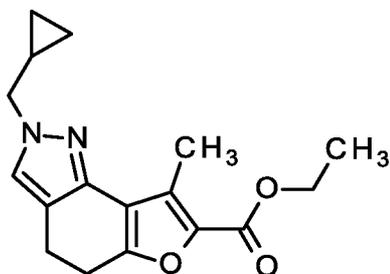
5 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(пиридин-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (3 г, чистота 20%, 4 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 31 мл, 61 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (22 мл) при 70 °С в течение ночи. При подкислении 4 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (рН 4) образовался осадок, который выделяли путем фильтрования и сушили с получением целевой карбоновой кислоты (467 мг, 35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.45 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.52-8.53 (m, 2H), 12.81 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.50 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 310 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 5:****Стадия 1**

20 **этил 2-(циклопропилметил)-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.0 экв., 1.0 г, 4.1 ммоль)

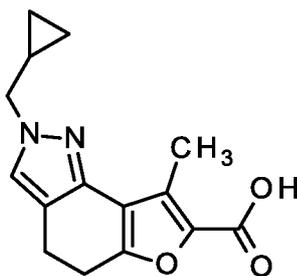
подвергали реакции с циклопропилметанолом (1.5 экв., 490 мкл, 6.1 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 1.6 мл, 6.5 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 1.1 г, 6.5 ммоль) в толуоле (20 мл) при к.т. в течение  
 5 ночи с получением после колоночной хроматографии (Si-HP SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (957 мг, 75%) вместе с соответствующим N1-изомером (155 мг, 12%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.33-0.37 (m, 2H), 0.49-0.54 (m, 2H), 1.18-1.26 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 3.92 (d, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.56 (s, 1H).

10 СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 301 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

**2-(циклопропилметил)-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



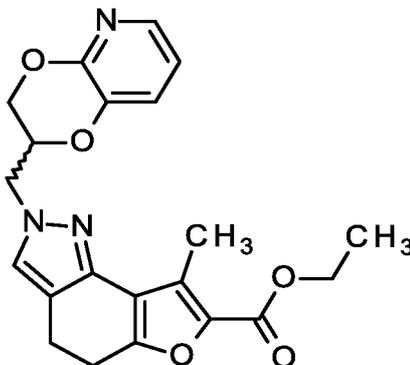
15 В соответствии с GP D этил 2-(циклопропилметил)-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 955 мг, 3.18 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 24 мл, 48 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (22 мл) при 70 °С в течение ночи. При  
 20 подкислении 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (pH 4) образовался осадок, который выделяли путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением целевой карбоновой кислоты (945 мг, 100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.33-0.37 (m, 2H), 0.49-0.54 (m, 2H), 1.17-1.27 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 4H), 3.91 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 12.81  
 25 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.55 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 273 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 6:****Стадия 1**

этил 2-{{(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-2-ил}метил}-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат

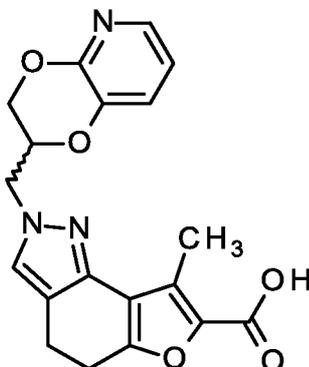


5

В соответствии с GP C (условия B) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.0 экв., 930 мг, 3.78 ммоль) подвергали реакции с [(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-2-ил]метил 4-метилбензол-1-сульфонатом (получение описано в G.Guillaumet и др., Tetrahedron 2004, 60, 6461-6473, соед. 16B; 1.5 экв., 1.8 г, 5.7 ммоль), карбонатом калия (15 экв., 7.8 г, 57 ммоль) и DMAP (0.30 экв., 140 мг, 1.1 ммоль) в MeCN (50 мл) при 60 °C в течение 9 дней с получением после 2-кратной колоночной хроматографии (Si-HP SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (443 мг, 28%).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.84-2.94 (m, 4H), 4.18-4.29 (m, 3H), 4.36-4.48 (m, 2H), 4.53 (dd, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 396 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2****2-{[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-2-ил]метил}-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В модификации GP D этил 2-{[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-2-ил]метил}-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 418 мг, 1.06 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида натрия (4 М; 30 экв., 7.9 мл, 32 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 70 °С в течение ночи. При подкислении 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (рН 2) и разбавлении с помощью EtOAc образовался осадок, который выделяли путем фильтрования. Фильтрат сохраняли. Осадок вносили в EtOAc, раствор сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением первой партии целевой карбоновой кислоты (190 мг, 47%).

10

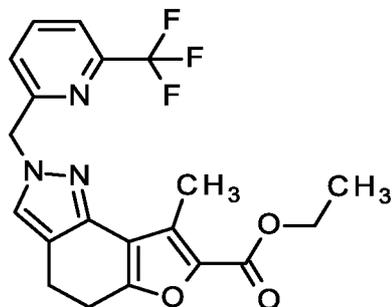
15 Фильтрат, упомянутый выше, отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением второй партии целевой карбоновой кислоты (160 мг, 39%).

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.48 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 4.20 (dd, 1H), 4.36-4.47 (m, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.62-4.67 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 12.83 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 368 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 7:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



5

В соответствии с GP C (условия B) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 500 мг, 2.03 ммоль) подвергали реакции с 2-(хлорметил)-6-(трифторметил)пиридином (1.5 экв., 596 мг, 3.05 ммоль) и карбонатом калия (15.0 экв., 4.21 г, 30.5 ммоль) в MeCN (10 мл) при 60 °C в течение 3 дней с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (493 мг, 57%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.08 (t, 1H).

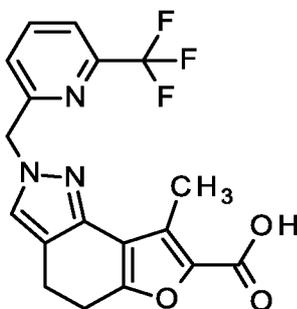
15

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.36 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 406 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

8-метил-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота

20



В соответствии с GP D этил 8-метил-2-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (438 мг,

1.19 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (1 М; 15 экв., 18 мл, 18 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (35 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (рН 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (405 мг, 87%).

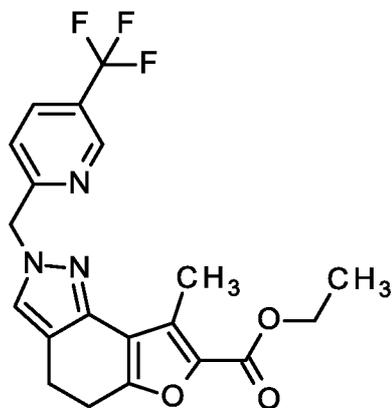
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.44 (s, 3H), 2.86-2.94 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.08 (t, 1H), 12.84 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.66 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 8:

#### 15 Стадия 1

этил 8-метил-2-{{5-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



В модификации GP C (условия B) охлаждаемый льдом раствор этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилата (коммерчески доступный; 1.00 экв., 171 мг, 694 мкмоль) в ДМФА (6 мл) обрабатывали гидридом натрия (CAS № [7646-69-7]; чистота 55%, 1.2 экв., 36 мг, 830 мкмоль) в течение 30 минут, после чего добавляли 2-(бромметил)-5-(трифторметил)пиридин (1.20 экв., 200 мг, 833 мкмоль), реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивание продолжали в течение 45 минут. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водным раствором хлорида аммония и

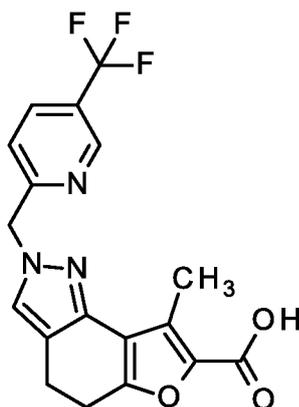
EtOAc, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и полученное вещество подвергали колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 24%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.95 (d, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 406 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

#### **8-метил-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



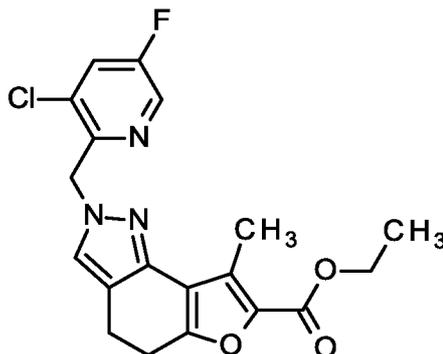
В соответствии с GP D этил 8-метил-2-{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (76.0 мг, 187 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (1 М; 30 экв., 5.6 мл, 5.6 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (20 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (pH 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (71 мг, 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.44 (s, 3H), 2.86-2.94 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 12.80 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.62$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 378$   
 $[M+H]^+$ .

**Промежуточные соединения 9-1 и 9-2:**

5 **Стадия 1**  
 этил 2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-  
 фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



10 В соответствии с GP C (условия B) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-  
 g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 500 мг, 2.03 ммоль)  
 подвергали реакции с 2-(бромметил)-3-хлор-5-фторпиридином (1.5 экв., 684 мг,  
 3.05 ммоль) и карбонатом калия (15.0 экв., 4.21 г, 30.5 ммоль) в MeCN (10 мл)  
 при 60 °C в течение 3 дней с получением после колоночной хроматографии  
 (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (364 мг, 44%).

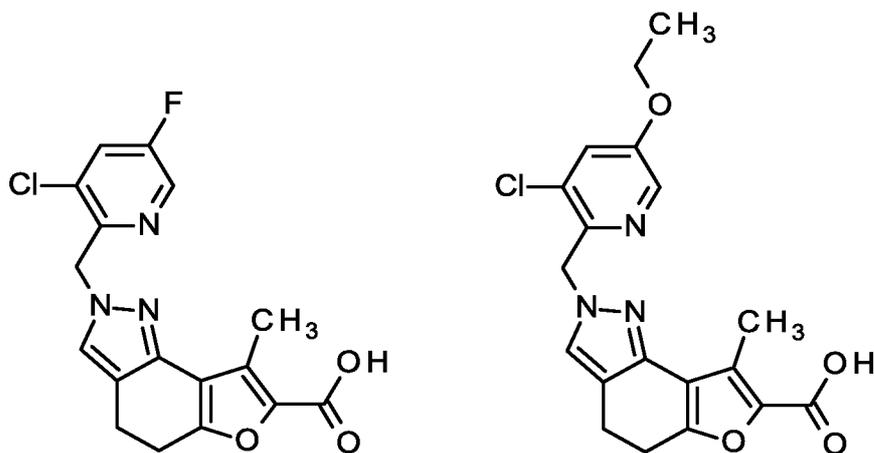
15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.83-2.93  
 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.33$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 390/392$   
 $[M+H]^+$  (изотопная картина Cl).

**Стадия 2**

2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 9-1) и

5 2-[(3-хлор-5-этоксипиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота (Промежуточное соединение 9-2)



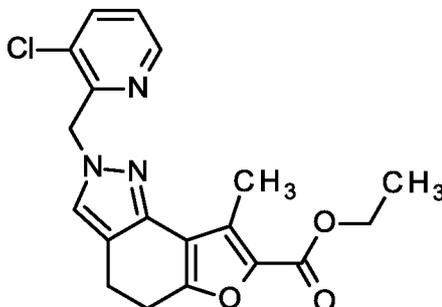
В соответствии с GP D этил 2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв, 355 мг, 911 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (1 М; 15 экв., 14 мл, 14 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (27 мл) при 10 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (рН 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и 15 концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 1:1 указанных в заголовке соединений (405 мг).

9-1: СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.60 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 362/364 [M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Cl).

9-2: СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.67 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 20 388/390 [M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Cl).

**Промежуточное соединение 10:****Стадия 1**

этил 2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат



5

В соответствии с GP C (условия B) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 250 мг, 1.02 ммоль)  
подвергали реакции с 3-хлор-2-(хлорметил)пиридином (1.50 экв., 247 мг,  
1.52 ммоль) и карбонатом калия (15 экв., 2.1 г, 15 ммоль) в MeCN (5 мл) при  
10 60 °C в течение ночи с получением после выполнения фильтрования указанного  
в заголовке сырого соединения (388 мг, 95%), которое дополнительно не  
очищали.

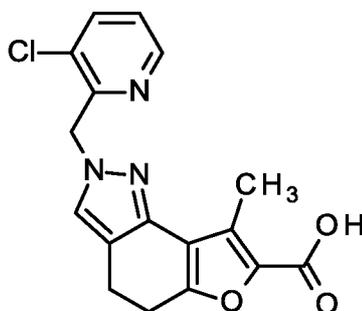
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.84-2.94  
(m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.50  
15 (dd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.29 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 372/374  
[M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Cl).

**Стадия 2**

2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоновая кислота

20



В соответствии с GP D этил 2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-  
дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 382 мг, 1.03 ммоль) со

стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (1 М; 15 экв., 7.7 мл, 15 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (10 мл) при 70 °С в течение 3 дней. При подкислении 4 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (рН 4) и разбавлении с помощью EtOAc образовался осадок, который выделяли

5 путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением первой партии целевой карбоновой кислоты (204 мг, 57%). Фильтрат отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением второй партии целевой карбоновой кислоты (123 мг, 31%).

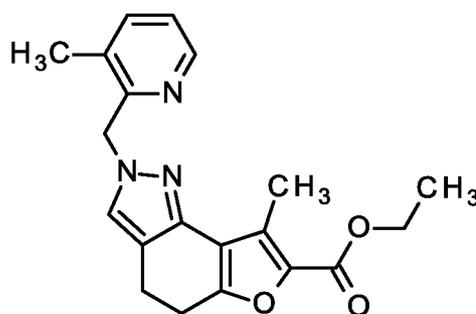
10 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.42 (s, 3H), 2.83-2.91 (m, 4H), 5.52 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 12.81 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.56 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 344/346 [M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Cl).

15 **Промежуточное соединение 11:**

**Стадия 1**

**этил 8-метил-2-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



20 В соответствии с GP C (условия B) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 264 мг, 1.07 ммоль) подвергали реакции с соединением 2-(хлорметил)-3-метилпиридин - хлороводород (1/1) (1.50 экв., 286 мг, 1.61 ммоль) и карбонатом калия (15 экв., 2.2 г, 16 ммоль) в MeCN (5 мл) при 60 °С в течение двух дней с получением

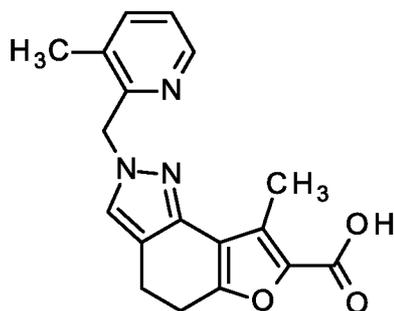
25 после выполнения фильтрования указанного в заголовке сырого соединения (413 мг, 100%), которое дополнительно не очищали.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.82-2.92 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.23$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 352$   
5 [M+H] $^+$ .

### Стадия 2

**8-метил-2-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



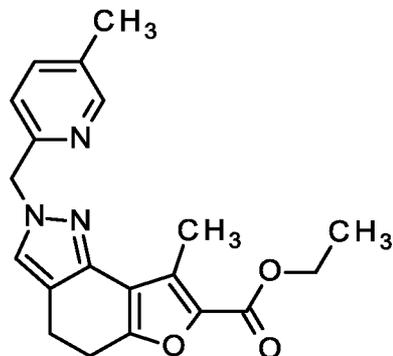
10 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-  
дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 400 мг, 1.14 ммоль) со  
стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (1 М;  
15 экв., 17 мл, 17 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (10 мл) при 70 °С в течение  
ночи. При подкислении 4 н. водным раствором хлористоводородной кислоты  
15 (рН 4) и разбавлении с помощью EtOAc образовался осадок, который выделяли  
путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением первой партии  
целевой карбоновой кислоты (209 мг, 56%). Фильтрат отделяли и водную фазу  
экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы  
промывали соляным раствором, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и  
20 концентрировали при пониженном давлении с получением второй партии  
целевой карбоновой кислоты (54 мг, 12%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.81-2.90  
(m, 4H), 5.38 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 12.79  
(br. s., 1H).

25 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.50$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 324$   
[M+H] $^+$ .

**Промежуточное соединение 12:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат

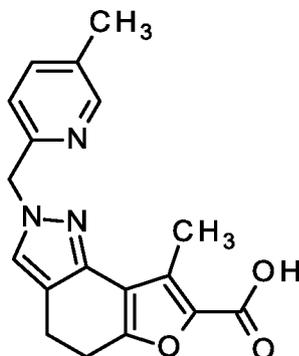


5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (5-метилпиридин-2-ил)метанолом (1.50 экв., 225 мг, 1.83 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (395 мг, 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2****8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

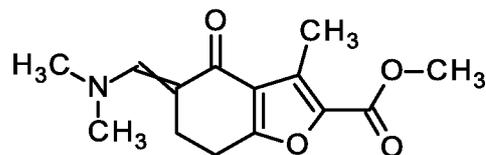
5 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 388 мг, 1.10 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 M; 15 экв., 8.3 мл, 17 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (16 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl (pH 4) и

10 разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (328 мг, 85%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 7.01 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 12.78 (br. s., 1H).

15

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.54 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>.

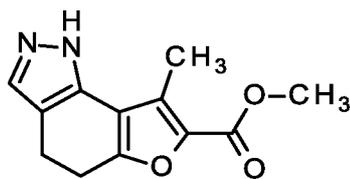
20 **Промежуточное соединение 13:****Стадия 1****метил (5E/Z)-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**

В соответствии с GP A (условия A) метил 3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (коммерчески доступный, CAS № [40200-70-2]; 10.0 г, 48.0 ммоль) подвергали реакции с 1-*трет*-бутоксид-*N,N,N',N'*-тетраметилметандиамином (реактив Бредерека, CAS № [5815-08-7]; 1.2 экв., 12 мл, 58 ммоль) в толуоле (100 мл) при 100 °С в течение ночи. Добавляли другую порцию 1-*трет*-бутоксид-*N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина (0.50 экв., 5.0 мл, 24 ммоль) и перемешивание при 100 °С продолжали в течение еще 5 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное указанное в заголовке сырое соединение использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.95/1.01$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 264$   $[M+H]^+$ .

### Стадия 2

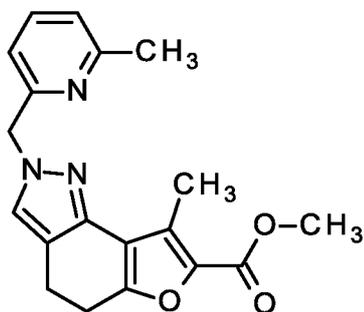
#### метил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



В соответствии с GP B сырой метил (5*E/Z*)-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (1.0 экв., 13 г, 48 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с гидразингидратом 1:1 (4.0 экв., 9.5 мл, 195 ммоль) в этаноле (150 мл) при 70 °С в течение 4 ч и при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , гексан/ $EtOAc$ ) указанного в заголовке соединения (771 мг, 7% за 2 стадии).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.51 (s, 3H; частично перекрывается с пиком растворителя), 2.84-2.93 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

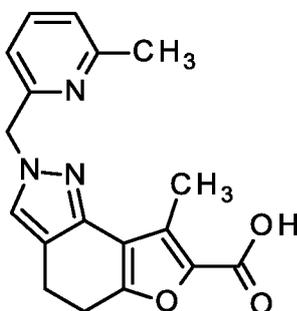
СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.88$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 233$   $[M+H]^+$ .

**Стадия 3****метил 8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

5 В соответствии с GP C (условия B) метил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 770 мг, 3.3 ммоль) со стадии 2 подвергали реакции с 2-(бромметил)-6-метилпиридином (1.50 экв., 926 мг, 4.98 ммоль) и карбонатом калия (10 экв., 4.6 г, 33 ммоль) в MeCN (10 мл) при 60 °C в течение ночи с получением после выполнения фильтрования указанного  
10 в заголовке сырого соединения (1.27 г, 100%), которое дополнительно не очищали.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.46-2.46 (m, 6H), 2.85-2.94 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 338  
15 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4****8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

20 В модификации GP D метил 8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 1.2 г, 2.2 ммоль) со стадии 3 подвергали реакции с водным раствором гидроксида натрия (4 M; 30 экв., 17 мл, 66 ммоль) в ТГФ (14 мл) при 70 °C в течение двух дней.

Реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 4-5) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (980 мг, чистота 85%, 100%).

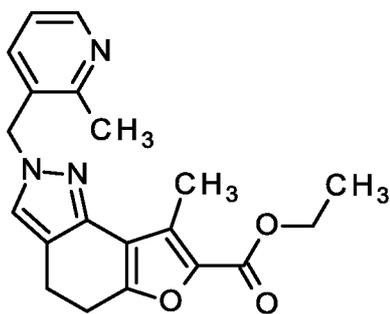
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.45-2.46 (m, 6H), 2.84-2.92 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 12.52 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.55 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточные соединения 14-1 и 14-2:

#### Стадия 1

15 **этил 8-метил-2-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (2-метилпиридин-3-ил)метанолом (1.50 экв., 225 мг, 1.83 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (315 мг, 71%).

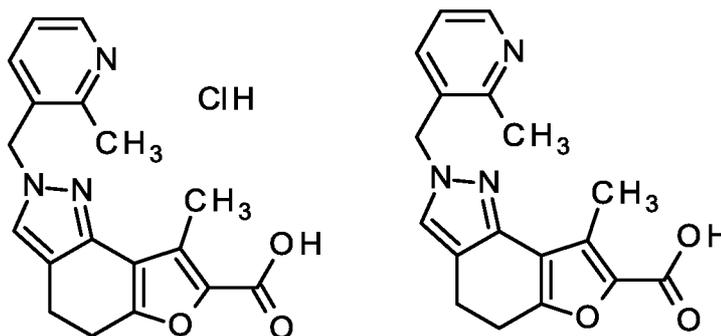
25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.12$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 352$   $[M+H]^+$ .

### Стадия 2

8-метил-2-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-  
5 g]индазол-7-карбоновая кислота - хлороводород (1/1) и

8-метил-2-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоновая кислота



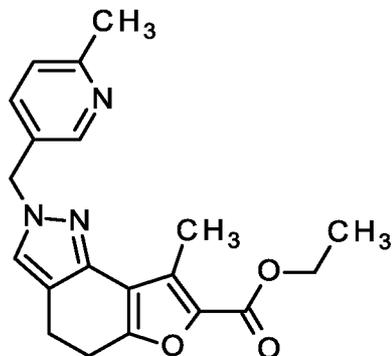
В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-  
10 дигидро-2*H*-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 313 мг, 891 мкмоль) со  
стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М;  
15 экв., 6.7 мл, 13 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (14 мл) при 70 °С в течение  
ночи. При подкислении 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты  
(рН 4) и разбавлении с помощью EtOAc образовался осадок, который выделяли  
15 путем фильтрования и сушили с получением гидрохлорида - соли целевой  
карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 14-1, 225 мг, 67%). Фильтрат  
отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные  
органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением  
20 целевой карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 14-2, 47 мг, 15%).

**14-1:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.44 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.86-  
2.94 (m, 4H), 5.52 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 8.65  
(dd, 1H), 12.84 (br. s., 1H).

**14-1:** СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.50$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z =$   
25 324  $[M-Cl]^+$ .

**Промежуточные соединения 15-1 и 15-2:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



5

10

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (6-метилпиридин-3-ил)метанолом (1.50 экв., 225 мг, 1.83 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (299 мг, 66%).

15

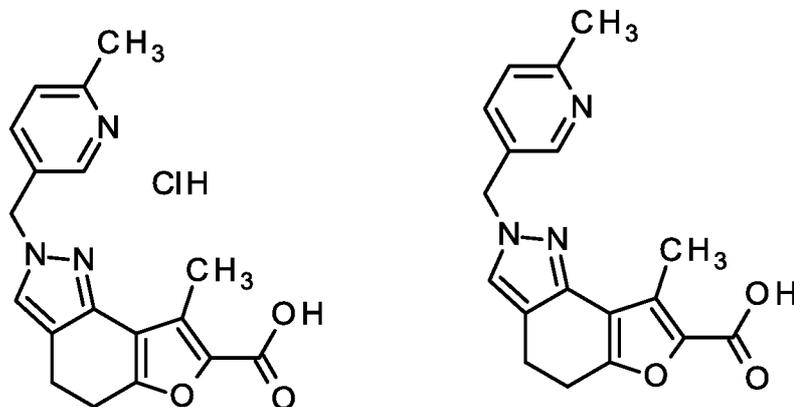
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.40 (d, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

**8-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота - хлороводород (1/1) и**

**8-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



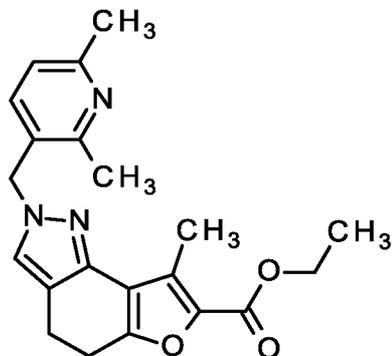
В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 291 мг, 828 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 M; 15 экв., 6.2 мл, 12 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (12 мл) при 70 °С в течение 10 ночи. При подкислении 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (рН 3) и разбавлении с помощью EtOAc образовался осадок, который выделяли путем фильтрования и сушили с получением гидрохлорида - соли целевой карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 15-1, 195 мг, 63%). Фильтрат 15 отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 15-2, 44 мг, 15%).

**15-1:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.46 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 12.84 (br. s., 1H).

**15-1:** СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 324 [M-Cl]<sup>+</sup>.

**Промежуточные соединения 16-1 и 16-2:****Стадия 1**

этил 2-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



5

10

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (2,6-диметилпиридин-3-ил)метанолом (1.50 экв., 251 мг, 1.83 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (312 мг, 63%).

15

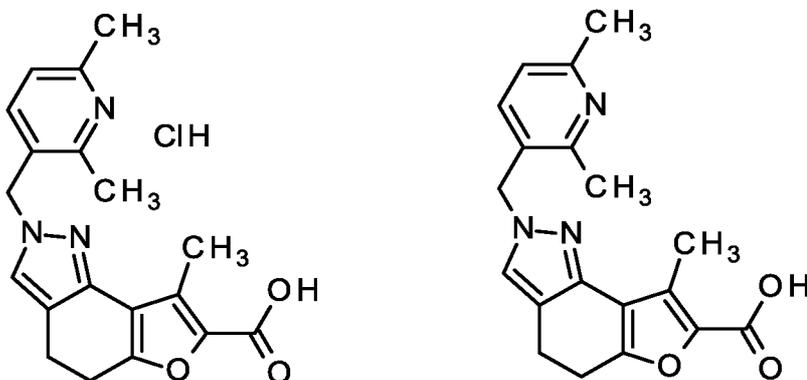
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.55 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 366 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

2-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота - хлороводород (1/1) и

5 2-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



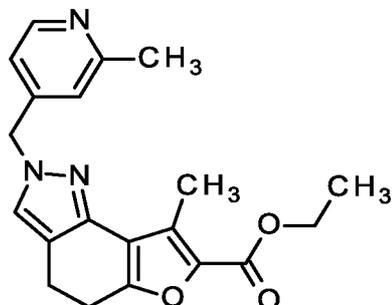
В соответствии с GP D этил 2-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 305 мг, 835 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 6.3 мл, 13 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (12 мл) при 10 70 °С в течение ночи. При подкислении 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (рН 3) и разбавлении с помощью EtOAc образовался осадок, который выделяли путем фильтрования и сушили с получением гидрохлорида - соли целевой карбоновой кислоты (Промежуточное 15 соединение 16-1, 86 мг, 27%). Фильтрат отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 16-2, 91 мг, 24%).

20 **16-1**: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.44 (s, 3H), 2.62 (br. s., 3H), 2.74 (br. s., 3H), 2.84-2.93 (m, 4H), 5.45 (s, 2H), 7.57 (br. s., 2H), 7.65 (s, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 12.83 (br. s., 1H).

**16-1**: СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.58 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 338 [M-Cl]<sup>+</sup>.

**Промежуточные соединения 17-1 и 17-2:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[(2-метилпиридин-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (2-метилпиридин-4-ил)метанолом (1.10 экв., 165 мг, 1.34 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (12 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / гексан) указанного в заголовке соединения (524 мг, чистота 44%, 54%).

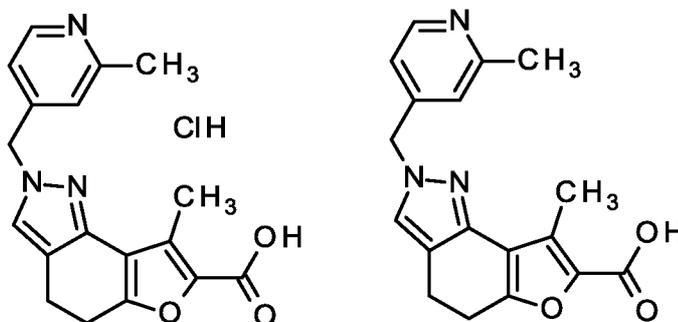
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.38 (d, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

**8-метил-2-[(2-метилпиридин-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота - хлороводород (1/1) и**

**8-метил-2-[(2-метилпиридин-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота и**



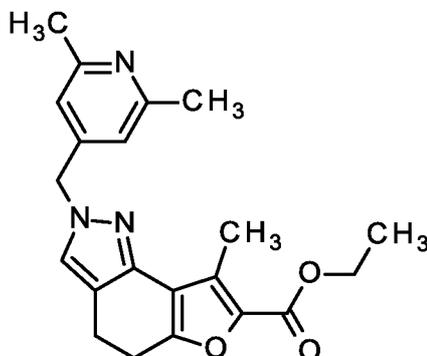
В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(2-метилпиридин-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 522 мг, 1.22 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 17 экв., 10 мл, 21 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (12 мл) при 70 °С в течение 10 ночи и при к.т. в течение двух дней. При подкислении 4 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (рН 3.5) и разбавлении с помощью EtOAc образовался осадок, который выделяли путем фильтрования и сушили с получением гидрохлорида - соли целевой карбоновой кислоты (Промежуточное 15 соединение 17-1, 168 мг, 61%). Фильтрат отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой 20 кислоты (Промежуточное соединение 17-2, 285 мг, чистота 50%, 36%).

**17-1:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.44 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.87-2.95 (m, 4H), 5.57 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 12.84 (br. s., 1H).

**17-1:** СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 324 [M-Cl]<sup>+</sup>.

**Промежуточные соединения 18-1 и 18-2:****Стадия 1**

этил 2-[(2,6-диметилпиридин-4-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



5

10

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (2,6-диметилпиридин-4-ил)метанолом (1.50 экв., 251 мг, 1.83 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (419 мг, 83%).

15

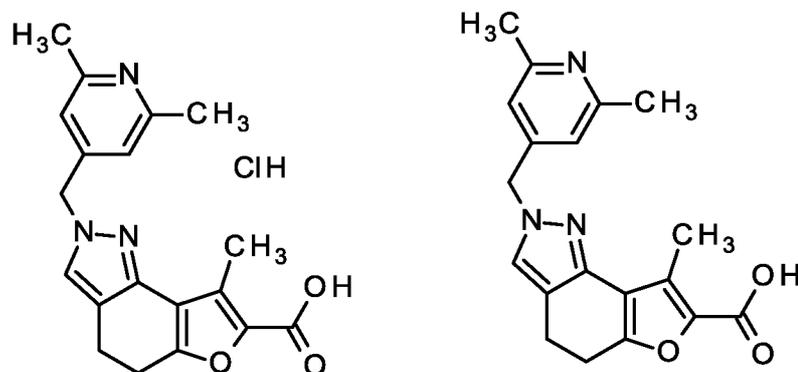
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.29 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 366 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

2-[(2,6-диметилпиридин-4-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота - хлороводород (1/1) и

5 2-[(2,6-диметилпиридин-4-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



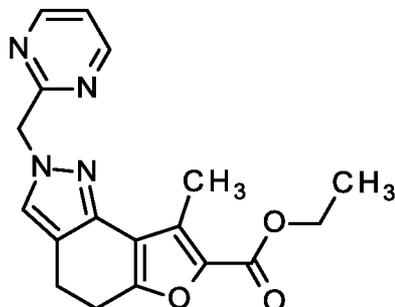
В соответствии с GP D этил 2-[(2,6-диметилпиридин-4-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 408 мг, 1.12 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 M; 10 15 экв., 8.4 мл, 17 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (16 мл) при 70 °С в течение ночи. При подкислении 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты (рН 3) и разбавлении с помощью EtOAc образовался осадок, который выделяли путем фильтрования и сушили с получением гидрохлорида - соли целевой карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 18-1, 94 мг, 22%). Фильтрат 15 отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 18-2, 161 мг, 32%).

20 **18-1**: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.35 (br. s., 3H), 2.45 (s, 3H), 2.55 (br. s., 3H), 2.85-2.94 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.97 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.69 (s, 1H), 12.83 (br. s., 1H).

**18-1**: СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.58 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 338 [M-Cl]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 19:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[(пиримидин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат



5

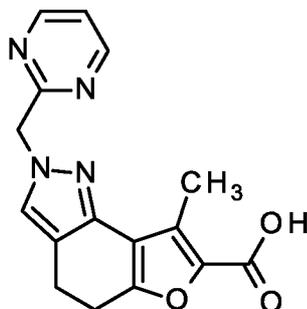
В соответствии с GP C (условия B) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 260 мг, 1.06 ммоль)  
подвергали реакции с 2-(хлорметил)пиримидином (1.50 экв., 204 мг, 1.58 ммоль)  
и карбонатом калия (15 экв., 2.2 г, 16 ммоль) в MeCN (5 мл) при 60 °C в течение  
10 ночи. Добавляли DMAP (5 мол.%, 6.5 мг, 53 мкмоль) и перемешивание при 60 °C  
продолжали в течение 4 дней с получением после выполнения фильтрования  
указанного в заголовке сырого соединения (332 мг, 79%), которое  
дополнительно не очищали.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.86-2.95  
15 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.79-8.80 (m, 2H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339  
[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

8-метил-2-[(пиримидин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-  
20 7-карбоновая кислота



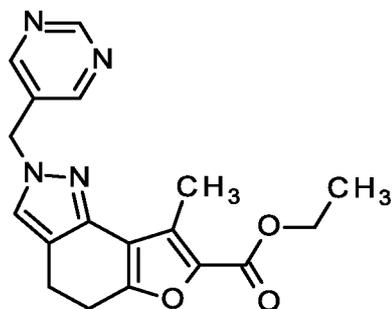
В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(пиримидин-2-ил)метил]-4,5-  
дигидро-2*H*-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 332 мг, 834 мкмоль) со

стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 6.3 мл, 13 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (8 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (pH 4) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения наряду с солями (1.8 г), причем продукт дополнительно не очищали.

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.44$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 311$   $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 20:**

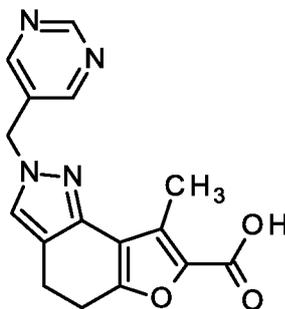
10 **Стадия 1**  
 этил 8-метил-2-[(пиримидин-5-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



15 В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (пиримидин-5-ил)метанолом (1.50 экв., 201 мг, 1.83 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, гексан/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) указанного в заголовке соединения (483 мг, чистота 52%, 61%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.13 (s, 1H).

25 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.02$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 339$   $[M+H]^+$ .

**Стадия 2****8-метил-2-[(пиримидин-5-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(пиримидин-5-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 480 мг, чистота 52%, 738 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 5.5 мл, 11 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (5.2 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором

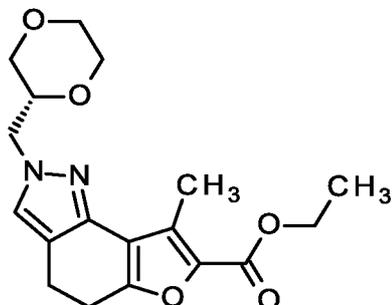
10 HCl (рН 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (439 мг, чистота 37%, 71%).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.46 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 5.38 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 12.73 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.44 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 311 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 21:****Стадия 1**

этил 2-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



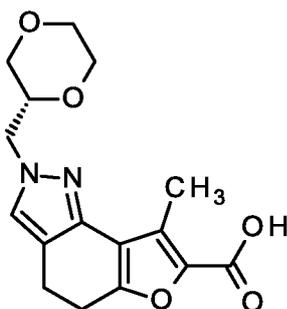
5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 250 мг, 1.02 ммоль) подвергали реакции с [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (1.50 экв., 180 мг, 1.52 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 410 мкл, 1.6 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 280 мг, 1.62 ммоль) в 10 толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи. Добавляли другие порции три-*n*-бутилфосфина (0.30 экв., 76 мкл, 300 мкмоль) и TMAD (0.30 экв., 52 мг, 0.31 ммоль) и перемешивание при к.т. продолжали в течение четырех дней с 15 получением после двух последовательных операций колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) указанного в заголовке соединения (739 мг, чистота 35-40%, 74%).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 347 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

20 2-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



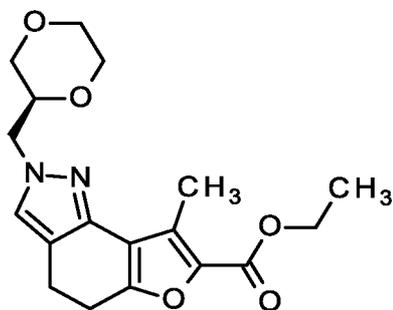
В соответствии с GP D этил 2-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 739 мг, чистота 40%, 850 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 6.4 мл, 13 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (6 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (рН 3) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (712 мг, чистота 41%, 100%).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.49 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 319 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 22:

#### Стадия 1

этил 2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



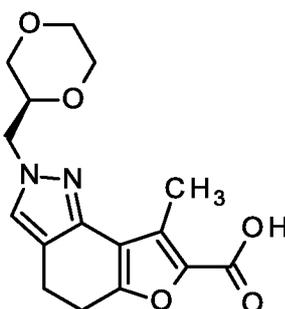
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 347 мг, 1.41 ммоль) подвергали реакции с [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (CAS № [406913-93-7]; 1.50 экв., 250 мг, 2.12 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 560 мкл, 2.3 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 389 мг, 2.26 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение 4 дней с получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, гексан/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) указанного в заголовке соединения (483 мг, чистота 65%, 64%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 2.82-2.93 (m, 4H), 3.26 (dd, 1H), 3.45 (dt, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.62-3.64 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.80-3.87 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.48 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.13$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 347$   
5 [M+H] $^+$ .

### Стадия 2

**2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



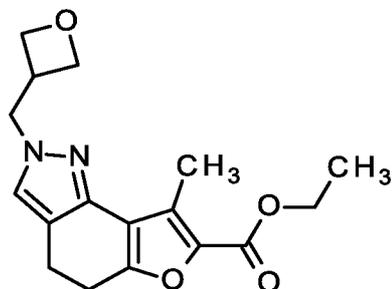
10 В соответствии с GP D этил 2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 480 мг, чистота 65%, 900 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 23 экв., 10 мл, 21 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (10 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором  
15 HCl (pH 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (422 мг, чистота 64%, 61%).

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.47 (s, 3H), 2.81-2.91 (m, 4H), 3.26 (dd, 1H), 3.44 (dt, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.62-3.64 (m, 1H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 12.73 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.48$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 319$   
[M+H] $^+$ .

**Промежуточное соединение 23:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[(оксетан-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



5

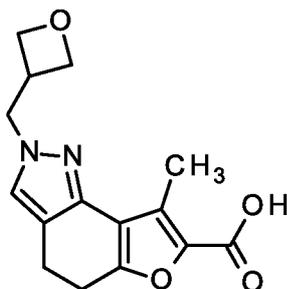
В соответствии с GP C (условия B) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 270 мг, 1.10 ммоль) подвергали реакции с 3-(бромметил)оксетаном (1.50 экв., 248 мг, 1.64 ммоль) и карбонатом калия (15 экв., 2.3 г, 16 ммоль) в MeCN (8 мл) при 60 °C в течение 10 ночи. Добавляли DMAP (5 мол.%, 6.7 мг, 55 мкмоль) и перемешивание при 60 °C продолжали в течение 4 дней с получением после выполнения фильтрования указанного в заголовке сырого соединения (509 мг, чистота 68%, 100%), которое дополнительно не очищали.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.36-3.40 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.35-4.43 (m, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.64 (dd, 2H), 7.55 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 317 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

8-метил-2-[(оксетан-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота



В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(оксетан-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 510 мг, чистота 68%, 1.1 ммоль)

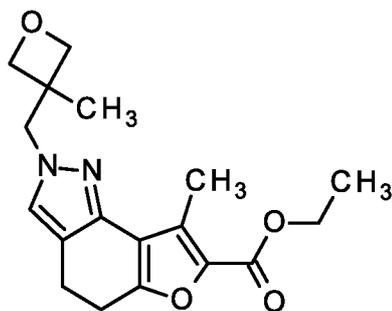
со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 8.2 мл, 16 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (10 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали 4 н. водным раствором HCl (рН 6) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения наряду с солями (1.9 г), причем продукт дополнительно не очищали.

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.44$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 289$   $[M+H]^+$ .

10 **Промежуточное соединение 24:**

**Стадия 1**

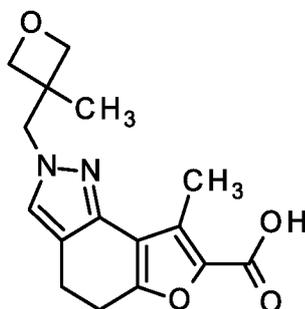
**этил 8-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



15 В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (3-метилоксетан-3-ил)метанолом (1.5 экв., 190 мкл, 1.8 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, гексан/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) указанного в заголовке соединения (529 мг, чистота 52%, 68%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.17 (s, 3H), 1.29 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 4.21-4.29 (m, 6H), 4.60 (d, 2H), 7.55 (s, 1H).

25 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.17$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 331$   $[M+H]^+$ .

**Стадия 2****8-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 527 мг, чистота 52%, 829 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 6.2 мл, 12 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (6 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором

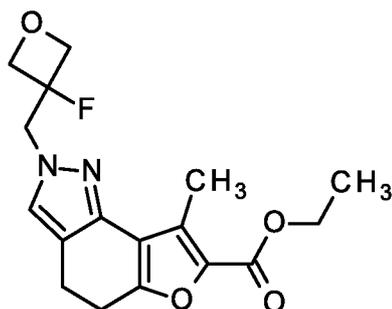
10 HCl (pH 3) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (500 мг, чистота 42%, 84%).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.16 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.81-2.89 (m, 4H), 4.22 (d, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.60 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 12.75 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.49 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 25:**

20 **Стадия 1**  
**этил 2-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



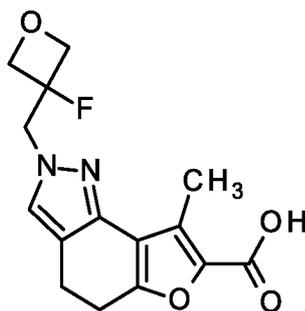
В соответствии с GP C (условия B) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 270 мг, 1.10 ммоль) подвергали реакции с 3-(бромметил)-3-фтороксетаном (1.50 экв., 278 мг, 1.64 ммоль) и карбонатом калия (15 экв., 2.3 г, 16 ммоль) в MeCN (8 мл) при 60 °C в течение ночи. Добавляли DMAP (5 мол.%, 6.7 мг, 55 мкмоль) и перемешивание при 60 °C продолжали в течение 4 дней с получением после выполнения фильтрования указанного в заголовке сырого соединения (433 мг, чистота 85%, 100%), которое дополнительно не очищали.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 4.27 (q, 2H), 4.59-4.68 (m, 4H), 4.75-4.85 (m, 2H), 7.55 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 335 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

2-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота

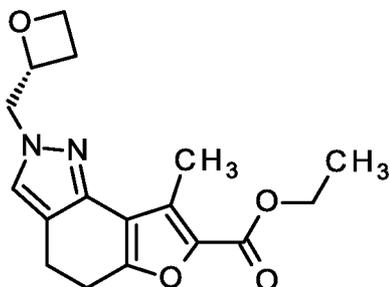


В соответствии с GP D этил 2-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 433 мг, чистота 85%, 1.1 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 8.3 мл, 17 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (10 мл) при 70 °C в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали 4 н. водным раствором HCl (pH 6) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения наряду с солями (1.8 г), причем продукт дополнительно не очищали.

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.46 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 307 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 26:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-{{(2R)-оксетан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



5

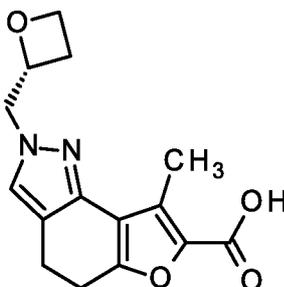
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 330 мг, 1.34 ммоль) подвергали реакции с [(2R)-оксетан-2-ил]метанолом (1.50 экв., 177 мг, 2.01 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 540 мкл, 2.1 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 369 мг, 2.14 ммоль) в толуоле (5 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (197 мг, 46%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 4H), 4.24-4.37 (m, 5H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.94-5.00 (m, 1H), 7.52 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 317 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

8-метил-2-{{(2R)-оксетан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



20

В соответствии с GP D этил 8-метил-2-{{(2R)-оксетан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 190 мг, 601 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 4.5 мл, 9.0 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (8 мл) при 70 °С в течение

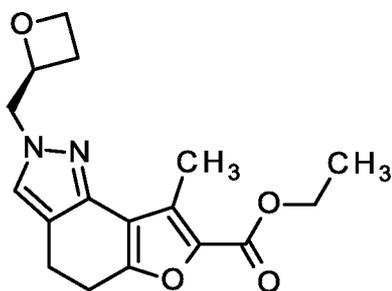
5 трех дней. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl (pH 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (198 мг, 91%).

10 СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.50 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 289 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 27:

#### Стадия 1

15 этил 8-метил-2-{{(2S)-оксетан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



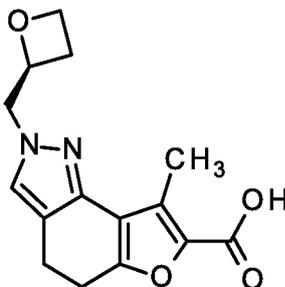
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 330 мг, 1.34 ммоль) подвергали реакции с [(2S)-оксетан-2-ил]метанолом (1.50 экв., 177 мг, 2.01 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 540 мкл, 2.1 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 369 мг, 2.14 ммоль) в толуоле (5 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения

25 (233 мг, 53%).  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 4H), 4.24-4.37 (m, 5H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.94-5.00 (m, 1H), 7.52 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.11$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 317$   
 $[M+H]^+$ .

### Стадия 2

8-метил-2-{{(2S)-оксетан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-  
 5 g]индазол-7-карбоновая кислота



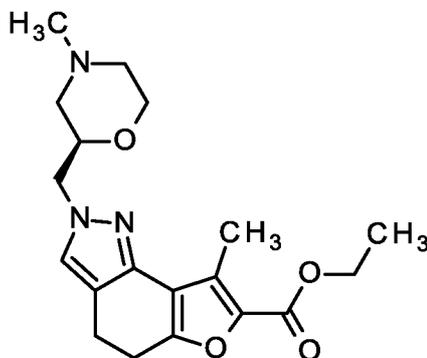
В соответствии с GP D этил 8-метил-2-{{(2S)-оксетан-2-ил}метил}-4,5-  
 дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 228 мг, 721 мкмоль) со  
 стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М;  
 10 15 экв., 5.4 мл, 11 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (10 мл) при 70 °С в течение  
 трех дней. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (pH 4) и  
 разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с  
 помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным  
 раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при  
 15 пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (198 мг, 86%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.38-2.45 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.60-  
 2.68 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 4H), 4.24-4.36 (m, 3H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.94-5.00 (m,  
 1H), 7.50 (s, 1H), 12.80 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.50$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 289$   
 20  $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 28:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 313 мг, 1.27 ммоль) подвергали реакции с [(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метанолом (CAS № [1159598-35-2]; 1.50 экв., 250 мг, 1.91 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 510 мкл, 2.0 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 350 мг, 2.03 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи. Добавляли другие порции три-*n*-бутилфосфина (0.30 экв., 95 мкл, 0.38 ммоль) и TMAD (0.30 экв., 66 мг, 0.38 ммоль) и перемешивание при к.т. продолжали в течение трех дней с получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) указанного в заголовке соединения (921 мг, чистота 44%, 88%).

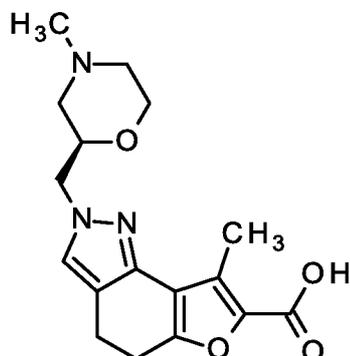
15

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.96 (dt, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 1H), 2.82-2.86 (m, 3H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.45 (dt, 1H), 3.74-3.80 (m, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.48 (s, 1H).

20

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 360 [M+H]<sup>+</sup>.

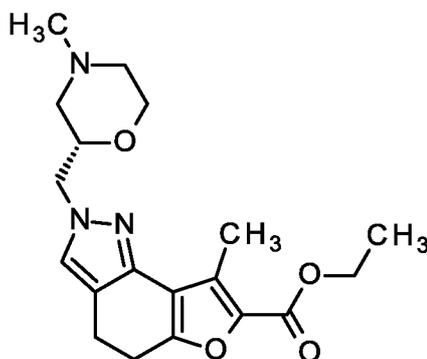
Удельное вращение: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -7.2° +/- 0.49° (C = 10.0 мг/мл, метанол).

**Стадия 2****8-метил-2-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 912 мг, чистота 44%, 1.12 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 8.4 мл, 17 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (12 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным  
10 раствором HCl (рН 4) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения наряду с солями (1.15 г), причем продукт дополнительно не очищали.

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.50$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 332$   $[M+H]^+$ .

15

**Промежуточное соединение 29:****Стадия 1****этил 8-метил-2-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

20

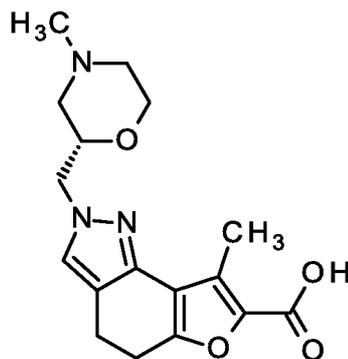
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 313 мг, 1.27 ммоль) подвергали реакции с [(2*S*)-4-метилморфолин-2-ил]метанолом (CAS № [1159598-33-0]; 1.50 экв., 250 мг, 1.91 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 510 мкл, 2.0 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 350 мг, 2.03 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи. Добавляли другие порции три-*n*-бутилфосфина (0.30 экв., 95 мкл, 0.38 ммоль) и TMAD (0.30 экв., 66 мг, 0.38 ммоль) и перемешивание при к.т. продолжали в течение трех дней с получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) указанного в заголовке соединения (192 мг, чистота 85%, 36%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.96 (dt, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.82-2.86 (m, 3H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.45 (dt, 1H), 3.75-3.80 (m, 2H), 4.10 (d, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.48 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 360 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

**8-метил-2-{[(2*S*)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота**



В соответствии с GP D этил 8-метил-2-{[(2*S*)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 192 мг, чистота 85%, 534 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 4.0 мл, 8.0 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (6 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (рН 4) и концентрировали при пониженном давлении с

получением указанного в заголовке сырого соединения наряду с солями (691 мг), причем продукт дополнительно не очищали.

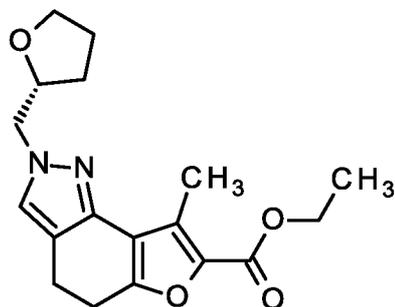
СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.50$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 332$   $[M+H]^+$ .

5

**Промежуточное соединение 30:**

**Стадия 1**

**этил 8-метил-2-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



10

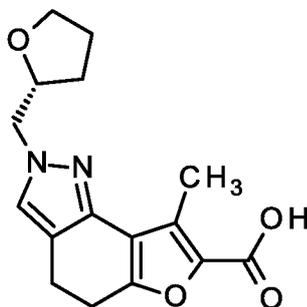
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (2R)-тетрагидрофуран-2-илметанолом (CAS № [22415-59-4]; 1.1 экв., 130 мкл, 1.3 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) указанного в заголовке соединения (470 мг, чистота 68%, 79%).

15

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 4.03-4.17 (m, 3H), 4.27 (q, 2H), 7.49 (s, 1H).

20

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.22$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 331$   $[M+H]^+$ .

**Стадия 2****8-метил-2-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

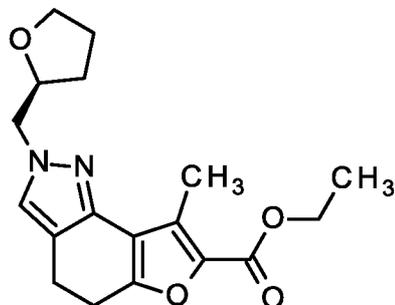
- 5 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 470 мг, чистота 68%, 967 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 M; 18 экв., 8.5 мл, 17 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (8 мл) при 70 °С в течение 24 ч и потом при к.т. в течение двух дней.
- 10 Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (pH 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (380 мг, чистота 69%,
- 15 76%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.54-1.57 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.81-2.90 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 4.02-4.17 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 12.73 (br. s., 1H).

- 20 СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.52 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 31:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



5

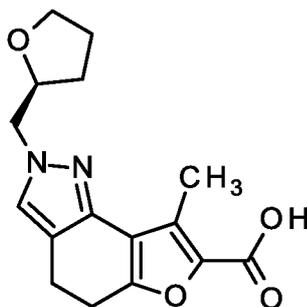
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (2S)-тетрагидрофуран-2-илметанолом (CAS № [57203-01-7]; 1.1 экв., 130 мкл, 1.3 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) указанного в заголовке соединения (437 мг, чистота 72%, 78%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 4.03-4.16 (m, 3H), 4.27 (q, 2H), 7.48 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

8-метил-2-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



20

В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 435 мг, чистота 72%, 948 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 21 экв., 9.9 мл, 20 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (10 мл) при 70 °С в течение 24 ч и потом при к.т. в течение двух дней. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (pH 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (373 мг, чистота 78%, 73%).

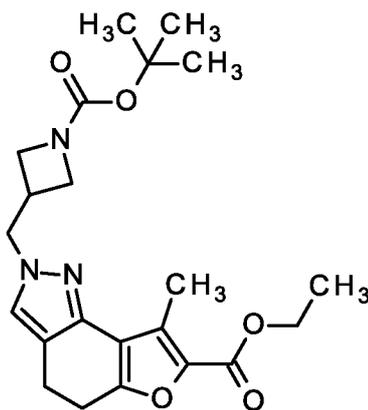
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.54-1.57 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.81-2.90 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 1H), 4.02-4.16 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 12.72 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 32:

#### Стадия 1

этил 2-{{1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил}метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 330 мг, 1.34 ммоль) подвергали реакции с *трет*-бутил 3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилатом (CAS № [142253-56-3]; 1.50 экв., 376 мг, 2.01 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 540 мкл, 2.1 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8];

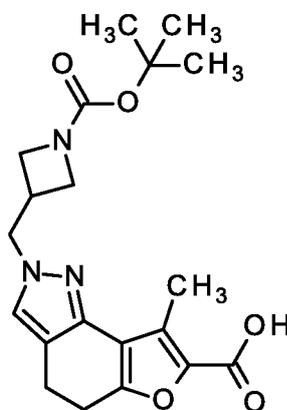
1.60 экв., 369 мг, 2.14 ммоль) в толуоле (9 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (420 мг, 69%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 2.81-2.98 (m, 5H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 4.24-4.29 (m, 4H), 7.58 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

2-{{1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил}метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



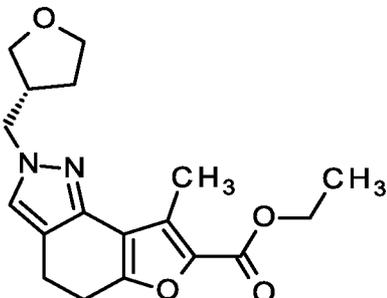
В соответствии с GP D этил 2-{{1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил}метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 417 мг, 1.00 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 7.5 мл, 15 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (8 мл) при 70 °С в течение 24 ч и потом при к.т. в течение двух дней. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (pH 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (327 мг, 76%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.35 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 2.80-2.96 (m, 5H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 2H), 4.26 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 12.85 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.65 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 388 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 33:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



5

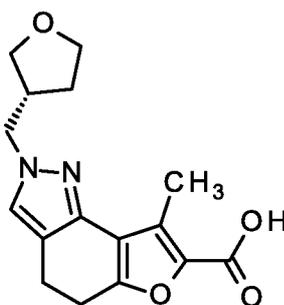
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (3R)-тетрагидрофуран-3-илметанолом (CAS № [124506-31-6]; 1.5 экв., 187 мг, 1.83 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (465 мг, 100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.56 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

8-метил-2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



20

В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 458 мг, 1.39 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 10 мл, 21 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (20 мл) при 70 °С в течение 5 ночи и в течение двух дней при к.т. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl (pH 3) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой 10 кислоты (166 мг, 38%).

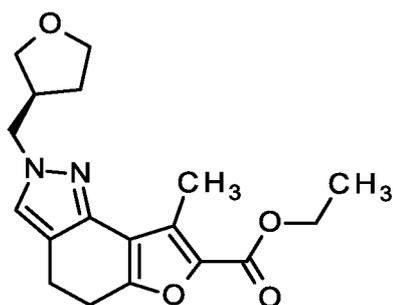
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.56-1.65 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 12.78 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.48 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]<sup>+</sup>. 15

### Промежуточное соединение 34:

#### Стадия 1

20 этил 8-метил-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 402 мг, 1.63 ммоль) подвергали реакции с (3S)-тетрагидрофуран-3-илметанолом (CAS № [124391-75-9]; 1.5 экв., 250 мг, 2.45 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 650 мкл, 2.6 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 450 мг, 2.61 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после 25

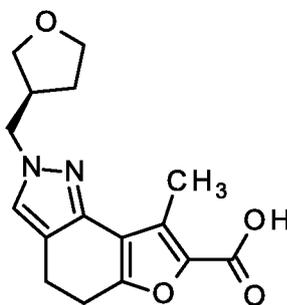
колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (365 мг, 67%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H),  
5 3.73-3.79 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.56 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

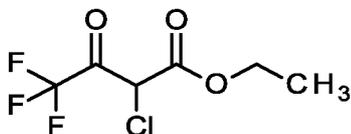
10 **8-метил-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 357 мг, 1.08 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 8.1 мл, 16 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (16 мл) при 70 °С в течение  
15 ночи. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl (pH 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при  
20 пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (311 мг, 86%).

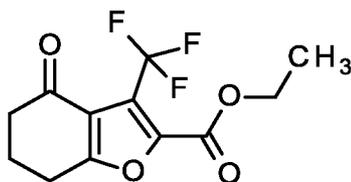
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.56-1.65 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.81-2.92 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 12.78 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.47 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303  
25 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 35:****Стадия 1****этил 2-хлор-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат**

5 К раствору этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (1.00 экв., 500 ммоль, 92.0 г) в дихлорметане (100 мл) добавляли раствор сульфурилхлорида (CAS № [7791-25-5]; 1.10 экв., 550 ммоль, 44 мл) в дихлорметане (50 мл) при температуре от -5 до 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 12 часов. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (100 - 200 меш, петролейный эфир : этилацетат = 50:1, затем 5:1) с получением этил 2-хлор-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (66.0 г, 60%) в виде желтого масла.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ [м.д.]: 1.34 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 4.48 (s, 1H).

**Стадия 2****этил 4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**

20 К раствору циклогексан-1,3-диона (1.00 экв., 44.6 ммоль, 5.00 г) в толуоле (15 мл) добавляли этил 2-хлор-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (2.20 экв, 98.1 ммоль, 21.4 г) со стадии 1 при 20 °С, и реакционную смесь потом перемешивали при 100 °С в течение 36 часов. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (100 - 200 меш, петролейный эфир : этилацетат = 50:1, затем 20:1) с получением этил 4-оксо-3-

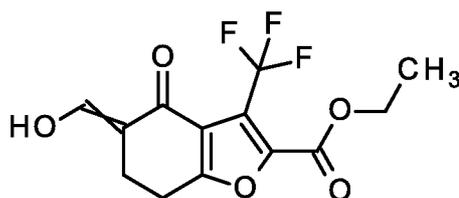
(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (7.2 г, 57%) в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.40 (t, 3H), 2.23 (quint, 2H), 2.59-2.62 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 4.43 (q, 2H), 4.48 (s, 1H).

5 ЖХ-МС (Метод В):  $R_t = 0.89$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 277$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 3

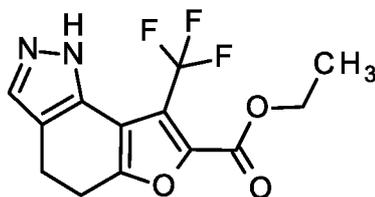
**(5E/Z)-этил 5-(гидроксиметилен)-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**



10 В соответствии с GP А (условия В) раствор этилформиата (CAS № [109-94-4]; 6.0 экв., 87 ммоль, 7.0 мл) в толуоле (40 мл) обрабатывали гидридом натрия (CAS № [7646-69-7]; 3.00 экв., 43.4 ммоль, 1.74 г, чистота 60%) при 0 °С. После перемешивания в течение 0.5 ч, к смеси добавляли раствор этил 4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (1.00 экв., 14.5 ммоль, 4.00 г) со стадии 2 в толуоле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и гасили 2 н. водным раствором HCl (pH~3). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого соединения (5E/Z)-этил 5-(гидроксиметилен)-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (4.4 г, 100%) в виде коричневого масла, которое дополнительно не очищали.

25  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.41 (t, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 4.44 (q, 2H), 4.48 (s, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 13.48-13.50 (m, 1H).

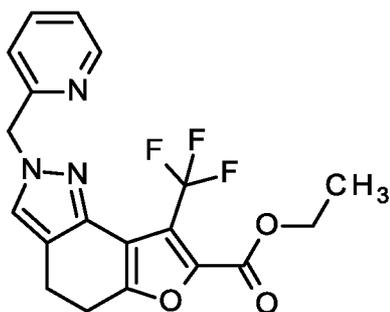
ЖХ-МС (Метод В):  $R_t = 0.73$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 305$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 4****этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

5 В соответствии с GP В раствор сырого (5E/Z)-этил 5-(гидроксиметилен)-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (1.0 экв., 15 ммоль, 4.4 г) со стадии 3 в этаноле (60 мл) обрабатывали раствором дигидрохлорида гидразина (CAS № [5341-61-7]; 2.0 экв., 29 ммоль, 3.0 г) в воде (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 10 60 °С в течение 2 часов, гасили насыщенным водным раствором карбоната натрия (рН ~9) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (100 - 200 меш, петролейный эфир : этилацетат = 20:1 затем 2:1) 15 и растворяли в метаноле. Смесь снова концентрировали с получением этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилата (2.2 г, 51%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.97-3.01 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.58 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H).

20 ЖХ-МС (Метод В): R<sub>t</sub> = 0.70 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 301 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5****этил 2-[(пиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

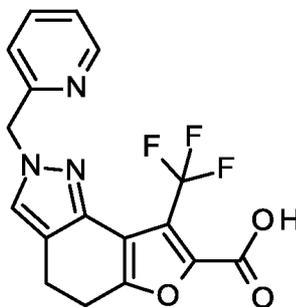
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 500 мг, 1.67 ммоль) со стадии 4 подвергали реакции с (пиридин-2-ил)метанолом (1.1 экв., 200 мг, 1.83 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 660 мкл, 2.7 ммоль) и TMAO (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 459 мг, 2.66 ммоль) в толуоле (21 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (322 мг, 48%; наряду с другой фракцией, содержащей продукт, 264 мг которой содержало прибл. 15% соответствующего N1-региоизомера).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 8.54 (ddd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.34 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 392 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Стадия 6

#### 2-[(пиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота



В соответствии с GP D этил 2-[(пиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 320 мг, 818 мкмоль) со стадии 5 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 6.1 мл, 12 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (12 мл) при 70 °С в течение 2.5 ч. Реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 4) и образовавшийся осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и EtOAc, и сушили с получением целевой карбоновой кислоты (255 мг, 83%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.86-2.90 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 8.54 (ddd, 1H), 13.89 (br. s., 1H).

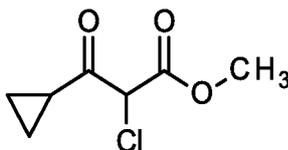
$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  [м.д.]: -54.73 (s, 3F).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.52$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 364$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Промежуточное соединение 36:**

**Стадия 1**

**метил 2-хлор-3-циклопропил-3-оксопропаноат**



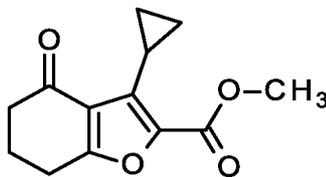
К раствору метил 3-циклопропил-3-оксопропаноата (1.00 экв., 20.0 г,  
10 141 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли сульфурилхлорид (0.99 экв.,  
12 мл, 140 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в  
течение 2 часов. К смеси добавляли воду (200 мл), и органический слой  
отделяли. Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната  
натрия, соляным раствором и концентрировали при пониженном давлении с  
15 получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии  
(петролейный эфир : этилацетат = 50 : 1, затем 20 : 1) с получением метил 2-  
хлор-3-циклопропил-3-оксопропаноата (27.0 г, 98%) в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.07-1.11 (m, 2H), 1.17-1.21 (m, 2H),  
2.27-2.33 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.95 (s, 1H).

20 ЖХ-МС (Метод С):  $R_t = 0.55$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 177$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2**

**метил 3-циклопропил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-  
карбоксилат**



25 К смеси метил 2-хлор-3-циклопропил-3-оксопропаноата (1.00 экв., 17.0 г,  
96.3 ммоль) со стадии 1 в 1,2-дихлорэтане (100 мл) добавляли циклогексан-1,3-  
дион (1.00 экв., 10.8 г, 96.3 ммоль) и триэтиламин (1.2 экв., 16 мл, 120 ммоль)  
при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 60 часов

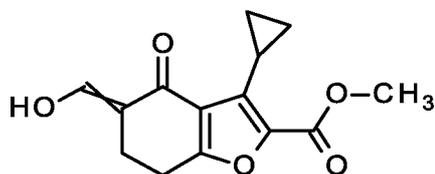
в защитной атмосфере азота. Значение pH довели до ~1 водным раствором хлористоводородной кислоты (12 М) и смесь перемешивали в течение еще 16 часов. К смеси добавляли воду, и органический слой отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором карбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = от 1 : 0 до 5 : 1) с получением метил 3-циклопропил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (8.0 г, 35%) в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 0.86-0.91 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.41-2.44 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 3.81 (s, 3H).

ЖХ-МС (Метод С):  $R_t = 0.80$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 235$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

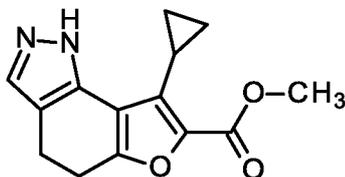
### Стадия 3

**(5E/Z)-метил 3-циклопропил-5-(гидроксиметилен)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**



В соответствии с GP A (условия B) смесь гидрида натрия (2.00 экв., 1.02 г, чистота 60%, 25.6 ммоль) в толуоле (60 мл) обрабатывали метилформиатом (3.0 экв., 2.4 мл, 38 ммоль) и метил 3-циклопропил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилатом (1.00 экв., 3.00 г, 12.8 ммоль) со стадии 2 при 0 °С. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 часов и потом гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом, органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (5E/Z)-метил 3-циклопропил-5-(гидроксиметилен)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (3.50 г), который использовали непосредственно без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод С):  $R_t = 0.84$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 263$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

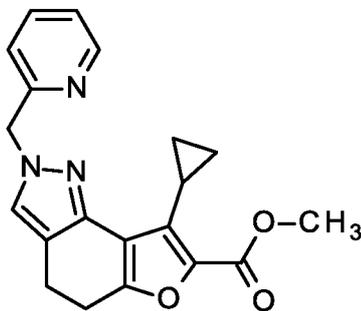
**Стадия 4****метил 8-циклопропил-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат**

5 В соответствии с GP В к раствору сырого (5*E/Z*)-метил 3-циклопропил-5-(гидроксиметил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (3.50 г, 13.3 ммоль) со стадии 3 в метаноле (50 мл) и воде (5.0 мл) добавляли дигидрохлорид гидразина (3.00 экв., 4.20 г, 40.0 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Смесь медленно добавляли к

10 насыщенному водному раствору карбоната натрия при 0 °С. Осадок собирали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = от 1 : 0 до 1 : 1) с получением метил 8-циклопропил-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилата (1.50 г, 42% за две стадии) в виде желтого твердого вещества.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.88-0.93 (m, 2H), 1.52-1.54 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 7.51 (s, 1H), 12.46 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Метод D): R<sub>t</sub> = 0.89 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 259 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5****метил 8-циклопропил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат**

20 В соответствии с GP С (условия А) метил 8-циклопропил-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 400 мг, 1.55 ммоль) со стадии 4 подвергали реакции с (пиридин-2-ил)метанолом (1.1 экв., 186 мг, 1.70 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 620 мкл, 2.5 ммоль) и TMAP

25

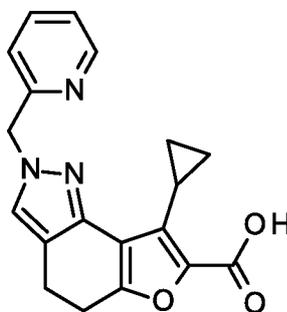
(CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 427 мг, 2.48 ммоль) в толуоле (20 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (391 мг, 69%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.83-0.88 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 2H),  
5 2.68-2.75 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 8.54 (ddd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 350 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 6

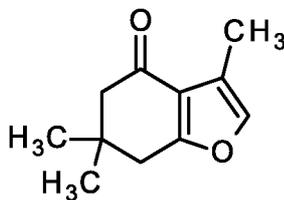
10 **8-циклопропил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



В соответствии с GP D метил 8-циклопропил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 385 мг, 1.10 ммоль) со  
15 стадии 5 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 8.3 мл, 17 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (18 мл) при 70 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, концентрат подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 3) и образовавшийся осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и EtOAc, и  
20 сушили с получением целевой карбоновой кислоты (360 мг, 93%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.79-0.84 (m, 2H), 1.41-1.45 (m, 2H),  
2.73-2.87 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.80 (dt, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 12.83 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.55 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 336  
25 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 37:****Стадия 1****3,6,6-триметил-6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5H)-он**

5 По аналогии с К. Kanematsu и др., Heterocycles 1990, 31, 6, 1003-1006 и J. Org. Chem. 1993, 58, 3960-3968:

К раствору 3-бромпроп-1-ина (CAS № [106-96-7]; 2.00 экв., 25 мл, 290 ммоль) в безводном ацетонитриле (20 мл) добавляли диметилсульфид (CAS № [75-18-3]; 0.57 экв., 6.0 мл, 82 ммоль), и реакцию перемешивали в светозащищенной колбе при к.т. в течение ночи. Добавляли раствор этоксида натрия (1.1 экв., 37 мл 21% раствора в этаноле, 160 ммоль) и 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона (CAS № [126-81-8]; 1.00 экв., 20.0 г, 143 ммоль) в этаноле (365 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, остаток вносили в толуол (150 мл) и обрабатывали 4-метилбензолсульфоновой кислотой (CAS № [104-15-4]; 1.11 экв., 27.3 г, 159 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои фильтровали с использованием гидрофобного фильтра, концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт подвергали колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (9.4 г, 34%).

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.04 (s, 6H), 2.09 (d, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 7.43-7.44 (m, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 179 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2****2-бром-3,6,6-триметил-6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5H)-он**

По аналогии с US6,048,880; пример 2, стадия 2 (страница 20):

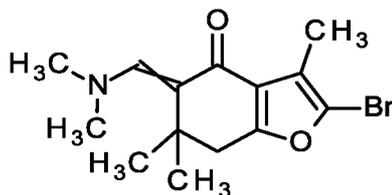
- 5 Раствор 3,6,6-триметил-6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5H)-она (1.00 экв., 7.64 г, 42.9 ммоль) со стадии 1 в пиридине (60 мл) обрабатывали 1-бромпиirroлидин-2,5-дионом (NBS, CAS № [128-08-5]; 1.01 экв., 7.71 г, 43.3 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение двух дней. Добавляли другую порцию 1-бромпиirroлидин-2,5-дионона (1.00 экв., 7.63 г, 42.9 ммоль) и перемешивание при
- 10 к.т. продолжали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 4) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт подвергали колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке
- 15 соединения (5.7 г, 52%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.05 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 2.76 (s, 2H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 257/259 [M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Br).

20 **Стадия 3**

**(5E/Z)-2-бром-5-[(диметиламино)метилен]-3,6,6-триметил-6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5H)-он**



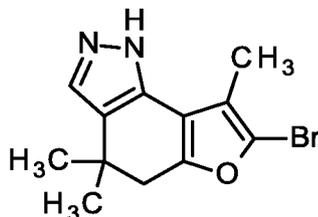
- В соответствии с GP A (условия A) 2-бром-3,6,6-триметил-6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5H)-он (1.00 экв., 3.50 г, 13.6 ммоль) со стадии 2 подвергали реакции с 1-трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамином (реактив Бредерека, CAS № [5815-08-7]; 1.20 экв., 3.37 мл, 16.3 ммоль) в толуоле (35 мл)
- 25

при 100 °С в течение 3 ч. Добавляли другую порцию 1-*трет*-бутоксиди-*N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина (1.20 экв., 3.37 мл, 16.3 ммоль) и перемешивание при 100 °С продолжали в течение еще 24 ч. Добавляли еще одну порцию 1-*трет*-бутоксиди-*N,N,N',N'*-тетраметилметандиамина (1.20 экв., 3.37 мл, 16.3 ммоль) и перемешивание при 100 °С продолжали в течение 10 ч и потом при к.т. в течение трех дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное указанное в заголовке сырое соединение использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.33/1.37$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 312/314$   $[M+H]^+$  (изотопная картина Br).

#### Стадия 4

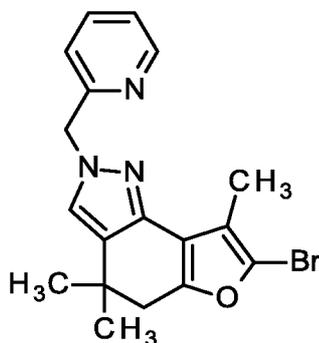
#### **7-бром-4,4,8-триметил-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол**



В соответствии с GP В сырой (5*E/Z*)-2-бром-5-[(диметиламино)метилен]-3,6,6-триметил-6,7-дигидро-1-бензофуран-4(5*H*)-он (1.0 экв., 4.3 г, 14 ммоль) со стадии 3 подвергали реакции с гидразингидратом 1:1 (5.0 экв., 3.3 мл, 68 ммоль) в этаноле (50 мл) при 70 °С в течение ночи с получением после колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , гексан/*EtOAc*) указанного в заголовке соединения (1.38 г, 35% за две стадии).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.22 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 12.39 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.25$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 281/283$   $[M+H]^+$  (изотопная картина Br).

**Стадия 5****7-бром-4,4,8-триметил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол**

5 В соответствии с GP C (условия B) 7-бром-4,4,8-триметил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол (1.0 экв., 5.6 г, 35 ммоль) со стадии 4 подвергали реакции с 2-(бромметил)пиридином (1.5 экв., 1.2 г, 6.9 ммоль), карбонатом калия (15 экв., 9.6 г, 69 ммоль) и DMAP (14 мг, 120 мкмоль, 2.5 мол.%) в EtOAc (75 мл) при 75 °C в течение ночи. Добавляли другую порцию 2-(бромметил)пиридина

10 (0.75 экв., 600 мг, 3.5 ммоль) и перемешивание при 75 °C продолжали в течение еще 3 дней с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (200 мг, 7%).

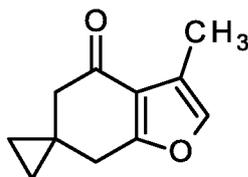
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.26 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H).

15

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 371/373 [M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Br).

**Промежуточное соединение 38:**

20

**Стадия 1****3-метил-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-4(7H)-он**

По аналогии с К. Kanematsu и др., Heterocycles 1990, 31, 6, 1003-1006 и J. Org. Chem. 1993, 58, 3960-3968:

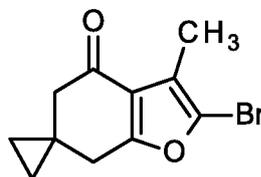
К раствору 3-бромпроп-1-ина (CAS № [106-96-7]; 2.00 экв., 12 мл, 145 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) добавляли диметилсульфид (CAS № [75-18-3]; 0.57 экв., 3.0 мл, 41 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в светозащищенной колбе при к.т. в течение ночи. Добавляли раствор этоксида натрия (1.1 экв., 19 мл 21% раствора в этаноле, 81 ммоль) и спиро[2.5]октан-5,7-диона (CAS № [893411-52-4]; 1.00 экв., 10.0 г, 72.4 ммоль) в этаноле (190 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, остаток вносили в толуол (75 мл) и обрабатывали 4-метилбензолсульфоновой кислотой (CAS № [104-15-4]; 4 мол.%, 0.50 г, 2.9 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , слои разделяли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои фильтровали с использованием гидрофобного фильтра, концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт подвергали колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , гексан/ $\text{EtOAc}$ ) с получением указанного в заголовке соединения (3.8 г, 29%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.42-0.44 (m, 2H), 0.47-0.50 (m, 2H), 2.11 (d, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 7.44 (m, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.07$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 177$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 2

### 2-бром-3-метил-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-4(7H)-он



Раствор 3-метил-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-4(7H)-она (1.00 экв., 3.80 г, 21.6 ммоль) со стадии 1 в пиридине (30 мл) обрабатывали 1-бромпирролидин-2,5-дионом (NBS, CAS № [128-08-5]; 1.01 экв., 3.88 г, 21.8 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли другую порцию 1-бромпирролидин-2,5-диона (1.00 экв., 3.84 г, 21.6 ммоль) и перемешивание при к.т. продолжали в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 2 н.

водным раствором HCl (pH 4) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт подвергали колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (2.68 г, 46%).

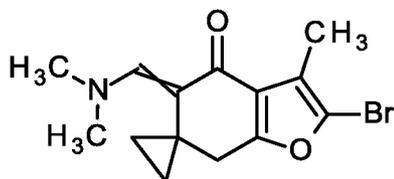
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.42-0.46 (m, 2H), 0.48-0.52 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 2.78 (s, 2H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 255/257 [M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Br).

10

### Стадия 3

**(5E/Z)-2-бром-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-4(7H)-он**



В соответствии с GP A (условия A) 2-бром-3-метил-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-4(7H)-он (1.00 экв., 2.00 г, 7.84 ммоль) со стадии 2 подвергали реакции с 1-трет-бутокси-N,N,N',N'-тетраметилметандиамином (реактив Бредерека, CAS № [5815-08-7]; 1.2 экв., 1.9 мл, 9.4 ммоль) в толуоле (20 мл) при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное указанное в заголовке сырое соединение использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

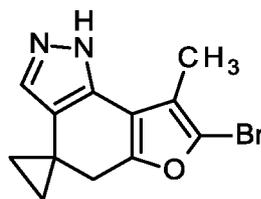
20

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 310/312 [M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Br).

### Стадия 4

25

**7'-бром-8'-метил-1',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]**



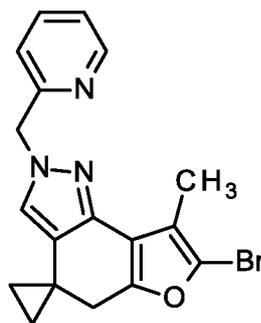
В соответствии с GP В сырой (5E/Z)-2-бром-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-5*H*-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-4(7*H*)-он (1.0 экв., 2.5 г, 8.1 ммоль) со стадии 3 подвергали реакции с гидразингидратом 1:1 (5.0 экв., 2.0 мл, 40 ммоль) в этаноле (35 мл) при 70 °С в течение 5 часов с получением  
5 после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (1.3 г, 59% за две стадии).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.78-0.80 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 279/281  
10 [M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Br).

### Стадия 5

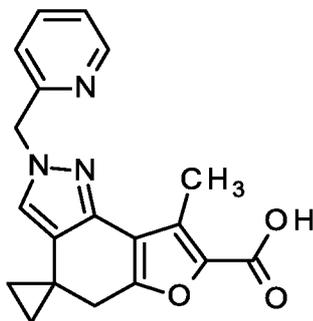
**7'-бром-8'-метил-2'-[(пиридин-2-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]**



15 В соответствии с GP C (условия А) 7'-бром-8'-метил-1',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол] (1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) со стадии 4 подвергали реакции с (пиридин-2-ил)метанолом (1.1 экв., 376 мг, 3.45 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 1.2 мл, 5.0 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 864 мг, 5.02 ммоль) в  
20 толуоле (40 мл) при к.т. в течение двух дней с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (933 мг, 72%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.78-0.82 (m, 2H), 0.84-0.88 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.44 (s, 1H),  
25 7.80 (dt, 1H), 8.54 (ddd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 370/372  
[M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Br).

**Стадия 6****8'-метил-2'-[(пиридин-2-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**

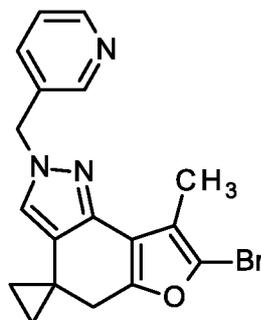
5 В соответствии с GP E 7'-бром-8'-метил-2'-[(пиридин-2-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол] (1.00 экв., 500 мг, 1.35 ммоль) со стадии 5 карбонилировали в стальном автоклаве (50 мл) в присутствии бис(дифенилфосфино)ферроцена (CAS № [12150-46-8]; 0.200 экв., 155 мг, 271 мкмоль), ацетата палладия(II) (5.0 мол.%, 15 мг, 68 мкмоль) и

10 ацетата калия (4.0 экв., 530 мг, 5.40 ммоль) в ДМСО (20 мл) под давлением монооксида углерода прибл. 15 бар при 100 °С в течение 23 часов с получением, после обработки реакционной смеси, указанного в заголовке сырого соединения (0.9 г, чистота 32%, 65%), которое использовали в последующих реакциях без дополнительных стадий очистки.

15 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.64$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 336$   $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 39:**

20 **7'-бром-8'-метил-2'-[(пиридин-3-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]**



В соответствии с GPC (условия А) 7'-бром-8'-метил-1',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол] (1.00 экв., 200 мг, 716 мкмоль) со стадии 4 получения Промежуточного соединения 38 подвергали реакции с (пиридин-3-ил)метанолом (1.10 экв., 86.0 мг, 788 мкмоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.60 экв., 286 мкл, 1.15 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 197 мг, 1.15 ммоль) в толуоле (10 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) указанного в заголовке соединения (430 мг, чистота 38%, 62%).

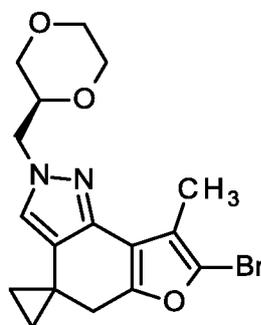
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.77-0.81 (m, 2H), 0.83-0.87 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 8.48-8.50 (m, 2H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.31 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 370/372 [M+H]<sup>+</sup> (изотопная картина Br).

#### 15 Промежуточное соединение 40-1:

##### Стадия 1

7'-бром-2'--{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]



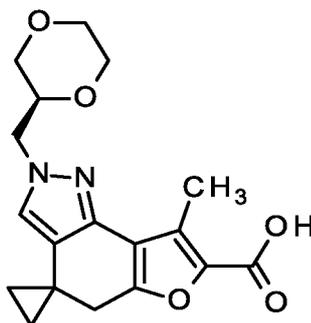
20 В соответствии с GPC (условия А) 7'-бром-8'-метил-1',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол] (1.00 экв., 700 мг, 2.51 ммоль) со стадии 4 получения Промежуточного соединения 38 подвергали реакции с [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (CAS № [406913-93-7]; 1.10 экв., 326 мг, 2.76 моль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 1.0 мл, 25 4.0 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 691 мг, 4.01 ммоль) в толуоле (32 мл) при к.т. в течение двух дней с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (595 мг, чистота 65%, 41%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.76-0.80 (m, 2H), 0.82-0.85 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.77-2.78 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H), 3.43 (dt, 1H), 3.53 (dt, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.97-4.07 (m, 2H), 7.25 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.31$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 379/381$   
5  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (изотопная картина Вг).

### Стадия 2

**2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**



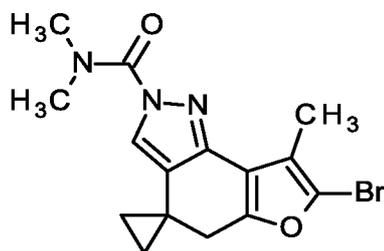
10 В соответствии с GP E 7'-бром-2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол] (1.00 экв., 989 мг, 2.61 ммоль) со стадии 1 карбонилировали в стальном автоклаве (90 мл) в присутствии бис(дифенилфосфино)ферроцена (CAS № [12150-46-8]; 0.201 экв., 300 мг, 524 мкмоль), ацетата палладия(II) (5.0 мол.%, 29 мг, 130 мкмоль) и  
15 ацетата калия (4.00 экв., 1.02 г, 10.4 ммоль) в ДМСО (40 мл) под давлением монооксида углерода прибл. 16 бар при 100 °С в течение 23 часов с получением, после обработки реакционной смеси, указанного в заголовке сырого соединения (0.67 г, чистота 60%, 45%), которое использовали в последующих реакциях без дополнительных стадий очистки.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.78-0.87 (m, 4H), 2.85-2.86 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.44 (dt, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 12.86 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.51$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 345$   
25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 40-2:**

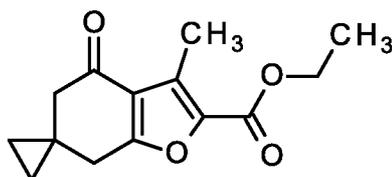
7'-бром-*N,N,8'*-триметилспиро[циклопропан-1,4'-фуро[2,3-*g*]индазол]-2'(5'*H*)-карбоксамид



5 Выделяли (166 мг, 18%) из реакционной смеси со стадии 1 получения Промежуточного соединения 40-1.

**Промежуточное соединение 41:****Стадия 1**

10 этил 3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-5*H*-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-2-карбоксилат



15 К смеси спиро[2.5]октан-5,7-диона (CAS № [893411-52-4]; 1.00 экв., 5.00 г, 36.2 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (80 мл) добавляли этил 2-хлор-3-оксобутаноат (CAS № [609-15-4]; 1.0 экв., 5.0 мл, 36 ммоль) и триэтиламин (1.2 экв, 6.1 мл, 43 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 50 °С в течение 15 часов. Значение pH довели до ~2 с помощью 2 н. водного раствора HCl и затем перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение еще 7 часов. К смеси добавляли воду, и органический слой отделяли.

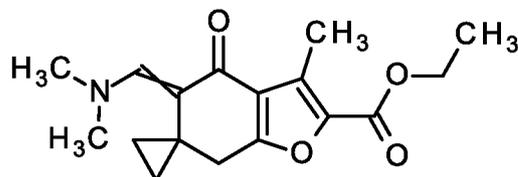
20 Органический слой промывали водой, фильтровали через гидрофобный фильтр, концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт подвергали колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (3.5 г, 36%).

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.44-0.48 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 4.29 (q, 2H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.14$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 249$   $[M+H]^+$ .

### Стадия 2

этил (5E/Z)-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-  
5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-2-карбоксилат

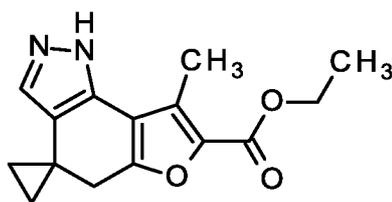


В соответствии с GP A (условия A) этил 3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-2-карбоксилат (1.00 экв., 3.40 г, 13.7 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с 1-трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамином (реактив Бредерека, CAS № [5815-08-7]; 1.2 экв., 3.4 мл, 16 ммоль) в толуоле (35 мл) при 100 °С в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное указанное в заголовке сырое соединение использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.16/1.23$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 304$   $[M+H]^+$ .

### Стадия 3

этил 8'-метил-1',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат



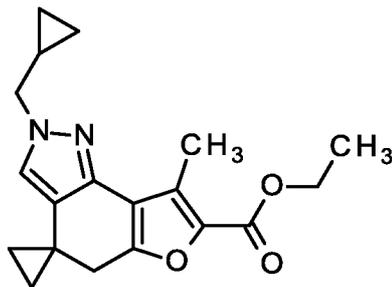
В соответствии с GP B сырой этил (5E/Z)-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-2-карбоксилат (1.0 экв., 4.2 г, 14 ммоль) со стадии 2 подвергали реакции с гидразингидратом 1:1 (5.0 экв., 3.3 мл, 68 ммоль) в этаноле (35 мл) при 70 °С в течение 5 часов с получением после колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (1.49 г, чистота 84%, 34% за две стадии).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.80-0.82 (m, 2H), 0.85-0.88 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.34 (s, 1H), 12.44 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.03$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 273$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Стадия 4**

**этил 2'-(циклопропилметил)-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат**



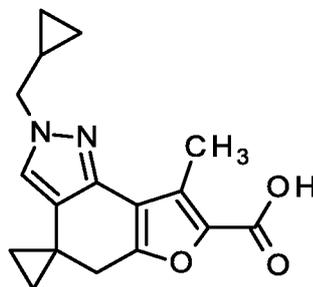
10 В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-метил-1',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (1.00 экв., 400 мг, 1.47 ммоль) со стадии 3 подвергали реакции с циклопропилметанолом (1.5 экв., 180 мкл, 2.2 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 590 мкл, 2.4 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 405 мг, 2.35 ммоль) в толуоле (7 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной  
15 хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (263 мг, 49%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.31-0.35 (m, 2H), 0.48-0.53 (m, 2H), 0.79-0.83 (m, 2H), 0.85-0.89 (m, 2H), 1.16-1.24 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 3.88 (d, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.37 (s, 1H).

20 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.40$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 327$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 5**

**2'-(циклопропилметил)-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**



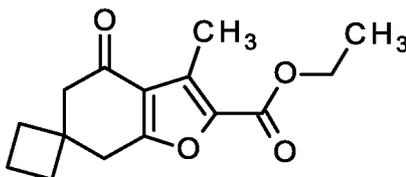
5 В соответствии с GP D этил 2'-(циклопропилметил)-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (1.00 экв., 260 мг, 797 мкмоль) со стадии 4 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 6.0 мл, 12 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (12 мл) при 70 °С в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 4  
10 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, концентрат подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 3) и образовавшийся осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и EtOAc, и сушили с получением целевой карбоновой кислоты (146 мг, 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.33-0.34 (m, 2H), 0.50-0.52 (m, 2H),  
15 0.80-0.86 (m, 4H), 1.17-1.23 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 3.87 (d, 2H), 7.34 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.59 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 299 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 42:****Стадия 1**

20 **этил 3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклобутан]-2-карбоксилат**



25 К смеси спиро[3.5]нонан-6,8-диона (CAS № [221342-48-9]; 1.00 экв., 2.00 г, 13.1 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (30 мл) добавляли этил 2-хлор-3-оксобутаноат (CAS № [609-15-4]; 1.0 экв., 1.8 мл, 13 ммоль) и триэтиламин (1.2 экв., 2.2 мл,

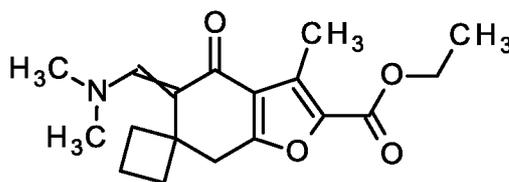
16 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 50 °С в течение трех дней и затем оставляли стоять при комнатной температуре в течение еще трех дней. Значение pH доводили до ~2 с помощью 2 н. водного раствора HCl и затем перемешивание при комнатной температуре продолжали в течение еще двух часов. К смеси добавляли воду, и органический слой отделяли. Органический слой промывали водой, фильтровали через гидрофобный фильтр, концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт подвергали колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (955 мг, 26%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.77-1.94 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 4.28 (q, 2H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 263 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

этил (5E/Z)-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклобутан]-2-карбоксилат

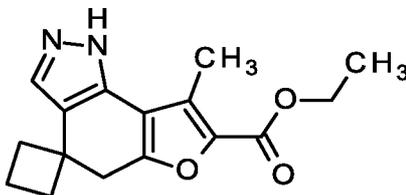


В соответствии с GP A (условия A) этил 3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклобутан]-2-карбоксилат (1.00 экв., 500 мг, 1.91 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с 1-*трет*-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамином (реактив Бредерека, CAS № [5815-08-7]; 1.2 экв., 470 мкл, 2.3 ммоль) в толуоле (5 мл) при 100 °С в течение трех дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное указанное в заголовке сырое соединение использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.23/1.25 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 318 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3**

этил 8'-метил-1',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоксилат



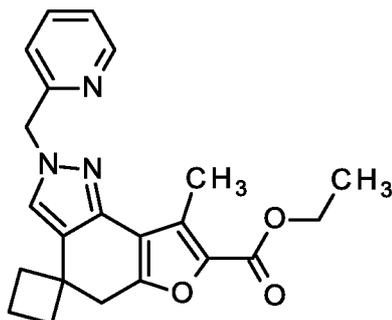
5 В соответствии с GP В сырой этил (5*E/Z*)-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-5*H*-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклобутан]-2-карбоксилат (1.0 экв., 600 мг, 1.9 ммоль) со стадии 2 подвергали реакции с гидразингидратом 1:1 (5.0 экв., 460 мкл, 9.5 ммоль) в этаноле (5 мл) при 70 °С в течение 13 часов с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (134 мг, 25% за две стадии).  
10

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 1.93-2.13 (m, 6H), 3.05 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.79 (s, 1H), 12.54 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 287 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Стадия 4**

этил 8'-метил-2'-[(пиридин-2-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоксилат



В соответствии с GP С (условия А) этил 8'-метил-1',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоксилат (1.00 экв., 130 мг, 454 мкмоль) со стадии 3 подвергали реакции с (пиридин-2-ил)метанолом (1.1 экв., 55 мг, 500 мкмоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 180 мкл, 730 мкмоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 125 мг, 726 мкмоль) в толуоле (7.5 мл) при к.т. в течение двух дней с получением после  
20

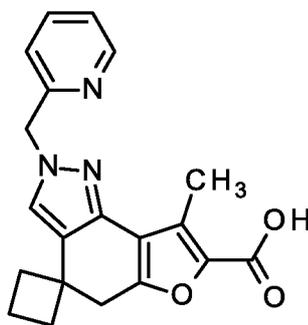
колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (111 мг, 58%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.89-2.13 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.55 (ddd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 5

8'-метил-2'-[(пиридин-2-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота



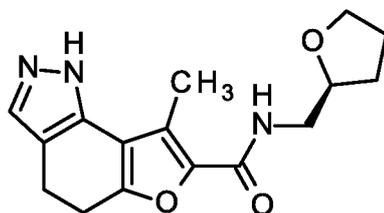
В соответствии с GP D этил 8'-метил-2'-[(пиридин-2-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (1.00 экв., 100 мг, 265 мкмоль) со стадии 4 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 2.0 мл, 4.0 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (4 мл) при 70 °С в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, концентрат подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 3) и образовавшийся осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и EtOAc, и сушили с получением целевой карбоновой кислоты (70 мг, 64%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.91-2.05 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.54 (ddd, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.63 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 350 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 43:**

**8-метил-*N*-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид**



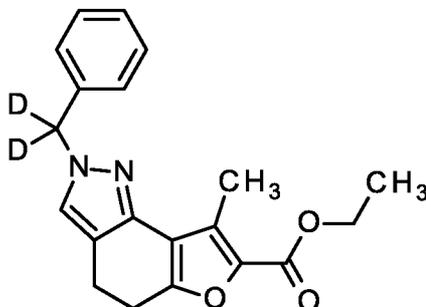
5 К охлаждаемому льдом раствору 1-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамина (CAS № [7175-81-7]; 3.0 экв., 1.3 мл, 12 ммоль) в дихлорметане (20 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли триметилалюминий (CAS № [75-24-1]; 3.0 экв., 2.0 М раствор в толуоле, 6.1 мл, 12 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 5 минут. К этой смеси по каплям добавляли суспензию  
 10 этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилата (коммерчески доступный; 1.00 экв., 1.00 г, 4.06 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение одного часа, после чего ее нагревали до 40 °С и перемешивание при 40 °С продолжали в течение четырех дней. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тартрата  
 15 калия-натрия, фазы разделяли, и водную фазу два раза экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное сырое вещество подвергали колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH) и последующему растиранию с  
 20 ацетонитрилом с получением указанного в заголовке соединения (453 мг, 35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.54-1.62 (m, 1H), 1.73-1.92 (m, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 12.41 (s, 1H).

25 СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.82 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 302 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 44:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-[фенил(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 304 мг, 1.23 ммоль) подвергали реакции с фенил(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)метанолом (CAS № [21175-64-4]; 1.5 экв., 190 мкл, 1.9 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 2.0 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 340 мг, 1.98 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение трех дней с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (364 мг, 83%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H), 7.61 (s, 1H).

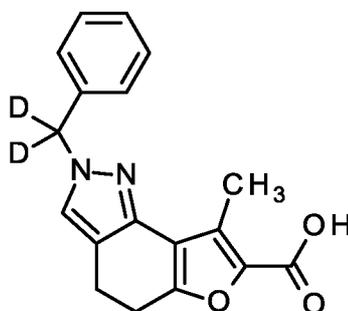
15

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.33 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

8-метил-2-[фенил(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота

20



В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[фенил(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 355 мг, 1.05 ммоль) со стадии 1

подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 7.9 мл, 16 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (14 мл) при 70 °С в течение ночи и в течение двух дней при к.т. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl (pH 3-4), после чего образовался осадок. Осадок выделяли путем  
 5 фильтрования, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (214 мг, 64%).

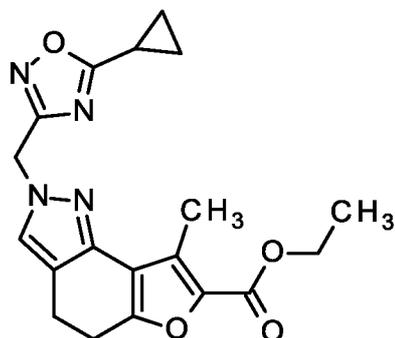
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.46 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 4H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 12.80 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.58$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 311$   
 10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Промежуточное соединение 45:

#### Стадия 1

15 **этил 2-[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



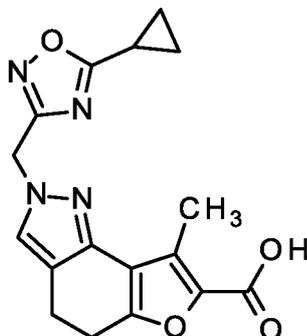
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 300 мг, 1.22 ммоль) подвергали реакции с (5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метанолом (CAS №  
 20 [915920-06-8]; 1.5 экв., 256 мг, 1.83 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 490 мкл, 1.9 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение трех дней с получением после колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (363 мг, 73%).

25  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.06-1.10 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H), 1.29 (t, 3H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.62 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.19$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 369$   
 $[M+H]^+$ .

**Стадия 2**

2-[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-  
 5 2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



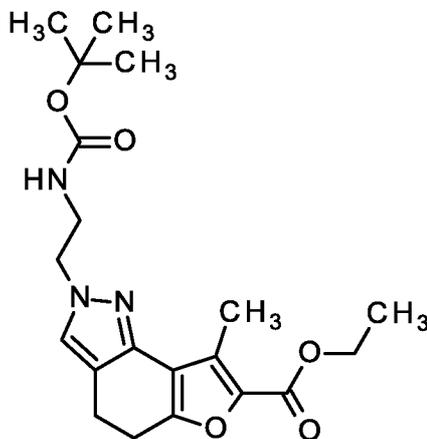
В соответствии с GP D этил 2-[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 354 мг, 961 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 7.2 мл, 14 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (14 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl (pH 3-4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (275 мг, 76%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [м.д.]: 1.06-1.10 (m, 2H), 1.20-1.25 (m, 2H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.82-2.92 (m, 4H), 5.41 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 12.81 (br. s., 1H).

20 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.51$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 341$   
 $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 46:****Стадия 1**

этил 2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]этил}-8-метил-4,5-дигидро-  
2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



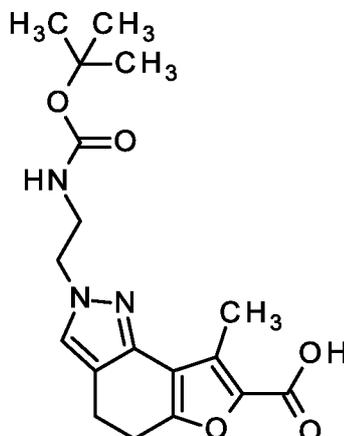
5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 350 мг, 1.42 ммоль) подвергали реакции с *трет*-бутил (2-гидроксиэтил)карбаматом (CAS № [26690-80-2]; 1.50 экв., 344 мг, 2.13 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 570 мкл, 2.3 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 392 мг, 2.27 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) и последующего растирания с ацетонитрилом указанного в заголовке соединения (285 мг, 46%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.36 (s, 9H), 2.81-2.92 (m, 4H), 3.25-3.30 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.27 (q, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.47 (s, 1H).

15

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2****2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]этил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 2-{2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]этил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 280 мг, 719 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 5.4 мл, 11 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (9 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором

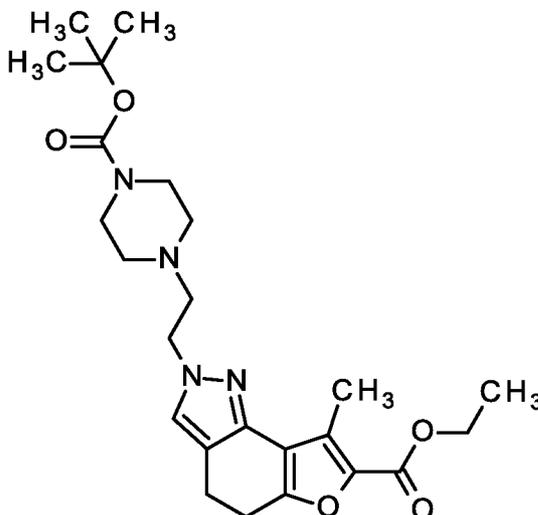
10 HCl (рН 4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты (301 мг, 100%).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.36 (s, 9H), 2.47 (s, 3H), 2.80-2.89 (m, 4H), 3.25-3.30 (m, 2H), 4.08 (t, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.45 (s, 1H), 12.68 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.54 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 362 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 47:****Стадия 1**

этил 2-{2-[4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]этил}-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 350 мг, 1.42 ммоль) подвергали реакции с *tert*-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилатом (CAS № [77279-24-4]; 1.50 экв., 491 мг, 2.13 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 570 мкл, 2.3 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 392 мг, 2.27 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) и последующего растирания с ацетонитрилом указанного в заголовке соединения (567 мг, 83%).

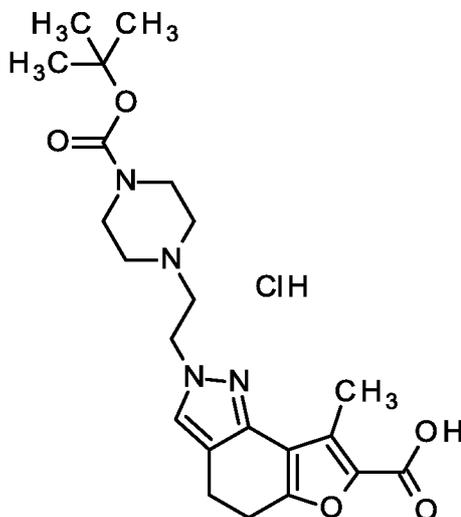
15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.39 (s, 9H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.82-2.92 (m, 4H), 3.27-3.30 (m, 4H), 4.18 (t, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.54 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 459 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Стадия 2**

**2-{2-[4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]этил}-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота - хлороводород (1/1)**



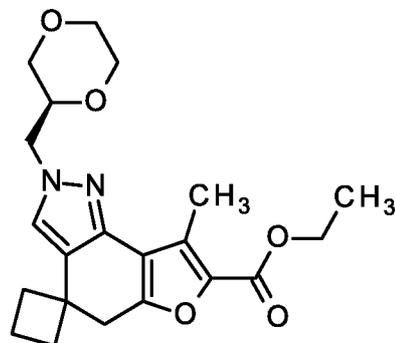
5 В соответствии с GP D этил 2-{2-[4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]этил}-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 560 мг, 1.22 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 9.2 мл, 18 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (18 мл) при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным  
10 раствором HCl (pH 3-4) и разбавляли с помощью EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением целевой карбоновой кислоты в виде HCl-соли (518 мг, 86%).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.41 (s, 9H), 2.84-2.93 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 4H), 3.50-3.57 (m, 4H), 4.01 (br. s., 2H), 4.53 (br. s., 2H), 7.61 (s, 1H), 10.35 (br. s., 1H), 12.85 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.62 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431 [M-Cl]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 48:****Стадия 1**

этил 2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат

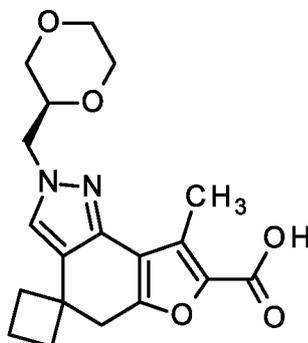


5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-метил-1',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (полученный  
в соответствии со стадией 3 получения Промежуточного соединения 42;  
1.00 экв., 500 мг, 1.75 ммоль) подвергали реакции с [(2S)-1,4-диоксан-2-  
10 ил]метанолом (CAS № [406913-93-7]; 1.10 экв., 227 мг, 1.92 ммоль), три-*n*-  
бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 700 мкл, 2.8 ммоль) и TMAD (CAS  
№ [10465-78-8]; 1.60 экв., 481 мг, 2.79 ммоль) в толуоле (30 мл) при к.т. в  
течение 2 дней с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан /  
этилацетат) указанного в заголовке соединения (291 мг, чистота 86%, 34%).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 2.06-2.13 (m, 6H), 2.49  
(s, 3H), 3.05-3.06 (m, 2H), 3.28 (dd, 1H), 3.46 (dt, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.62-3.65 (m,  
1H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.10-4.12 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 7.76 (s,  
1H).

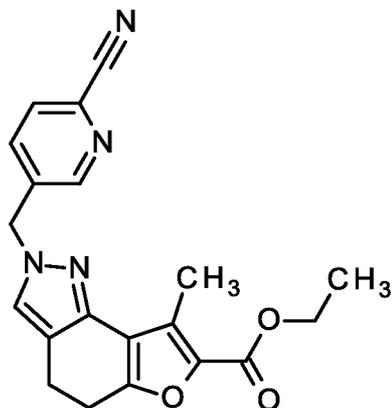
20 СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.26 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 387  
[M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2****2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**

- 5 В соответствии с GP D этил 2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (1.00 экв., 240 мг, 621 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 4.7 мл, 9.3 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (10 мл) при 70 °С в течение 4 часов и при комнатной температуре в
- 10 течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, концентрат подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 3) и образовавшийся осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и EtOAc, и сушили с получением целевой карбоновой кислоты (209 мг, чистота 60%, 56%).
- 15 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.56$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 359$   $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 49:****Стадия 1**

этил 2-[(6-цианопиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



5

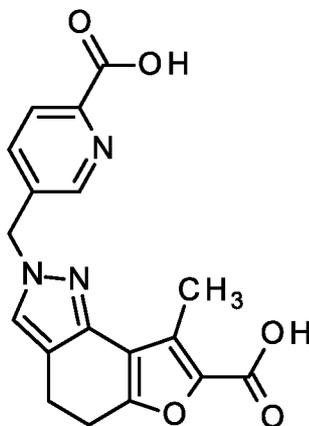
В соответствии с GP С (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 245 мг, 994 мкмоль) подвергали реакции с 5-(гидроксиметил)пиридин-2-карбонитрилом (CAS № [58553-48-3]; 1.50 экв., 200 мг, 1.49 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 400 мкл, 1.6 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 274 мг, 1.59 ммоль) в толуоле (8 мл) при к.т. в течение ночи и при 40 °С в течение одного дня. Добавляли другие порции три-*n*-бутилфосфина (1.0 экв., 250 мкл, 1.0 ммоль) и TMAD (1.0 экв., 170 мг, 1.0 ммоль) и перемешивание при 40 °С продолжали в течение 10 дней с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (72 мг, 18%).

15

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.86-2.94 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.86-8.87 (m, 1H).

20

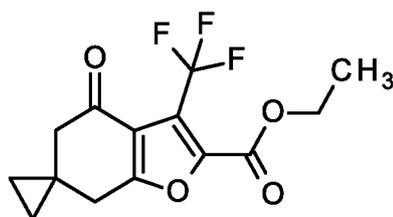
СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.20 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 363 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2****2-[(6-карбоксопиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 2-[(6-цианопиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 72.0 мг, 199 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 1.5 мл, 3.0 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (2 мл) при 70 °С в течение 10 ночи и при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl (рН 3) и концентрировали при пониженном давлении, и полученную сырую дикарбоновую кислоту (268 мг) использовали без дополнительной очистки.

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.18$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 354$   $[M+H]^+$ .

15

**Промежуточное соединение 50:****Стадия 1****этил 4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-5*H*-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-2-карбоксилат**

20

К раствору спиро[2.5]октан-5,7-диона (CAS № [893411-52-4]; 1.00 экв., 67.5 ммоль, 9.33 г) в толуоле (30 мл) добавляли этил 2-хлор-4,4,4-трифтор-3-

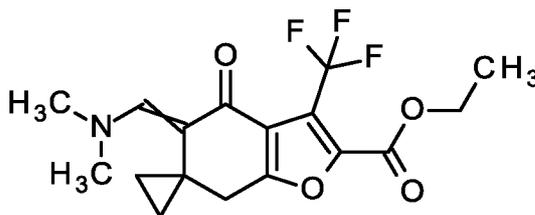
оксобутаноат (см. Промежуточное соединение 35, стадия 1; 2.2 экв, 150 ммоль, 23 мл), и реакционную смесь потом перемешивали при 100 °С в течение 43 часов. Смесь выливали в воду и два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соляным раствором, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (3.2 г, 15%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.48-0.51 (m, 2H), 0.54-0.57 (m, 2H), 1.30 (t, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 4.36 (q, 2H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 303 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

этил (5E/Z)-5-[(диметиламино)метилен]-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-2-карбоксилат

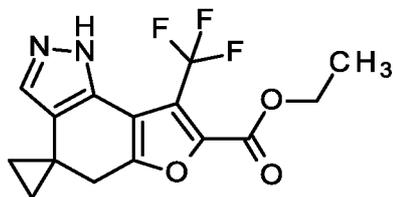


В соответствии с GP A (условия A) этил 4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-2-карбоксилат (1.00 экв., 1.53 г, 5.06 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с 1-трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамином (реактив Бредерека, CAS № [5815-08-7]; 1.2 экв., 1.1 мл, 6.1 ммоль) в толуоле (30 мл) при 100 °С в течение 29 ч. Добавляли другую порцию 1-трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамина (1.5 экв., 1.4 мл, 7.6 ммоль) и перемешивание при 100 °С продолжали в течение еще 19 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное указанное в заголовке сырое соединение использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.23/1.29 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 358 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3**

этил 8'-(трифторметил)-1',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат



5 В соответствии с GP В сырой этил (5E/Z)-5-[(диметиламино)метилен]-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-5H-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклопропан]-2-карбоксилат (1.00 экв., 1.81 г, 5.06 ммоль) со стадии 2 подвергали реакции с дигидрохлоридом гидразина (CAS № [5341-61-7]; 2.0 экв., 1.1 г, 10 ммоль) в смеси этанола (13 мл) и воды (2 мл) при 70 °С в течение 1 часа с получением  
10 после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (192 мг, 11% за две стадии).

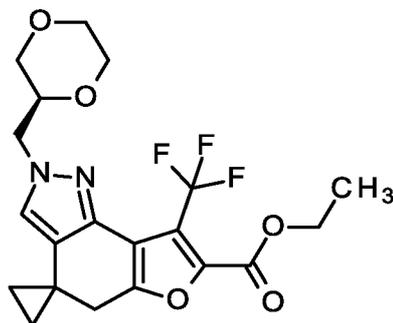
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.83-0.86 (m, 2H), 0.88-0.91 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 2.97 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.42 (s, 1H), 12.62 (s, 1H).

<sup>19</sup>F ЯМР (470 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: -55.0 (s).

15 СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4**

этил 2'--{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат



20 В соответствии с GP С (условия А) этил 8'-(трифторметил)-1',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (1.00 экв., 142 мг, 435 мкмоль) со стадии 3 подвергали реакции с [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (CAS № [406913-93-7]; 1.1 экв., 77 мг, 650 мкмоль), три-*n*-  
25 бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 170 мкл, 700 мкмоль) и TMAD

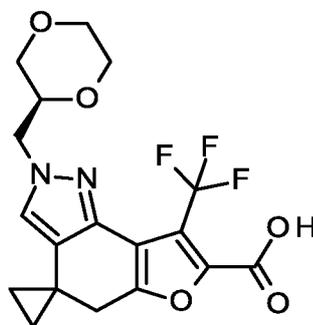
(CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 120 мг, 696 мкмоль) в толуоле (5 мл) при к.т. в течение 5 дней с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / этилацетат) указанного в заголовке соединения (97 мг, 52%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.79-0.91 (m, 4H), 1.31 (t, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.43 (dt, 1H), 3.53 (dt, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.71-3.75 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.10-4.11 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 7.38 (s, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.29 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 427 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 5

10 **2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**



В соответствии с GP D этил 2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (1.0 экв., 97 мг, 230 мкмоль) со стадии 4 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв., 1.7 мл, 3.4 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (4 мл) при 70 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 2) и образовавшийся осадок отфильтровывали. Твердое вещество промывали водой и EtOAc, и сушили с получением первой партии целевой карбоновой кислоты (57 мг, 60%). Объединенные фильтраты и промывочные растворы повторно экстрагировали этилацетатом (два раза), объединенные органические фазы сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением второй партии целевой карбоновой кислоты (34 мг, чистота 87%, 25 33%).

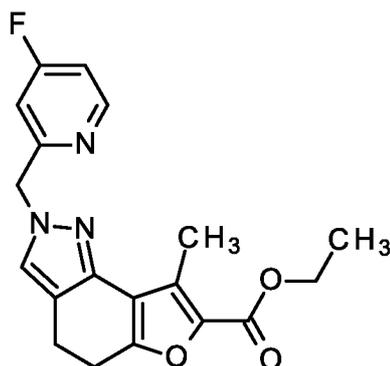
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.79-0.92 (m, 4H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.43 (dt, 1H), 3.53 (dt, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 13.94 (br. s., 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.55$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 399$   $[M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 51:**

5 **Стадия 1**

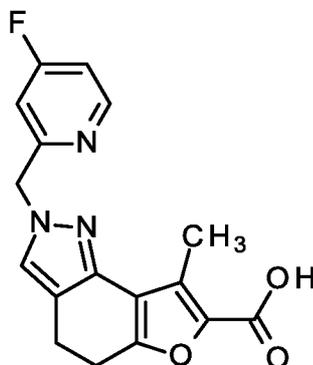
**этил 2-[(4-фторпиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



10 Этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.0 экв, 100 мг, 406 мкмоль), 2-(хлорметил)-4-фторпиридин (1.5 экв, 88.7 мг, 609 мкмоль) и карбонат цезия (CAS № [534-17-8], 3.0 экв, 397 мг, 1.22 ммоль) добавляли к ДМФА (3.0 мл) и перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере азота. Снова добавляли 2,2-(хлорметил)-4-фторпиридин (1.5 экв, 88.7 мг, 609 мкмоль) и карбонат цезия (CAS № [534-17-8], 15 3.0 экв, 397 мг, 1.22 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат упаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , гексан / этилацетат) с получением продукта (53.1 мг, выход 37%).

20  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.27 – 1.31 (m, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.85 - 2.94 (m, 4 H) 4.23 - 4.29 (m, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 7.19 – 7.22 (m, 1H) 7.65 (s, 1 H) 7.71 (td, 1 H) 8.55 (d, 1 H)

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.22$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 356$   $[M+H]^+$

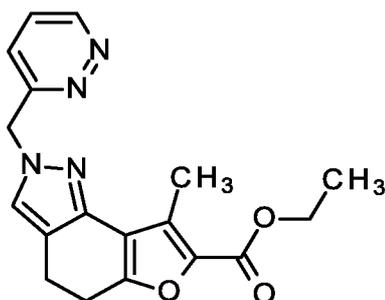
**Стадия 2****2-[(4-фторпиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 2-[(4-фторпиридин-2-ил)метил]-8-метил-4,5-  
дигидро-2Н-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 53.0 мг, 149 мкмоль) со  
стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв,  
370 мкл, 750 мкмоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (2.0 мл) при 70 °С в течение  
ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной  
10 кислоты полученную в результате смесь упаривали. К остатку добавляли ДХМ  
(20 мл) и *i*-PrOH (1 мл) и перемешивали при к.т. ДХМ фазу декантировали и  
упаривали. Затем добавляли ТГФ (20 мл) и выполняли совместное упаривание.  
Сырое соединение (75 мг) использовали в последующей реакции без  
дополнительных стадий очистки.

15 ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.52$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 328 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 52:****Стадия 1**

20 **этил 8-метил-2-[(пиридазин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат**



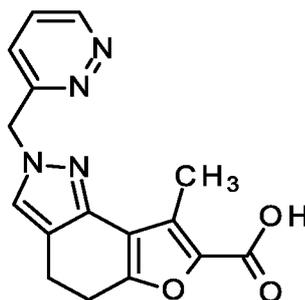
Раствор этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилата (коммерчески доступный; 1.0 экв, 180 мг, 731 мкмоль) и хлорида 3-(хлорметил)пиридазина (CAS № [27349-66-2], 1.5 экв, 180 мг, 1096 мкмоль) в ДМФА (24.0 мл) в атмосфере азота обрабатывали карбонатом цезия (CAS № [534-17-8], 20.0 экв., 4.76 г, 14.6 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 5  
ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом, и смесь упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / этилацетат) с получением продукта (87 мг, выход 35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.27 – 1.31 (m, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.85  
10 - 2.95 (m, 4 H) 4.21 - 4.30 (m, 2 H) 5.63 (s, 2 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.67 – 7.71 (m, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 9.13 - 9.22 (m, 1 H)

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 339 [M+H]<sup>+</sup>

### Стадия 2

8-метил-2-[(пиридазин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-  
15 7-карбоновая кислота

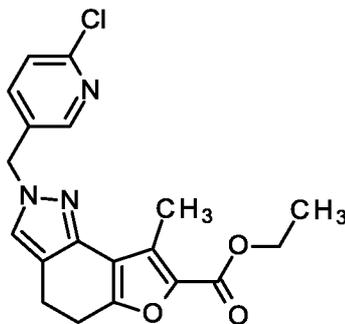


В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(пиридазин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 87.0 мг, 257 мкмоль) со  
20 стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв, 640 мкл, 1.3 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (5.0 мл) при 70 °C в течение  
ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали. К остатку добавляли ДХМ  
(50 мл) и i-PrOH (4 x 5 мл) и перемешивали 30 мин при к.т. До тех пор, пока не  
25 выпадет осадок, добавляли гексан, отфильтровывали, промывали смесью гексан / ДХМ (1:1) и упаривали. К остатку добавляли ДХМ и соляной раствор (2 мл) и  
перемешивали. Фазы разделяли, и ДХМ фазу упаривали с получением продукта (35.0 мг, выход 44%).

ЖХ-МС (Метод 2): R<sub>t</sub> = 0.72 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 311 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 53:****Стадия 1**

5 **этил 2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат**

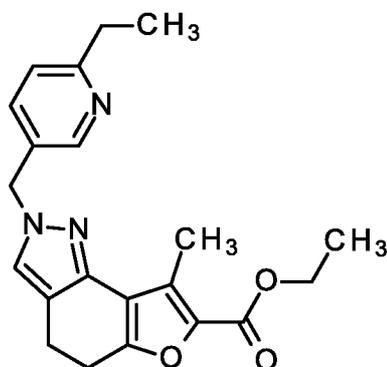


В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 250 мг, 1.05 ммоль)  
подвергали реакции с (6-хлорпиридин-3-ил)метанолом (1.5 экв., 218 мг,  
10 1.52 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 0.4 мл,  
1.6 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-81-3]; 1.6 экв., 279 мг, 1.6 ммоль) в толуоле  
(5.8 мл) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и  
экстрагировали водой. Водную фазу два раза экстрагировали с помощью ДХМ.  
Объединенные органические слои (ДХМ и толуольную фазы) сушили путем  
15 фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали с  
получением сырого вещества. Его затем очищали с помощью колоночной  
хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) с получением указанного в заголовке  
соединения (140 мг, выход 36%).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.28 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 372 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

**этил 2-[(6-этилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

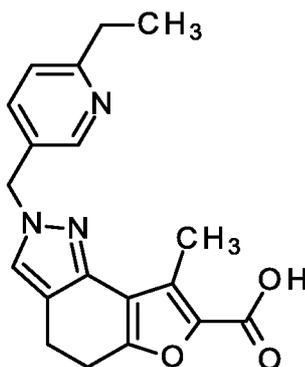


5           Этил       2-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 350 мг, 941 мкмоль) со стадии 1 растворяли в диоксане (22 мл) и продували азотом. Сначала добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (76.8 мг, 94.1 мкмоль; CAS-RN:[72287-26-4]) и затем по каплям добавляли диэтилцинк в гексане (CAS №  
10 [557-20-0], 4.5 экв, 4.2 мл, 1.0 М, 4.2 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C. К реакционной смеси добавляли воду и ДХМ. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ и, затем, этилацетатом. Органические слои сушили путем  
15 фильтрования через гидрофобный фильтр и упаривали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (187 мг, выход 55%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.26$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 366 [M+H]^+$ .

**Стадия 3**

20 **2-[(6-этилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



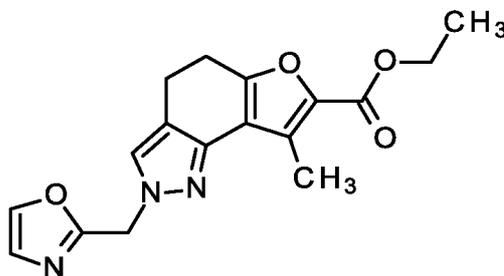
В соответствии с GP D этил 2-[(6-этилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 94.0 мг, 257 мкмоль) со стадии 2 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв, 640 мкл, 1.3 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (3.0 мл) при 70 °С в течение 5 ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали. К остатку добавляли ДХМ (30 мл), воду (20 мл) и *i*-PrOH (2 мл). Водную фазу экстрагировали смесью ДХМ/*i*-PrOH (9:1). Объединенную органическую фазу сушили путем 10 фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали с получением продукта (55 мг, выход 63%) в виде сырого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.56$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 338 [M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение 54:

#### 15 Стадия 1

**этил 8-метил-2-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



Этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 100 мг, 406 мкмоль) подвергали реакции с (1,3-оксазол-2-ил)метанолом (CAS № [14774-37-9], 1.5 экв., 60.4 мг, 609 мкмоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 160 мкл, 650 мкмоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидином (CAS № [10465-81-3]; 1.6 экв., 112 мг, 650 мкмоль) в толуоле (3.0 мл) при к.т. в течение ночи. 25 Добавляли такие же количества реагентов, и смесь перемешивали снова при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали водой. Водную фазу повторно экстрагировали с помощью ДХМ. Органические слои объединяли и сушили путем фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали с получением сырого вещества. Его затем очищали с

помощью колоночной хроматографии (NH, SiO<sub>2</sub>, гексан/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 328 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Стадия 2**

**8-метил-2-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



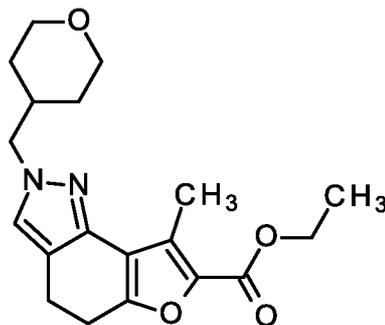
В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-4,5-  
10 дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 60 мг, 183 мкмоль) со  
стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М;  
15 экв, 1.4 мл, 2.7 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (1.3 мл) при 70 °С в  
течение ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором  
15 хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали.  
Полученное в результате сырое вещество использовали в последующей реакции  
без дополнительных стадий очистки (90 мг).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.47 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 300 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 55:**

20 **Стадия 1**

**этил 8-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

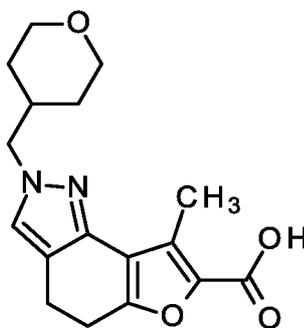


Этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 1.00 экв., 100 мг, 406 мкмоль) подвергали реакции с (оксан-4-ил)метанолом (CAS № [14774-37-9], 1.5 экв., 70.8 мг, 609 мкмоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 160 мкл, 650 мкмоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидином (CAS № [10465-81-3]; 1.6 экв., 112 мг, 650 мкмоль) в толуоле (3.0 мл) при к.т. в течение ночи. Добавляли такие же количества реагентов, и смесь перемешивали снова при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили путем фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали с получением сырого вещества. Его затем очищали с помощью колоночной хроматографии (NH, SiO<sub>2</sub>, гексан / ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (314 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 345 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

**8-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

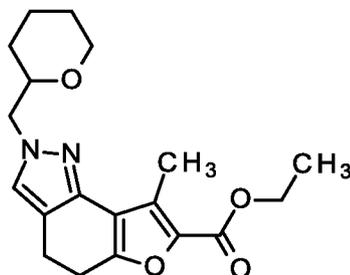


В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 210 мг, 610 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 15 экв, 4.6 мл, 9.1 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (4.3 мл) при 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали, и сырое вещество использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки (350 мг).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.53 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 317 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 56:****Стадия 1**

этил 8-метил-2-{{(2R и 2S)-оксан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (Рацемат)



5

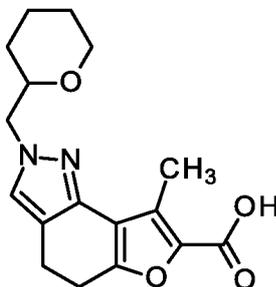
В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 100 мг, 406 мкмоль) и [(2R и 2S)-оксан-2-ил]метанол (рацемат, 70.8 мг, 609 мкмоль, CAS-RN:[100-72-1]) суспендировали в толуоле (3 мл) вместе с TMAD (112 мг, 650 мкмоль, CAS № [10465-78-8]). Осторожно добавляли три-*n*-бутилфосфин (160 мкл, 650 мкмоль, CAS № [998-40-3]), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при к.т. Затем добавляли дополнительные количества TMAD (112 мг, 650 мкмоль) и три-*n*-бутилфосфина (160 мкл, 650 мкмоль) и перемешивание продолжали в течение 18 часов при к.т. и в течение 4 ч при 45°C. После дополнительного добавления три-*n*-бутилфосфина (160 мкл, 650 мкмоль) перемешивание продолжали в течение 3 дней при к.т. После фильтрования к фильтрату добавляли воду, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. После упаривания органического слоя сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (SNAP KP-NH – 28 г), элюируя смесями гексан-дихлорметан, от 1 : 0 до 3 : 2, с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 72%).

20

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.33$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 345$  [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия 2**

8-метил-2-{[(2R и 2S)-оксан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота (Рацемат)

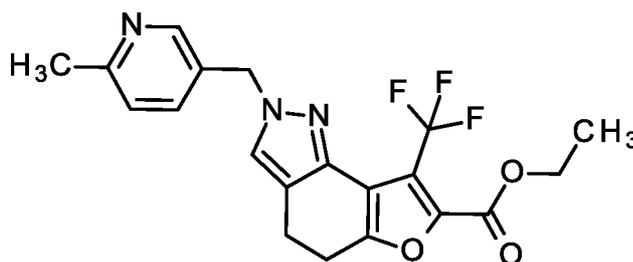


5 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-{[(2R и 2S)-оксан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (рацемат, 100 мг, 290 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (15 экв, 2.2 мл, 2.0 М, 4.4 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (4.1 мл) при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl (pH 4) и  
10 концентрировали в вакууме. Полученный в результате сырой продукт (140 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.59$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 317 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 57:****Стадия 1**

15 этил 2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



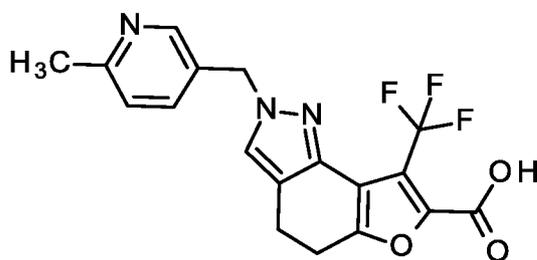
20 В соответствии с GP C (условия А) этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 325 мг, 1.08 ммоль) со стадии 4 получения Промежуточного соединения 35 подвергали реакции с (6-метилпиридин-3-ил)метанолом (CAS № [34107-46-5], 1.7 экв., 227 мг, 1.84 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 430 мкл, 1.7 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 298 мг, 1.73 ммоль) в толуоле

(10 мл) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали водой. Водную фазу повторно экстрагировали с помощью ДХМ. Органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением сырого вещества. Сырое вещество затем  
 5 очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{NH}_4$ ,  $\text{SiO}_2$ , гексан / ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта (460.5 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.24$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 406$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 2

10 **2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



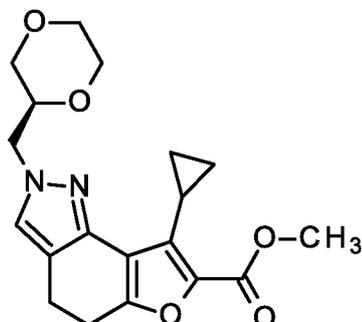
В соответствии с GP D этил 2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 460  
 15 мг, 1.13 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв, 2.8 мл, 5.7 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (9.2 мл) при 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали. К  
 20 сырому веществу добавляли ДХМ (75 мл) и *i*-PrOH (2 x 0.5 мл), и смесь перемешивали при к.т. ДХМ фазу декантировали и остающееся твердое вещество растворяли в ДХМ (75 мл) и *i*-PrOH (5 мл), перемешивали при к.т., и полученную в результате ДХМ фазу декантировали и раствор упаривали с получением продукта в виде твердого вещества (226 мг, выход 53%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.56$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 378$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25

**Промежуточное соединение 58:****Стадия 1**

**метил 8-циклопропил-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



5

В соответствии с GP C (условия А) метил 8-циклопропил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 250 мг, 968 мкмоль) со стадии 4 получения Промежуточного соединения 36 подвергали реакции с [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (CAS № [406913-93-7], 1.5 экв., 172 мг, 1.45 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 380 мкл, 1.5 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 267 мг, 1.55 ммоль) в толуоле (5.5 мл) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали водой. Объединенную водную фазу повторно экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг).

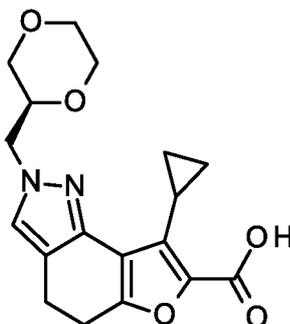
15

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 359 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

**8-циклопропил-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

20



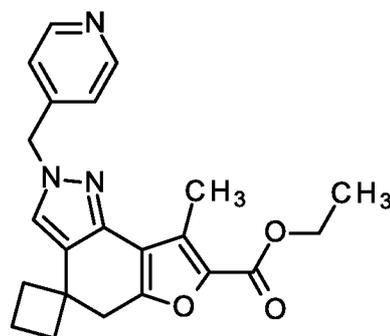
В соответствии с GP D метил 8-циклопропил-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 350 мг, 977 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв, 2.4 мл, 4.9 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (5.0 мл) при 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (40 мл) и *i*-PrOH (1 мл), и перемешивали 30 мин при к.т. Органическую фазу отделяли и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (400 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.51$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 345 [M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение 59:

#### Стадия 1

этил 8'-метил-2'-[(пиридин-4-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат



В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (190 мг, 664 мкмоль, Промежуточное соединение 42 (стадия 3)) и пиридин-4-ил)метанол (109 мг, 995 мкмоль, CAS-RN:[586-95-8]) суспендировали в толуоле (3.8 мл) вместе с TMAD (183 мг, 1.06 ммоль; CAS № [10465-78-8]). Осторожно добавляли три-*n*-бутилфосфин (260 мкл, 1.1 ммоль, CAS № [998-40-3]), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при к.т. К реакционной смеси добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 3 мл ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент D). Фракции,

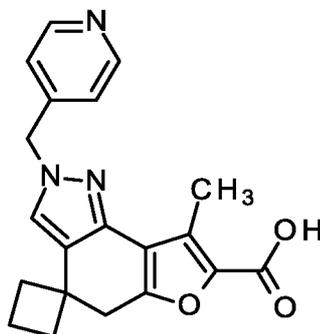
содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 18.0 мг (выход 6%, чистота 79%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.01-2.15 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.01-3.15 (m, 2H), 4.26 (q, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.52-8.55 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

**8'-метил-2'-[(пиридин-4-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**

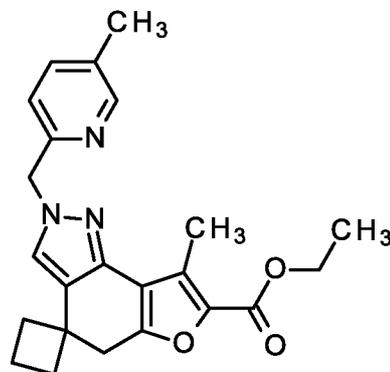


В соответствии с GP D этил 8'-метил-2'-[(пиридин-4-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (18.0 мг, чистота 79%, 37.7 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2190 мкл, 2.0 М, 380 мкмоль) в ТГФ (430 мкл) при к.т. в течение ночи. После перемешивания в течение еще 2 ч при 30°C, реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 2) и концентрировали в вакууме и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (12 мг, выход 91%).

ЖХ-МС (Метод 2): R<sub>t</sub> = 0.77 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 350 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 60:****Стадия 1**

этил 8'-метил-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат



5

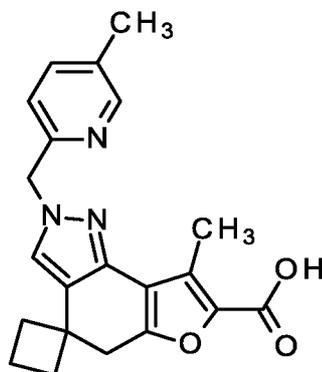
В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-метил-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (190 мг, 664  
мкмоль, Промежуточное соединение 42 (стадия 3)) и (5-метилпиридин-2-  
ил)метанол (123 мг, 995 мкмоль, CAS-RN:[22940-71-2]) суспендировали в  
10 толуоле (3.8 мл) вместе с TMAD (183 мг, 1.06 ммоль; CAS № [10465-78-8]).  
Осторожно добавляли три-*n*-бутилфосфин (260 мкл, 1.1 ммоль, CAS № [998-40-  
3]), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при к.т. К  
реакционной смеси добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Остаток  
разбавляли 3 мл ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ  
15 (Метод А, градиент Е). Фракции, содержащие продукт, объединяли и  
концентрировали в вакууме с получением 49.5 мг (выход 16%, чистота 85%)  
указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.99-2.14 (m, 6H), 2.27  
(s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.56-7.62  
20 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.36-8.40 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.37 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 392 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

**8'-метил-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**



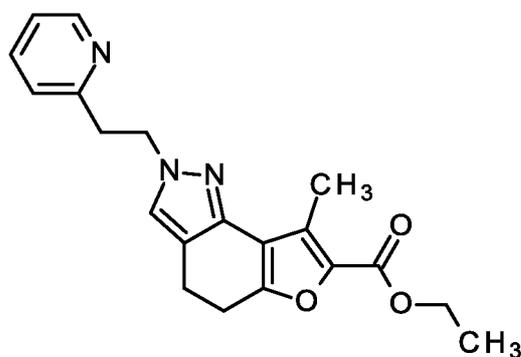
5 В соответствии с GP D этил 8'-метил-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (49.5 мг,  
чистота 85%, 107 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором  
гидроксида лития (540 мкл, 2.0 М, 1.1 ммоль) в ТГФ (1.2 мл) при к.т. в течение  
ночи. После перемешивания в течение еще 2 ч при 30°C, реакционную смесь  
10 подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 2) и концентрировали в вакууме и  
использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (35 мг, выход  
90%).

ЖХ-МС (Метод 2):  $R_t = 1.03$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 364 [M+H]^+$ .

15 **Промежуточное соединение 61:**

**Стадия 1**

**этил 8-метил-2-[2-(пиридин-2-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат**



20 В соответствии с GP C (условия B) к смеси карбоната цезия (1.59 г, 4.87  
ммоль; CAS-RN:[534-17-8]) в *N,N*-диметилформамиде (6.0 мл) добавляли этил 8-

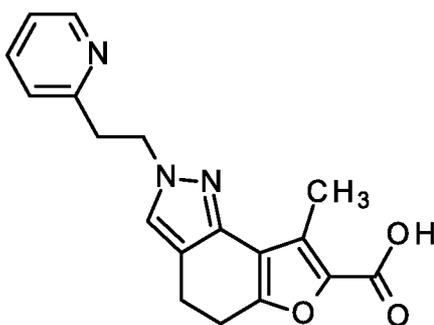
метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 400 мг, 1.62 ммоль) и 2-(пиридин-2-ил)этил метансульфонат (981 мг, 4.87 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. К смеси добавляли дополнительное количество 2-(пиридин-2-ил)этил метансульфоната (981 мг, 4.87 ммоль) и затем перемешивали при 60°C в течение еще 8 ч. К смеси добавляли воду и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ [Прибор: ACSWH-GX-C; Колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75\*30 мм\*3 мкм; Элюент А: вода (0.225% муравьиной кислоты в воде), Элюент В: ацетонитрил; Градиент: 0-10 мин 10-40% В; Поток: 25 мл/мин; Температура: к.т.; Детектор: УФ 220/254 нм] с последующей лиофилизацией с получением 250 мг (выход 41%, чистота 94%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 2.78-2.84 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.45 (t, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.69 (td, 1H), 8.52 (d, 1H) (сигнал метила перекрывается с сигналом ДМСО).

ЖХ-МС (Метод В): R<sub>t</sub> = 0.68 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

8-метил-2-[2-(пиридин-2-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[2-(пиридин-2-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (150 мг, 427 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (4.3 мл, 1.0 М, 4.3 ммоль) в ТГФ (750 мкл) при к.т. в течение ночи. После перемешивания в течение еще 2 ч при 30°C, реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 2) и концентрировали в вакууме, и полученный в результате осадок

отфильтровывали с получением 123 мг (выход 88%, чистота 99%) указанного в заголовке соединения.

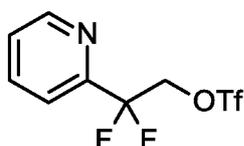
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.33 (s, 3H), 2.75-2.93 (m, 4H), 3.50 (br t, 2H), 4.57 (t, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.81 (br d, 2H), 8.36 (br t, 1H), 8.78 (dd, 1H), 12.76 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.55$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 324$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Промежуточное соединение 62:

#### Стадия 1

10 **2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этил трифторметансульфонат**

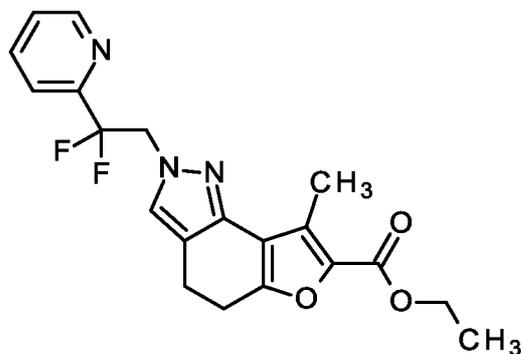


15 К раствору 2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этан-1-ола (300 мг, 1.89 ммоль; CAS-RN:[267875-65-0]) в ацетонитриле (5.0 мл) добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (380 мкл, 2.3 ммоль; CAS-RN:[358-23-6]) и пиридин (240 мкл, 3.0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 540 мг (сырого) указанного в заголовке соединения.

20 ЖХ-МС (Метод С):  $R_t = 0.85$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 292$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 2

**этил 2-[2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



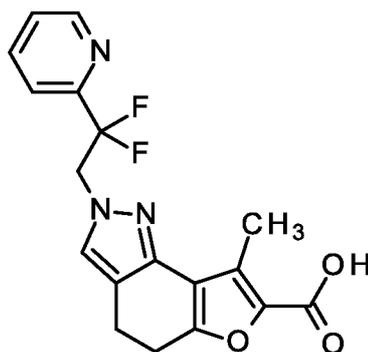
В соответствии с GP C (условия B) к перемешиваемому раствору этил 8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилата (коммерчески доступный; 300 мг, 1.22 ммоль) и 2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этил трифторметансульфоната (532 мг, 1.83 ммоль, Промежуточное соединение 62 (стадия 1)) в ацетонитриле (5.0 мл) добавляли карбонат калия (337 мг, 2.44 ммоль) при 25 °С. Смесь перемешивали при 50°С в течение 12 ч. К смеси добавляли воду и затем водный слой экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, элюирование смесью петролейный эфир-этилацетат, от 1 : 0 до 2: 1) с получением 255 мг (выход 50%, чистота 93%) указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.80-2.94 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 5.02 (t, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.98 (td, 1H), 8.74 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод B): R<sub>t</sub> = 0.85 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 388 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 3

20 **2-[2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



В соответствии с GP D этил 2-[2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (150 мг, 387 мкмоль) со стадии 2 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (3.9 мл, 1.0 М, 3.9 ммоль) в ТГФ (680 мкл) при к.т. в течение ночи. После перемешивания в течение еще 4 ч при 50°С, реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 2) и полученный в результате осадок отфильтровывали с

получением 116 мг (выход 80%, чистота 96%) указанного в заголовке соединения.

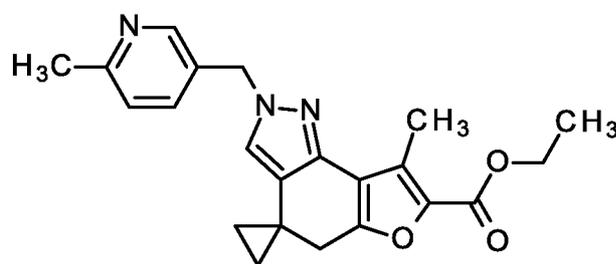
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.37 (s, 3H), 2.79-2.92 (m, 4H), 5.01 (t, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.98 (td, 1H), 8.74 (d, 1H),  
5 12.21-13.27 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.59 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 360 [M+H]<sup>+</sup>.

### Промежуточное соединение 63:

#### Стадия 1

10 этил 8'-метил-2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат

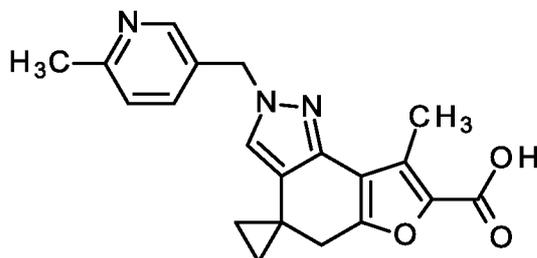


В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-метил-1',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (1.00 экв.,  
15 150 мг, 551 мкмоль) со стадии 3 получения Промежуточного соединения 41  
подвергали реакции с (6-метилпиридин-3-ил)метанолом (CAS № [34107-46-5],  
1.5 экв., 102 мг, 826 мкмоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв.,  
220 мкл, 880 мкмоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 152 мг,  
530 мкмоль) в толуоле (3.1 мл) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь  
20 фильтровали и экстрагировали водой. Водную фазу экстрагировали с помощью  
ДХМ. Объединенные органические слои сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с  
помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) с получением  
указанного в заголовке соединения (309 мг).

25 ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.24 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

**8'-метил-2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**

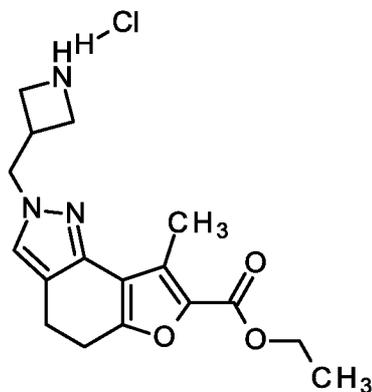


5 В соответствии с GP D этил 8'-метил-2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (1.0 экв, 308  
мг, 816 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида  
лития (2 М; 5 экв, 2.0 мл, 4.1 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (11.0 мл) при  
10 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором  
хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали при  
пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (50 мл) и i-PrOH (5x 1 мл) и  
перемешивали при к.т. ДХМ фазу декантировали и упаривали с получением  
указанного в заголовке соединения (306 мг), которое непосредственно  
использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

15 ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.56$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 350 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 64:**

**этил 2-[(азетидин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат - хлороводород (1/1)**



20

Раствор этил 2-{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]метил}-8-метил-  
4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилата (4.00 г, 9.63 ммоль,

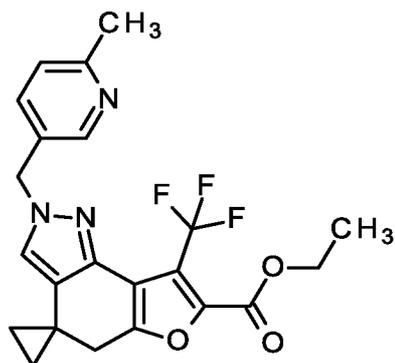
Промежуточное соединение 32 (стадия 1)) в 4 М растворе HCl в диоксане (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали с целью собрать твердое вещество. Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 3.40 г (выход 100%) указанного в заголовке соединения в виде  
 5 светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.17 (t, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.81-2.95 (m, 4H), 3.13-3.23 (m, 1H), 3.76-3.87 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.35 (d, 2H), 7.55 (s, 1H).

10 **Промежуточное соединение 65:**

**Стадия 1**

**этил 2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат**



15 В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (150 мг, чистота 68%, 313 мкмоль, Промежуточное соединение 50 (стадия 3)) и (6-метилпиридин-3-ил)метанол ((46.2 мг, 375 мкмоль), CAS-RN:[34107-46-5]) суспендировали в толуоле (2.8 мл) вместе с TMAD (86.1 мг, 500 мкмоль; CAS №  
 20 [10465-78-8]). Осторожно добавляли три-*n*-бутилфосфин (120 мкл, 500 мкмоль, CAS № [998-40-3]), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли дополнительные количества TMAD (53.8 мг, 313 мкмоль) и три-*n*-бутилфосфина (75 мкл, 313 мкмоль) и перемешивание продолжали в течение 24  
 25 ч при к.т. К реакционной смеси добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 2 мл ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент D). Фракции, содержащие продукт,

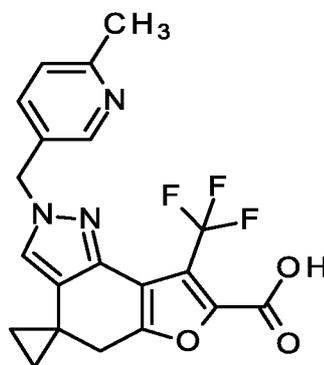
объединяли и концентрировали в вакууме с получением 97.0 мг (выход 60%, чистота 84%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 1.55-1.66 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (dd 1H), 8.38 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.32$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 432$  [M+H] $^+$ .

## Стадия 2

2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-  
10 дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота



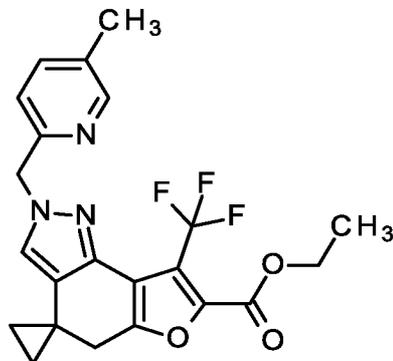
В соответствии с GP D этил 2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (97.0 мг, 225 мкмоль, Промежуточное соединение 65 (стадия 1))  
15 растворяли в тетрагидрофуране (400 мкл) и добавляли водный раствор гидроксида лития (2.2 мл, 1.0 М, 2.2 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После  
нейтрализации водным раствором хлористоводородной кислоты (4 М) перемешивание продолжали в течение 30 минут. Реакционную смесь  
20 концентрировали в вакууме с получением 90.0 мг (выход 81%, чистота 82%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.58-1.68 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.61$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 404$  [M+H] $^+$ .

**Промежуточное соединение 66:****Стадия 1**

этил 2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат

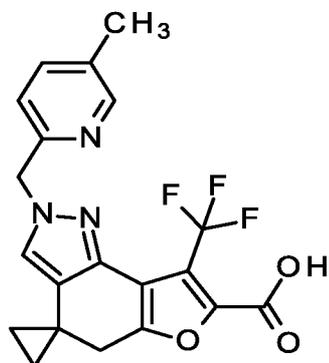


5

В соответствии с GP С (условия А) этил 8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (150 мг, чистота 68%, 313 мкмоль, Промежуточное соединение 50 (стадия 3)) и (5-метилпиридин-2-ил)метанол (46.2 мг, 375 мкмоль, CAS-RN:[22940-71-2]) суспендировали в толуоле (2.8 мл) вместе с TMAD (86.1 мг, 500 мкмоль; CAS № [10465-78-8]). Осторожно добавляли три-*n*-бутилфосфин (120 мкл, 500 мкмоль, CAS № [998-40-3]), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли дополнительные количества TMAD (53.8 мг, 313 мкмоль) и три-*n*-бутилфосфина (75 мкл, 313 мкмоль) и перемешивание продолжали в течение 24 ч при к.т. К реакционной смеси добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 2 мл ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент Е). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 63.9 мг (выход 36%, чистота 75%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.87-0.93 (m, 4H), 1.30 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.98 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 8.35-8.37 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 432 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2****2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GР D этил 2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (63.9 мг, 148 мкмоль, Промежуточное соединение 66 (стадия 1)) растворяли в тетрагидрофуране (260 мкл) и добавляли водный раствор гидроксида лития (1.5 мл, 1.0 М, 1.5 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После

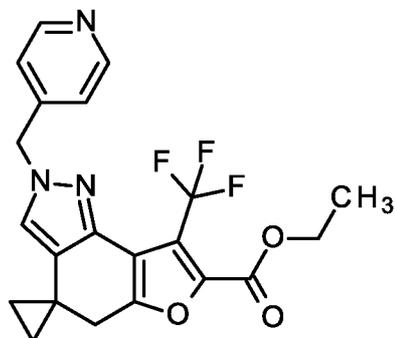
10 нейтрализации водным раствором хлористоводородной кислоты (4 М) перемешивание продолжали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 55.0 мг (выход 86%, чистота 93%) указанного в заголовке соединения.

15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.82-0.86 (m, 2H), 0.90-0.95 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.88 (br d, 1H), 8.52 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.66$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 404$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 67:****Стадия 1**

этил 2'-[(пиридин-4-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат



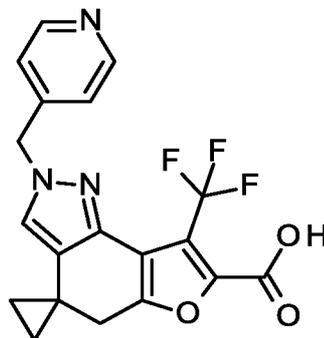
5

В соответствии с GP C (условия A) этил 8'-(трифторметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (95.0 мг,  
291 мкмоль, Промежуточное соединение 50 (стадия 3)) и (пиридин-4-ил)метанол  
(41.3 мг, 379 мкмоль, CAS-RN:[586-95-8]) суспендировали в толуоле (1.5 мл)  
10 вместе с TMAD (80.2 мг, 466 мкмоль; CAS № [10465-78-8]). Осторожно  
добавляли три-*n*-бутилфосфин (120 мкл, 470 мкмоль, CAS № [998-40-3]), и  
реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционной смеси  
добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 2 мл  
ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент  
15 D). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с  
получением 40.0 мг (выход 33%, чистота 99%) указанного в заголовке  
соединения.

20

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.83-0.87 (m, 2H), 0.91-0.95 (m, 2H),  
1.30 (t, 3H), 3.00 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.56 (s, 1H),  
8.50-8.54 (m, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.26$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 418$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2****2'-[(пиридин-4-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 2'-[(пиридин-4-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (40.0 мг, 95.8 мкмоль, Промежуточное соединение 67 (стадия 1)) растворяли в тетрагидрофуране (170 мкл) и добавляли водный раствор гидроксида лития (960 мкл, 1.0 М, 960 мкмоль; CAS-RN:[1310-65-2]). Реакционную смесь

10 перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После нейтрализации водным раствором хлористоводородной кислоты (4 М) полученный в результате осадок отфильтровывали с получением 36.7 мг (выход 96%, чистота 98%) указанного в заголовке соединения.

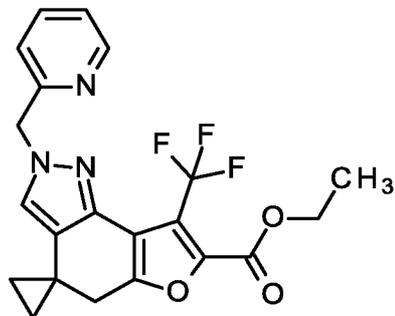
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.82-0.88 (m, 2H), 0.93-0.97 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.70-8.79 (m, 2H), 14.01 (br s, 1H).

15

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.56 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 68:****Стадия 1**

этил 2'-[(пиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат

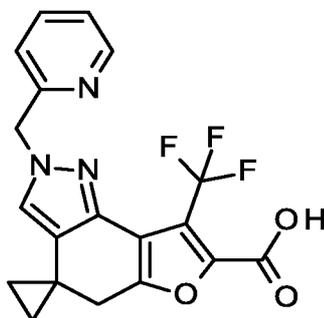


5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-(трифторметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (95.0 мг,  
291 мкмоль, Промежуточное соединение 50 (стадия 3)) и (пиридин-2-ил)метанол  
(41.3 мг, 379 мкмоль, CAS-RN:[586-98-1]) суспендировали в толуоле (1.5 мл)  
10 вместе с TMAD (80.2 мг, 466 мкмоль; CAS № [10465-78-8]). Осторожно  
добавляли три-*n*-бутилфосфин (120 мкл, 470 мкмоль, CAS № [998-40-3]), и  
реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционной смеси  
добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 2 мл  
ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент  
15 D). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с  
получением 47.0 мг (выход 39%, чистота 99%) указанного в заголовке  
соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.82-0.88 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H),  
1.30 (t, 3H), 2.99 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H),  
20 7.55 (s, 1H), 7.77 (td, 1H), 8.50-8.56 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2****2'-[(пиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 2'-[(пиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-  
2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (47.3  
мг, 113 мкмоль, Промежуточное соединение 68 (стадия 1)) растворяли в  
тетрагидрофуране (200 мкл) и добавляли водный раствор гидроксида лития (1.1  
мл, 1.0 М, 1.1 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]). Реакционную смесь перемешивали  
10 при комнатной температуре в течение ночи. После нейтрализации водным  
раствором хлористоводородной кислоты (4 М) полученный в результате осадок  
отфильтровывали с получением 30.4 мг (выход 67%, чистота 97%) указанного в  
заголовке соединения.

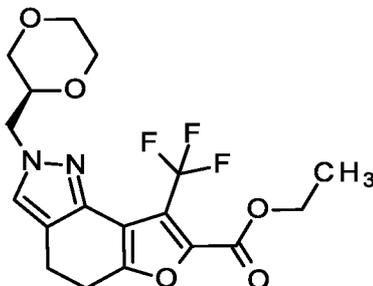
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.81-0.88 (m, 2H), 0.89-0.94 (m, 2H),  
15 2.96 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.80 (td1H),  
8.50-8.57 (m, 1H), 13.93 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.59 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 69:****Стадия 1**

Согласно реакции Мицунобу:

5 **этил 2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



Этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (Промежуточное соединение 35 (стадия 4), 1.00 экв., 1.50 г, 5.00 ммоль) подвергали реакции с [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (1.2 экв., 708 мг, 6.00 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 2.0 мл, 8.0 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 1.38 г, 7.99 ммоль) в толуоле (15 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой при перемешивании. После подкисления 4 н. водн. раствором HCl до pH 2, фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы сушили путем фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и концентрировали. Полученное сырое вещество подвергали колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1.73 г, 82%).

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 2.83 - 2.90 (m, 2H), 2.96 - 3.02 (m, 2H), 3.24 - 3.29 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.50 - 3.57 (m, 1H), 3.61 - 3.64 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.08 - 4.17 (m, 2H), 4.32 - 4.37 (m, 2H), 7.55 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Согласно реакции алкилирования с помощью [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил метансульфоната:**

Этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (Промежуточное соединение 35 (стадия 4), 1.00 экв., 18.3 г, 60.9 ммоль) обрабатывали карбонатом цезия (3 экв., 59.5 г, 182 ммоль) в предварительно

дегазированном диоксане (730 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре. Добавляли [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил метансульфонат (1.8 экв., 21.5 г, 110 ммоль), и полученную в результате реакцию смесь дегазировали аргоном. Смесь нагревали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь снова продували аргоном и нагревали при 100°C в течение еще 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества отфильтровывали и промывали этилацетатом (400 мл). Фильтрат промывали водой, сушили путем фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали при пониженном давлении с получением сырого вещества в виде масла. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан) приводила к получению указанному в заголовке соединению (11.5 г, 47%).

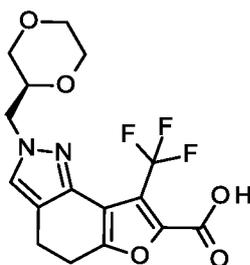
**Согласно реакции алкилирования с помощью [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил трифторметансульфоната:**

8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (Промежуточное соединение 35 (стадия 4), 1.00 экв., 35.3 г, 117 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (400 мл) при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли карбонат цезия (3 экв., 115 г, 353 ммоль) с последующим медленным добавлением раствора [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил трифторметансульфоната (1,8 экв., 55.8 г, 211 ммоль) в ацетонитриле (100 мл). Спустя 20 мин наблюдали небольшое повышение температуры (от 20°C до 29°C). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли этилацетат (500 мл), воду (200 мл) и 6 н. водн. раствор HCl (60 мл) при перемешивании и охлаждении холодной водой. Слои разделяли. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl, насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении при 40°C. Сырое вещество растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 мл) и промывали водой (150 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении при 40°C. К полученному в результате сырому веществу добавляли смесь этанол/гексан (1:1, 100 мл). Смесь кратковременно обрабатывали ультразвуком, наблюдая при этом образование твердых веществ. Твердые вещества собирали путем отсасывания и промывали смесью этанол/гексан (1:1, 20 мл). Собранные твердые вещества снова обрабатывали

смесью этанол/гексан (1:1, 80 мл) и кратковременно обрабатывали ультразвуком и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Твердые вещества собирали путем отсасывания и промывали смесью этанол/гексан (1:1, 20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (21 г, 45%) в виде светло-бежевого твердого вещества. Объединенные фильтраты упаривали при пониженном давлении и полученное в результате масло очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этанол/гексан) с последующим растиранием со смесью этанол/гексан (1:1, 20 мл) с получением дополнительного количества указанного в заголовке соединения (10 г, 21%) в виде белого твердого вещества.

### Стадия 2

#### 2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



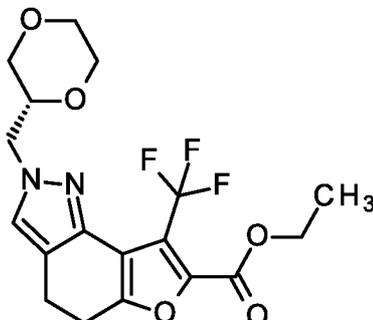
Этил 2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 1.96 г, 4.90 ммоль; Промежуточное соединение 69, стадия 1)) подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 10 экв., 24.0 мл, 49 ммоль) в ТГФ (56 мл) при 70 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали с отсасыванием и сушили с получением целевой карбоновой кислоты (1.80 г, 97%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.82 - 2.89 (m, 2H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 3.22 - 3.29 (m, 1H), 3.44 (td, 1H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 3.62 (br d, 1H), 3.69 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.87 (m, 1H), 4.04 - 4.17 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 13.89 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): R<sub>t</sub> = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 373 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 70:****Стадия 1**

этил 2-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



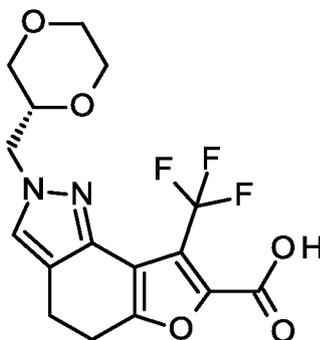
5

В атмосфере аргона этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (300 мг, 999 мкмоль, Промежуточное соединение 35 (стадия 4)) добавляли к суспензии карбоната цезия (977 мг, 3.00 ммоль; CAS-RN:[534-17-8]) в ацетонитриле (2.0 мл). Медленно добавляли [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил трифторметансульфонат (474 мг, чистота 95%, 1.80 ммоль) в ацетонитриле (2.0 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при к.т. К реакционной смеси добавляли этилацетат (50 мл), воду (10 мл) и 6 н. раствор HCl (0.5 мл), и полученные в результате фазы разделяли, и органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида аммония и соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали через безводный фильтр и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (SNAP KP-Sil – 25 г, элюируя смесями гексан-этилацетат, от 1:0 до 3:2) с получением 148 мг (выход 37%, чистота 90%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29-1.33 (m, 3H), 2.84 - 2.88 (m, 2H), 2.97 - 3.02 (m, 2H), 3.24 - 3.29 (m, 1H), 3.41 - 3.47 (m, 1H), 3.50 - 3.56 (m, 1H), 3.61 - 3.64 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.79-3.85 (m, 1H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 4.32 - 4.37 (m, 2H), 7.55 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.22 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 401 [M+H]<sup>+</sup>.

20

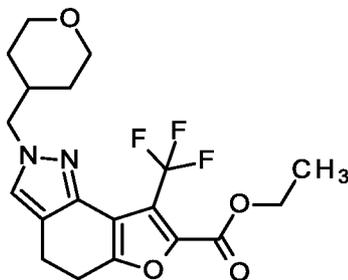
**Стадия 2****2-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

- 5 В соответствии с GP D этил 2-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (148 мг, 370 мкмоль, Промежуточное соединение 70 (стадия 1)) растворяли в смеси тетрагидрофурана (590 мкл) и метанола (590 мкл) и добавляли водный раствор гидроксида лития (370 мкл, 2.0 М, 740 мкмоль; CAS-RN:[1310-65-2]).
- 10 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После нейтрализации водным раствором хлористоводородной кислоты (6 М) до рН 4, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении при 60 °С. Остаток суспендировали в дихлорметане и добавляли соляной раствор, и после перемешивания в течение 30 минут органический слой сушили над безводным
- 15 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (151 мг), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.54$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 373 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 71:****Стадия 1**

этил 2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 200 мг, 666 мкмоль) со стадии 4 получения Промежуточного соединения 35 подвергали реакции с (оксан-4-ил)метанолом (CAS № [14774-37-9], 1.5 экв., 116 мг, 999 мкмоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 260 мкл, 1.1 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 184 мг, 1.07 ммоль) в толуоле (15.0 мл) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали водой. Объединенную водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ, и ДХМ и толуольную фазы объединяли, сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, выход >100%).

10

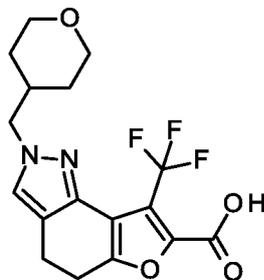
15

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 399 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

20

2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



В соответствии с GP D этил 2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 270 мг, 678 мкмоль) со

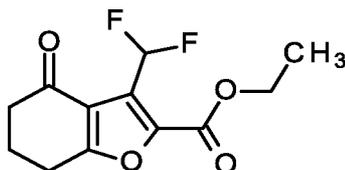
стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв, 1.7 мл, 3.4 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (3.5 мл) при 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (40 мл) и *i*-PrOH (1 мл) и перемешивали в течение 30 мин при к.т. Фазы разделяли и органический слой упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (360 мг) в виде сырого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.58$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 371 [M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение 72:

#### Стадия 1

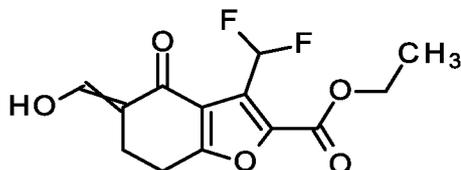
15 **этил 3-(дифторметил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**



К раствору циклогексан-1,3-диона (1.0 экв., 14.0 г, 125 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли этил 2-хлор-4,4-дифтор-3-оксобутаноат (1.2 экв., 30.1 г, 150 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали с получением остатка. Его затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Сырой остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (600-700 меш, петролейный эфир : этилацетат = от 1 : 0 до 4 : 1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5.80 г, выход 18%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.]: 7.40 (t, 1H), 4.36 (q, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.31 (t, 3H).

ЖХ-МС (Метод E):  $R_t = 0.90$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 259 [M+H]^+$ .

**Стадия 2****этил 3-(дифторметил)-5-(гидроксиметилиден)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**

5 К раствору гидрида натрия (CAS № [7646-69-7]; 2.0 экв., 1.8 г, чистота 60%, 44.9 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли раствор этил 3-(дифторметил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (1.0 экв., 5.80 г, 22.5 ммоль) со  
 10 стадии 1 и этилформиата (CAS № [109-94-4]; 3.0 экв., 67 ммоль, 5.4 мл) в толуоле (30 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли этилацетатом и затем гасили смесью этанол/вода (80 мл, об./об. = 1:1) при 0°С. Затем рН смеси доводили до ~6 водн. раствором хлористоводородной кислоты (2.0 М). Затем смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (6.60 г, чистота 73%, выход 75%). Остаток использовали  
 15 непосредственно без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод С):  $R_t = 0.77$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 287.1$   $[M+H]^+$ .

**Стадия 3****20 этил 8-(дифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

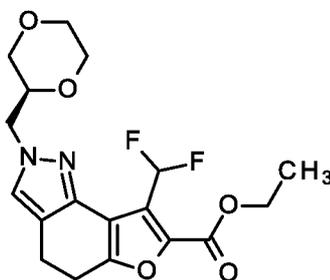
25 К смеси этил 3-(дифторметил)-5-(гидроксиметилиден)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (1.0 экв., 200 мг, 0.70 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли раствор дигидрохлорида гидразина (CAS № [5341-61-7], 1.5 экв., 110 мг, 1.05 ммоль) в воде (0.2 мл) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь добавляли к насыщенному раствору бикарбоната натрия при 0°С и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход 30%).

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 12.56 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 1.32 (t, 3H). ЖХ-МС (Метод С):  $R_t = 0.75$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 283.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

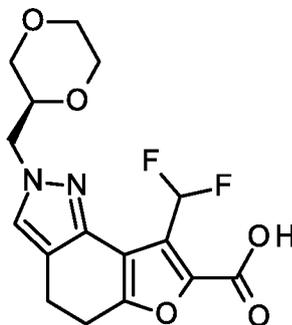
#### Стадия 4

10 **этил 8-(дифторметил)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



15 Этил 8-(дифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 500 мг, 1.77 ммоль) со стадии 3 и карбонат цезия (CAS № [534-17-8], 3.0 экв., 1.73 г, 5.31 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (20 мл). Затем к смеси добавляли [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил метансульфонат (1.8 экв., 626 мг, 3.19 ммоль) и перемешивали в течение 48 ч при 100 °С. После охлаждения смеси до к.т., добавляли этилацетат и воду, и фазы разделяли. Этилацетатную фазу сушили и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (659 мг, выход 97%), которое  
20 непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.15$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 383$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 5****8-(дифторметил)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

5           Этил 8-(дифторметил)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 659 мг, 1.72 ммоль) со стадии 4 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5.0 экв., 4.3 мл, 8.6 ммоль) в ТГФ (13 мл) и этаноле (13 мл) при 70 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и подкисляли 6 н. водным раствором НСl (рН 4), и полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (100 мл) и соляной раствор (1 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. Затем добавляли i-PrOH (0.2 мл), и смесь перемешивали в течение еще 1 ч при к.т. ДХМ фазу фильтровали, твердое вещество перемешивали с ДХМ (40 мл). Объединенную 15 ДХМ фазу упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (462 мг, выход 76%).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.51$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 355 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 73:**

20

**Стадия 1****этил (6±)-3,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**

25           5-метилциклогексан-1,3-дион (CAS № [4341-24-6], 1.0 экв, 10.0 г, 79.3 ммоль) и этил 2-хлор-3-оксобутаноат (CAS № [609-15-4], 1.0 экв, 11 мл, 79

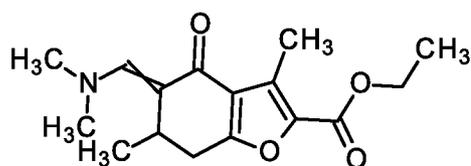
ммоль) растворяли в ДХМ (181 мл) и триэтилаmine (CAS № [121-44-8], 1.2 экв, 13 мл, 95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при 50°C и в течение 48 ч при к.т. Добавляли дополнительные количества этил 2-хлор-3-оксобутаноата (CAS № [609-15-4], 0.5 экв, 5.5 мл, 39.5 ммоль) и триэтиламина (CAS № [121-44-8], 0.6 экв, 6.5 мл, 47.5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Затем добавляли 2 н. HCl, и полученную в результате реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 часов при к.т. (pH 2). К реакционной смеси добавляли воду и полученные в результате фазы разделяли. Органический слой сушили путем фильтрования через гидрофобный фильтр и упаривали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (9.58 г, выход 51%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.06 - 1.11 (m, 3 H) 1.27 - 1.31 (m, 3 H) 2.28 - 2.42 (m, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.60 - 2.68 (m, 1 H) 2.94 - 3.06 (m, 1 H) 4.28 (d, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 237 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2

этил (6±)-5-[(диметиламино)метилен]-3,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат



В соответствии с GP A (условия A) этил (6±)-3,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (1.0 экв, 9.5 г, 40.2 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с 1-трет-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамином (реактив Бредерека, CAS № [5815-08-7]; 1.20 экв., 10.0 мл, 48.0 ммоль) в толуоле (100 мл) при 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное указанное в заголовке сырое соединение (11.7 г) использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.12 мин и 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 292 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3**

**этил (4±)-4,8-диметил-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

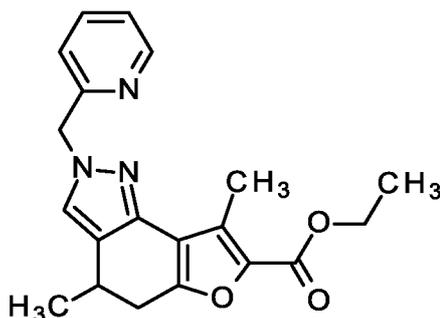


5 В соответствии с GP В этил (6±)-5-[(диметиламино)метилен]-3,6-  
диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (1.0 экв., 11.8 г,  
40.4 ммоль) со стадии 2 подвергали реакции с гидразингидратом 1:1 (CAS №  
[7803-57-8], 5.0 экв., 9.8 мл, 200 ммоль) в этаноле (200 мл) при 70 °С в течение 5  
10 ч. Реакционную смесь затем упаривали при пониженном давлении. К остатку  
добавляли воду и этилацетат. Фазы разделяли, и водную фазу два раза  
экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили путем  
фильтрования через гидрофобный фильтр и упаривали с получением после  
колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / этилацетат) указанного в заголовке  
соединения (2.38 г, выход 23%) в виде твердого вещества.

15 ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 261 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4**

**этил (4±)-4,8-диметил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



20 В соответствии с GP С (условия В) этил (4±)-4,8-диметил-4,5-дигидро-1H-  
фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 500 мг, 1.92 ммоль) со стадии 3  
подвергали реакции с 2-(бромметил)пиридином (1.5 экв., 496 мг, 2.88 ммоль),  
карбонатом калия (CAS № [584-08-7], 15 экв., 3.98 г, 28.8 ммоль) и DMAP (CAS  
№ [1122-58-3], 0.05 экв, 11.7 мг, 96.0 мкмоль) в этилацетате (2.4 мл) при 75 °С в  
25 течение ночи. К реакционной смеси добавляли дополнительные количества 2-

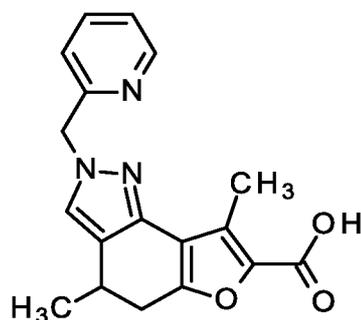
(бромметил)пиридина (1.5 экв., 496 мг, 2.88 ммоль), карбоната калия (CAS № [584-08-7], 15 экв., 3.98 г, 28.8 ммоль) и DMAP (CAS № [1122-58-3], 0.05 экв., 11.7 мг, 96.0 мкмоль), и смесь перемешивали при 75 °С в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом. Этилацетатную фазу экстрагировали водой, отделяли, сушили путем фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / этилацетат) указанного в заголовке соединения (154 мг, выход 23%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.27 - 1.31 (m, 6 H) 2.46 (s, 3 H) 2.54 - 2.61 (m, 1 H) 3.00 - 3.06 (m, 1 H) 3.14 - 3.22 (m, 1 H) 4.23 - 4.29 (m, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 7.07 - 7.09 (m, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.70 - 7.71 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 1H) 8.51 - 8.65 (m, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 352 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 5

(4±)-4,8-диметил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



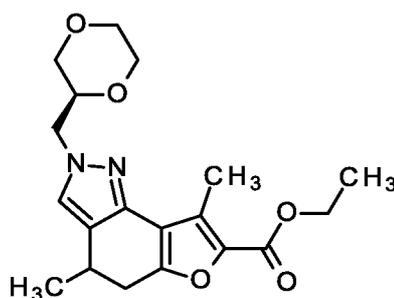
В соответствии с GP D этил (4±)-4,8-диметил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 154 мг, 438 мкмоль) со стадии 4 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв., 1.1 мл, 2.2 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (3.4 мл) при 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (50 мл) и i-PrOH (4 x 5 мл), и смесь перемешивали в течение еще 30 мин при к.т. Затем, до тех пор, пока не выпадет осадок, добавляли гексан. Твердое вещество собирали путем отсасывания и промывали с помощью смеси ДХМ / гексан (1:1) с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, выход 90%) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.55$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 324 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 74:**

**Стадия 1**

5        этил (4±)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,8-диметил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат

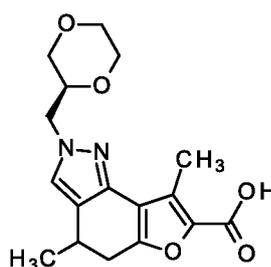


10        В соответствии с GP С (условия А) этил (4±)-4,8-диметил-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 500 мг, 1.92 ммоль) со стадии 3 получения Промежуточного соединения 73 подвергали реакции с [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (CAS № [34107-46-5], 1.5 экв., 340 мг, 2.88 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (1.6 экв., 621 мг, 3.07 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 529 мг, 3.07 ммоль) в толуоле (17 мл) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали водой. Водную фазу два раза  
15        экстрагировали с помощью ДХМ. ДХМ и толуольную фазы сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением сырого вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (NH,  $SiO_2$ , гексан / ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (473 мг), загрязненного соединением *n*- $Bu_3P=O$ .

20        ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.21$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 361 [M+H]^+$ .

**Стадия 2**

(4±)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,8-диметил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



В соответствии с GP D этил (4±)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,8-диметил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 473 мг, 656 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв, 1.6 мл, 3.3 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (5.0 мл) при 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (50 мл) и i-PrOH (12 мл), и перемешивание продолжали при медленном добавлении гексана до тех пор, пока не выпадет осадок. Твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью гексан / ДХМ (1:1). Фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (227 мг) в виде сырого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

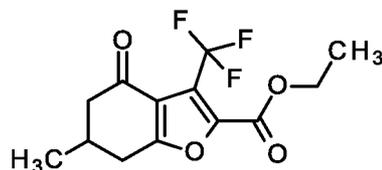
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.52$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 333 [M+H]^+$ .

15

### Промежуточное соединение 75:

#### Стадия 1

этил (6±)-6-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (Рацемат)



20

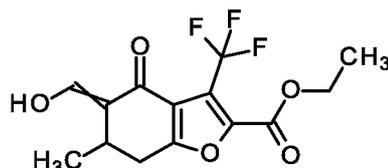
5-метилциклогексан-1,3-дион (коммерчески доступный, CAS № [4341-24-6], 1.0 экв, 12.0 г, 95.3 ммоль) суспендировали в толуоле (4.0 мл), затем добавляли этил 2-хлор-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (CAS № [363-58-6], 1.2 экв, 18 мл, 114 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 часов при 100°C в атмосфере азота до тех пор, пока ТСХ и/или ЖХМС не укажет на полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, ДХМ/Гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4.3 г, выход 16%) в виде твердого вещества.

25

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.09 (d, 3 H) 1.30 (t, 3 H) 2.32 - 2.42 (m, 2 H) 2.51 - 2.55 (m, 1 H) 2.69 - 2.76 (m, 1 H) 3.07 - 3.12 (m, 1 H) 4.33 - 4.39 (m, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.21$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 291$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Стадия 2**  
**этил (6 $\pm$ )-5-(гидроксиметилиден)-6-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (Рацемат)**

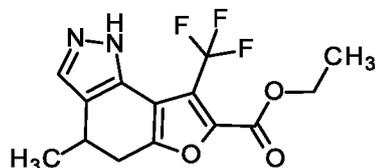


10 В соответствии с GP A (условия B) раствор этилформиата (CAS № [109-94-4]; 6.0 экв., 21 ммоль, 1.7 мл) в толуоле (15 мл) обрабатывали гидридом натрия (CAS № [7646-69-7]; 3.00 экв., 103 ммоль, 413 мг, чистота 60%) при 0 °C. После перемешивания в течение 0.5 ч, к вышеуказанной смеси добавляли раствор этил (6 $\pm$ )-6-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (1.00 экв., 3.45 ммоль, 1.00 г) со стадии 1 в толуоле (5 мл).

15 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 x 2 мл, pH~5). Фазы разделяли, и органическую фазу промывали полунасыщенным соляным раствором (10 мл). Объединенные водные фазы экстрагировали этилацетатом (50 мл).

20 Объединенные органические фазы сушили путем фильтрования через безводную фильтровальную бумагу и концентрировали. Остаток затем растирали с гексаном (25 мл) с получением после сушки указанного в заголовке соединения (1.2 г) в виде сырого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

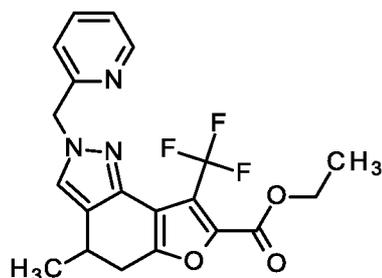
25 ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.65$  мин; МС (ЭРИ - отрицат.):  $m/z = 317$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**Стадия 3****этил (4±)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (Рацемат)**

5 В соответствии с GP В этил (6±)-5-(гидроксиметилиден)-6-метил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (1.0 экв., 1.20 г, 2.04 ммоль, чистота 54%) со стадии 2 в этаноле (8.5 мл) подвергали реакции с дигидрохлоридом гидразина (CAS № [5341-61-7], 2.0 экв., 427 мг, 4.07 ммоль) в воде (2.6 мл) при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до к.т., ее разбавляли ДХМ (150 мл) и перемешивали с 2 н. водн. раствором HCl (10 мл, pH 5). Фазы разделяли, и ДХМ фазу промывали соляным раствором (25 мл). Объединенную водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Объединенную ДХМ фазу сушили путем фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 39%).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.26 - 1.33 (m, 6 H) 2.60 - 2.68 (m, 1 H) 3.07 - 3.13 (m, 1H) 3.17 - 3.20 (m, 1 H) 4.44 (q, 2 H) 7.63 (s, 1 H) 12.68 (br. s, 1 H).

20 ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4****этил (4±)-4-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

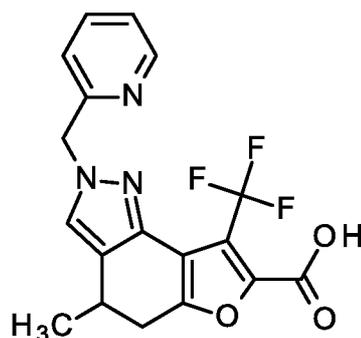
25 В соответствии с GP С (условия В) раствор этил (4±)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилата (1.0 экв.,

250 мг, 796 мкмоль) со стадии 3 получения Промежуточного соединения 75 и 2-(бромметил)пиридина (CAS № [55401-97-3], 1.5 экв., 205 мг, 1.19 ммоль) в этилацетате (11 мл) при к.т. обрабатывали карбонатом калия (CAS № [1122-58-7], 15 экв, 1.65 г, 11.9 ммоль) и *N,N*-диметилпиридин-4-амином (DMAP, CAS № [1122-58-3]; 0.05 экв, 4.86 мг, 39.8 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (179 мг, выход 56%).

10 ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 406 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 5

#### **(4±)-4-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



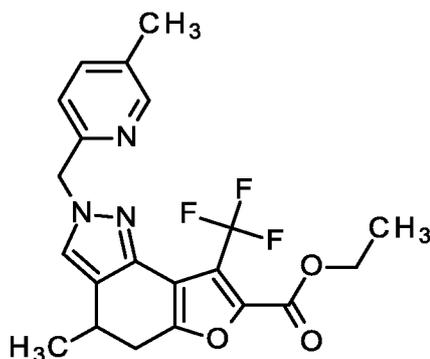
15 В соответствии с GP D этил (4±)-4-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 179 мг, 442 мкмоль) со стадии 4 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв, 1.1 мл, 2.2 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (5.2 мл) при 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 2) 4 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (30 мл), воду (20 мл) и *i*-PrOH (2 мл). Во время разделении слоев образовалось твердое вещество. Твердые вещества собирали путем отсасывания с получением указанного в заголовке соединения (54.0 мг, выход 32%) в виде бежевого твердого вещества.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (d, 3 H) 2.60 - 2.67 (m, 1 H) 3.05 - 3.11 (m, 1 H) 3.17 - 3.23 (m, 1 H) 5.40 (s, 2 H) 7.08 - 7.10 (m, 1 H) 7.29 - 7.33 (m, 1 H) 7.74 (s, 1H) 7.76 - 7.80 (m, 1 H) 8.53 - 8.55 (m, 1 H) 13.73 - 14.10 (br. s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.56 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378 [M+H]<sup>+</sup>.

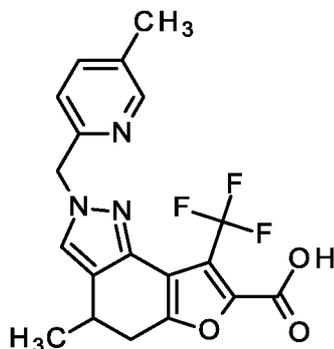
**Промежуточное соединение 76:****Стадия 1**

этил (4±)-4-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-  
 5 4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



В соответствии с GP C (условия А) этил (4±)-4-метил-8-(трифторметил)-  
 4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (150 мг, 477 мкмоль) со  
 стадии 3 получения Промежуточного соединения 75, (5-метилпиридин-2-  
 10 ил)метанол (88.2 мг, 716 мкмоль) и TMAD (131 мг, 764 мкмоль; CAS-RN:[10465-  
 78-8]) добавляли к толуолу (2.7 мл) в атмосфере азота. К перемешиваемой  
 реакционной смеси осторожно добавляли трибутилфосфин (190 мкл, 760  
 мкмоль; CAS-RN:[998-40-3]), и смесь перемешивали в течение 17 ч при к.т.  
 Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали водой. Водный слой  
 15 экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои (толуольную  
 и ДХМ фазы) фильтровали через безводный фильтр и концентрировали в  
 вакууме. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage  
 Isolera™ (SNAP KP-Sil – 10 г, элюируя смесями гексан-этилацетат, от 1:0 до 2:1)  
 с получением указанного в заголовке соединения (236 мг). Вещество  
 20 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.37$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 420$   $[M+H]^+$ .

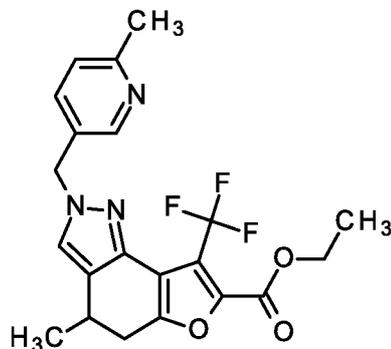
**Стадия 2****(4±)-4-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил (4±)-4-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-  
8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (200 мг,  
477 мкмоль, Промежуточное соединение 76 (стадия 1)) растворяли в смеси  
тетрагидрофурана (5.6 мл) и этанола (5.6 мл) и добавляли водный раствор  
10 гидроксида лития (1.2 мл, 2.0 М, 2.4 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]). Реакционную  
смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. После нейтрализации водным  
раствором хлористоводородной кислоты (4 М) до pH 3, полученную в результате  
смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли этилацетат и воду.  
Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои  
15 сушили путем фильтрования через гидрофобный фильтр и упаривали с  
получением указанного в заголовке соединения (233 мг) в виде сырого вещества,  
которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.61$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 392 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 77:****Стадия 1**

этил (4±)-4-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



5

В соответствии с GP C (условия А) этил (4±)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 150 мг, 477 мкмоль) со стадии 3 получения Промежуточного соединения 75 подвергали реакции с (6-метилпиридин-3-ил)метанолом (1.5 экв., 88,2 мг, 716 мкмоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 190 мкл, 760 мкмоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 131 мг, 764 мкмоль) в толуоле (2.7 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (145 мг, 71%).

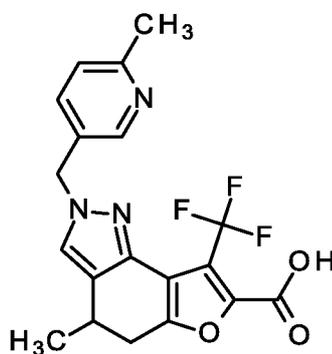
10

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.30 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Стадия 2**

(4±)-4-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



20

В соответствии с GP D этил (4±)-4-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 145 мг, 346 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором

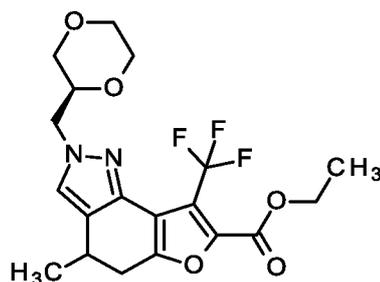
гидроксида лития (2 М; 5 экв., 860 мкл, 1.7 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (4.1 мл) при 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 3) 4 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ/*i*-PrOH 9:1 и воду. Водную фазу два раза экстрагировали с помощью ДХМ/*i*-PrOH 9:1 и объединенную органическую фазу сушили путем фильтрования через гидрофобный фильтр и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (117 мг, выход 86%) в виде бежевого твердого вещества. Сырое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.58$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 392 [M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение 78:

#### Стадия 1

этил (4±)-2-{{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуρο[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат



В соответствии с GP C (условия А) этил (4±)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуρο[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 750 мг, 2.39 ммоль) со стадии 3 получения Промежуточного соединения 75 подвергали реакции с [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (1.5 экв., 423 мг, 3.58 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 950 мкл, 3.8 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 657 мг, 3.82 ммоль) в толуоле (14.0 мл) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали водой. Водную фазу два раза экстрагировали с помощью ДХМ. ДХМ и толуольную фазы сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали с получением после многократной колоночной хроматографии ( $SiO_2$ , гексан / ДХМ и затем гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (528 мг, выход 54%).

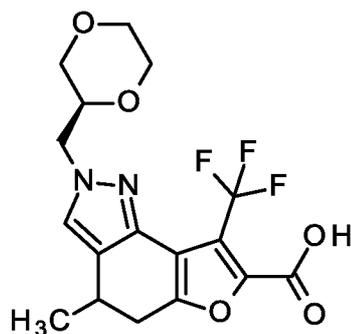
$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.26 - 1.28 (m, 3 H) 1.29 - 1.33 (m, 3 H) 2.61 - 2.65 (m, 1 H) 3.06 - 3.12 (m, 1H) 3.15 - 3.21 (m, 1H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H)

3.40 - 3.57 (m, 2 H) 3.62 - 3.64 (m, 1 H) 3.72 - 3.78 (m, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 1 H)  
4.07 - 4.15 (m, 2 H) 4.32 - 4.37 (m, 2 H) 7.55 (s, 1 H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.27$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 415 [M+H]^+$ .

### Стадия 2

- 5 **(4±)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

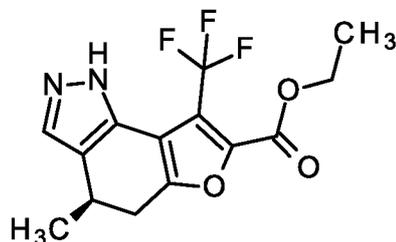


- 10 Этил (4±)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (527 мг, 1.27 ммоль, Промежуточное соединение 78 (стадия 1)) растворяли в смеси тетрагидрофурана (9.8 мл) и этанола (9.8 мл), и добавляли водный раствор гидроксида лития (3.2 мл, 2.0 М, 6.36 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и нейтрализовали водным раствором хлористоводородной кислоты (6 М) до pH 2, и полученную в  
15 результате смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли ДХМ (50 мл) и i-PrOH (1 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали, промывали дополнительным количеством ДХМ и объединенный фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (445 мг) в виде  
20 сырой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.55$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 387 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 79:****Стадия 1-а**

этил (4R или 4S)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (Энантиомер 1, стереохимия не определена)



5

Энантиомеры со стадии 3 получения Промежуточного соединения 75 (2.5 г, 7.96 ммоль) разделяли методом препаративной СКЖХ (Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 250x30 мм; Элюент А: CO<sub>2</sub>; Элюент В: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; Изократический режим: 10% В; Поток: 100 мл/мин; Температура: 40°C; BPR: 150 бар; УФ: 280 нм) и определяли аналитические характеристики методом СКЖХ (Прибор: Agilent: 1260, СКЖХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 100x4.6 мм; Элюент А: CO<sub>2</sub>; Элюент В: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; Изократический режим: 15% В; Поток: 4 мл/мин; Температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; УФ: 280 нм). Вводимый раствор получали с использованием смеси дихлорметан/метанол/ДМСО 1:1:0.2 (в сумме 15 мл).

Энантиомер 1:

$R_t = 1.05$  мин, 912 мг, выход 36%

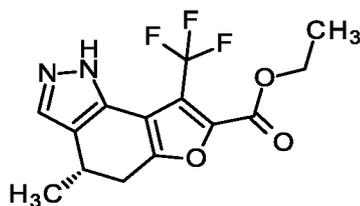
$[\alpha]_D^{20} = -29.2^\circ$  (с=1, ДМСО)

<sup>1</sup>H ЯМР идентична таковому соединения стадии 3 получения

Промежуточного соединения 75.

**Стадия 1-в**

этил (4S или 4R)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (Энантиомер 2, стереохимия не определена)



25

Энантиомеры со стадии 3 получения Промежуточного соединения 75 (2.5 г, 7.96 ммоль) разделяли методом препаративной СКЖХ (Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 250x30 мм; Элюент А: CO<sub>2</sub>; Элюент В: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; Изократический режим: 10% В; Поток: 100 мл/мин; Температура: 40°C; BPR: 150 бар; УФ: 280 нм) и определяли аналитические характеристики методом СКЖХ (Прибор: Agilent: 1260, СКЖХ-модуль Auтога; Колонка: Chiralpak IC 5 мк 100x4.6 мм; Элюент А: CO<sub>2</sub>; Элюент В: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; Изократический режим: 15% В; Поток: 4 мл/мин; Температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; УФ: 280 нм). Вводимый раствор получали с использованием смеси дихлорметан/метанол/ДМСО 1:1:0.2 (15 мл в сумме).

Энантиомер 2:

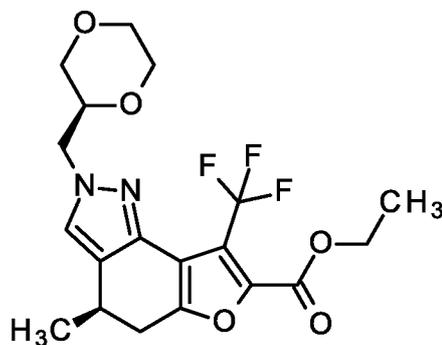
R<sub>t</sub> = 1.32 мин, 880 мг, выход 35%

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +51.9°(с=1, ДМСО)

<sup>1</sup>H ЯМР идентична таковому соединения стадии 3 получения Промежуточного соединения 75.

### Стадия 2

**этил (4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



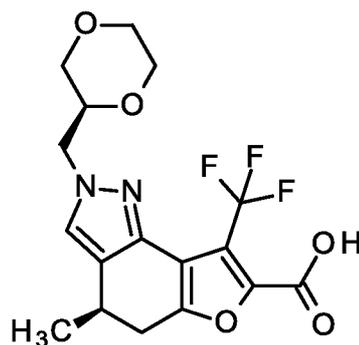
Этил (4R или 4S)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (200 мг, 636 мкмоль) со стадии 1-а (энантиомер 1) и карбонат цезия (622 мг, 1.91 ммоль; CAS-RN:[534-17-8]) добавляли к 1,4-диоксану (8 мл). Затем к смеси добавляли [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил метансульфонат (225 мг, 1.15 ммоль) и перемешивали в течение 18 часов при 100 °С. После охлаждения смеси до к.т. твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат упаривали при пониженном давлении.

Остаток разбавляли ДХМ и водой. Органическую фазу упаривали с получением указанного в заголовке соединения (251 мг) в виде масла. Сырое вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.29$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 415 [M+H]^+$ .

**Стадия 3**

**(4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



10 В соответствии с GP D этил (4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (251 мг, 606 мкмоль, Промежуточное соединение 79 (стадия 2)) растворяли в смеси тетрагидрофурана (4.7 мл) и этанола (4.7 мл) и добавляли водный раствор гидроксида лития (1.5 мл, 2.0 М, 3.0 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]). Реакционную

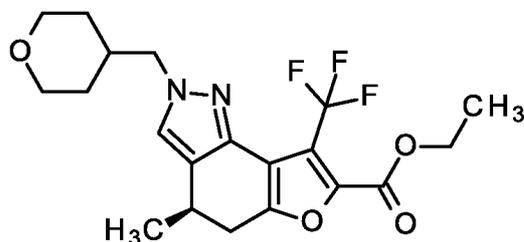
15 смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. После нейтрализации водным раствором хлористоводородной кислоты (6 М) до pH 4, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали дихлорметаном (50 мл) и соляным раствором (0.2 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат

20 упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 85%) в виде пены. Сырое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.6$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 387 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 80:****Стадия 1**

этил (4R или 4S)-4-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



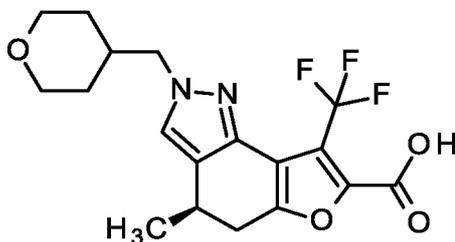
5

Этил (4R или 4S)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (410 мг, 1.3 ммоль) со стадии 1-а получения Промежуточного соединения 79 (энантиомер 1) суспендировали в ацетонитриле (2.9 мл) при к.т. К реакционной смеси добавляли карбонат цезия (3 экв., 1.27 г, 3.9 моль) с последующим добавлением тетрагидропиран-4-илметил трифторметансульфоната (1,8 экв., 0.58 г, 2.35 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) и полученную в результате реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. К реакционной смеси добавляли EtOAc и H<sub>2</sub>O и перемешивали непродолжительное время. Слои разделяли, и органический слой сушили путем 10 фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали при пониженном давлении. Сырой остаток обрабатывали смесью EtOAc : Гексан (1:3, 2 мл) и кратковременно обрабатывали ультразвуком. После перемешивания в течение 30 мин при к.т., белые твердые вещества отфильтровывали и фильтрат 15 упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (479 мг, выход 89%) в виде коричневого масла, которое 20 использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.27 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

**(4R или 4S)-4-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



5           Этил (4R или 4S)-4-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 479 мг, 1.16 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 1.2 мл, 2.3 ммоль) в ТГФ (1.2 мл) и метаноле (1.2 мл) при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 2 и

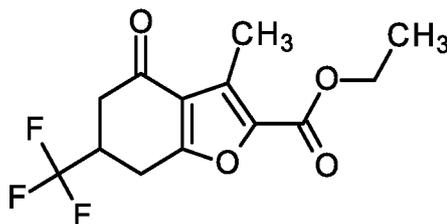
10           полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. После совместной перегонки с ТГФ получали указанное в заголовке соединение (800 мг), которое использовали в виде сырого вещества на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2):  $R_t = 0.68$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 385 [M+H]^+$ .

15           **Промежуточное соединение 81:**

**Стадия 1**

**этил (6±)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**



20           5-(трифторметил)циклогексан-1,3-дион (CAS № [124612-15-3], 1.0 экв, 10.0 г, 55.5 ммоль), этил 2-хлор-3-оксобутаноат (CAS № [609-15-4], 1.0 экв, 7.7 мл, 56 ммоль) и триэтиламин (CAS № [121-44-8], 1.2 экв, 9.3 мл, 67 ммоль) добавляли к 1,2-дихлорэтану (127 мл), и смесь перемешивали при 50 °С в течение 18 часов. К смеси добавляли 6 н. водн. раствор HCl (16 мл), и полученную в результате

25           смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. (pH 5 - pH 2). Фазы разделяли и

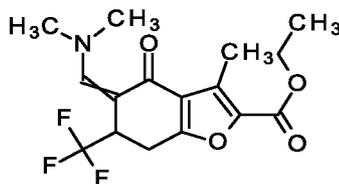
органическую фазу промывали водой, сушили путем фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / этилацетат) с получением смеси указанного в заголовке соединения и промежуточного продукта (структура не показана). Эту смесь растворяли в 1,2-дихлорэтаноле и обрабатывали 6 н. водн. раствором HCl и перемешивали в течение 18 часов при к.т. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили путем фильтрования через гидрофобный фильтр и упаривали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (5.6 г, 35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.59 - 2.74 (m, 2 H) 3.07 - 3.14 (m, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 3.44 - 3.53 (m, 1 H) 4.30 (q, 2 H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 291 [M+H]<sup>+</sup>.

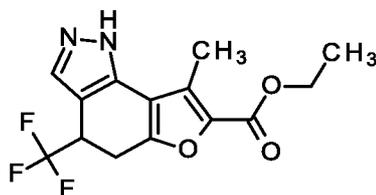
### Стадия 2

этил (6±)-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат



В соответствии с GP A (условия A) этил (6±)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (1.0 экв, 5.38 г, 18.5 ммоль) со стадии 1 подвергали реакции с 1-*трет*-бутоксид-N,N,N',N'-тетраметилметандиамином (реактив Бредерека, CAS № [5815-08-7]; 1.20 экв., 4.6 мл, 22.0 ммоль) в толуоле (48 мл) в течение 9 ч при 100 °C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6.50 г) в виде сырого вещества, которое использовали в последующей реакции без дополнительных стадий очистки.

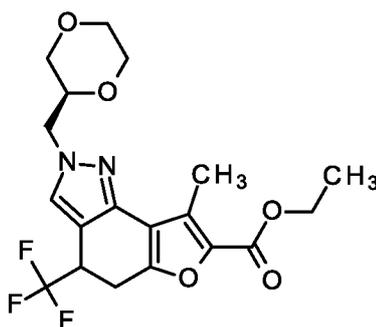
ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 346 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3****этил (4±)-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

5 В соответствии с GP В этил (6±)-5-[(диметиламино)метилен]-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат (1.0 экв., 6.50 г, 18.8 ммоль) со стадии 2 подвергали реакции с гидразингидратом 1:1 (5.0 экв., 4.6 мл, 94 ммоль) в этаноле (100 мл) при 70 °С в течение 5 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат и промывали водой. Органическую фазу затем упаривали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (840 мг, выход 14%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 3.08 - 3.14 (m, 1 H) 3.30 - 3.37 (m, 1 H) 4.20 - 4.30 (m, 3 H) 7.76 (s, 1 H) 12.89 (br.s, 1 H).

15 ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 315 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4****этил (4±)-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

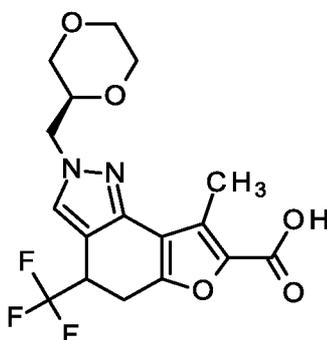
20 В соответствии с GP С (условия А) этил (4±)-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 500 мг, 1.59 ммоль) со стадии 3 подвергали реакции с [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (CAS № [406913-93-7], 1.5 экв., 282 мг, 2.39 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 630 мкл, 2.55 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 438 мг, 2.55 ммоль) в толуоле (50 мл) при к.т. в течение ночи. Реакционную

смесь фильтровали и экстрагировали водой. Объединенную водную фазу два  
 раза экстрагировали с помощью ДХМ. ДХМ и толуольную фазы объединяли,  
 сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали с получением сырого вещества,  
 которое затем очищали с помощью колоночной хроматографии (Si-NH, гексан /  
 5 ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (559 мг, выход 85%).  
 Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.25$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 415$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия 5

10 **(4±)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-  
 дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

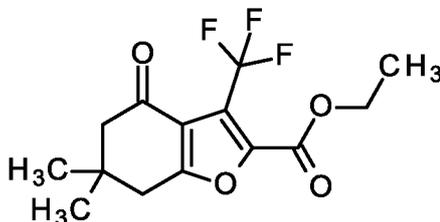


В соответствии с GP D этил (4±)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-метил-  
 4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв,  
 559 мг, 1.35 ммоль) со стадии 4 подвергали реакции с водным раствором  
 15 гидроксида лития (2 М; 5 экв, 3.4 мл, 6.7 ммоль) в смеси 1:1 этанола (5 мл) и  
 ТГФ (5.0 мл) при 70 °С в течение ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным  
 раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь  
 упаривали. Полученное в результате сырое вещество растворяли в этилацетате  
 (20 мл) и добавляли соляной раствор (0.5 мл), и смесь перемешивали  
 20 непродолжительное время. Фазы разделяли, и органическую фазу перемешивали  
 снова с соляным раствором. Органическую фазу упаривали с получением  
 указанного в заголовке соединения (430 мг) в виде сырого желтого твердого  
 вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без  
 дополнительной очистки.

25 ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.56$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 387$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 82:****Стадия 1**

этил                    **6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**

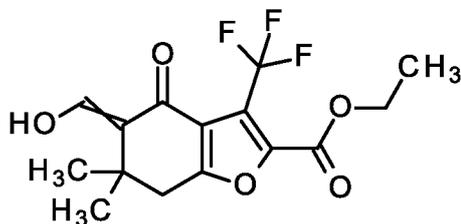


5

К смеси 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона (20.0 г, 143 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли этил 2-хлор-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (37.4 г, 171 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. К смеси добавляли воду, затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (1000 меш, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 0, затем 50 : 1) с получением сырого этил 6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата в виде желтого масла. Сырой продукт дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (Прибор: Agela-ОСТОРUS; Колонка: Welch Ultimate ХВ\_С18 150\*400 мм 20/40 мкм; Элюент А: вода, Элюент В: ацетонитрил; Градиент: 0-105 мин 10-58% В; Поток: 150 мл/мин; Температура: комнатная температура; Детектор: УФ 220/254 нм) с получением этил 6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (11.6 г, выход 27%) в виде желтого масла.

20

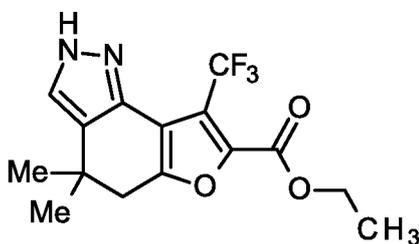
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 4.36 (q, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.07 (s, 6H).

**Стадия 2****этил 5-(гидроксиметилиден)-6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилат**

5 К раствору гидрида натрия (341 мг, чистота 60%, 8.55 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли раствор этил 6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (1 г, 3.29 ммоль) со стадии 1 и этилформиата (0.82 мл, 10.2 ммоль) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре. В вышеуказанную смесь добавляли этанол (0.19 мл), и смесь

10 перемешивали при 30 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 2 н. раствором хлористоводородной кислоты (рН~3) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого этил 5-

15 бензофуран-2-карбоксилата (1.09 г, сырой) в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3****20 этил 4,4-диметил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

К смеси этил 5-(гидроксиметилиден)-6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензофуран-2-карбоксилата (8.50 г, 25.6 ммоль) со стадии 2 в этаноле (80 мл) добавляли раствор дигидрохлорида гидразина (4.03 г, 38.4 ммоль) в воде (15 мл) при 25 °С. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 ч.

25

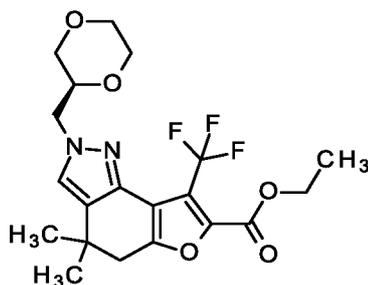
Смесь концентрировали с получением остатка. Значение pH остатка доводили до ~9 с помощью насыщенного раствора карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100-200 меш, петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1, затем 1 : 1) с получением этил 4,4-диметил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилата (540 мг, чистота 92%, выход 6%) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [м.д.]: 12.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.36 (q, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.22 (s, 6H).

ЖХ-МС (Метод В):  $R_t = 0.802$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 329.0$  [M+H]<sup>+</sup>.

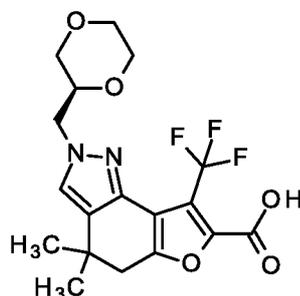
#### Стадия 4

этил 2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,4-диметил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



Этил 4,4-диметил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (250 мг, 762 мкмоль) со стадии 3 и карбонат цезия (744 мг, 2.29 ммоль; CAS-RN:[534-17-8]) добавляли к 1,4-диоксану (10 мл). Затем к смеси добавляли [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил метансульфонат (269 мг, 1.37 ммоль) и перемешивали в течение 48 ч при 100 °С. После охлаждения смеси до к.т. реакцию смесь разбавляли этилацетатом и водой. Этилацетатную фазу сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (356 мг) в виде сырого коричневого масла.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.33$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 429$  [M+H]<sup>+</sup>.

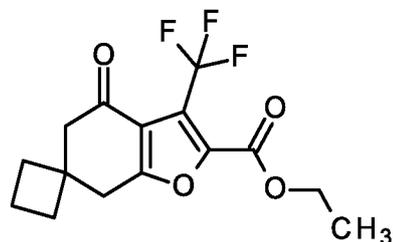
**Стадия 5****2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,4-диметил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,4-диметил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (350 мг, 817 мкмоль, Промежуточное соединение 82 (стадия 4) растворяли в смеси тетрагидрофурана (6.3 мл) и этанола (6.3 мл) и добавляли водный раствор гидроксида лития (2.0 мл, 2.0 М, 4.1 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли дихлорметаном. После нейтрализации водным раствором хлористоводородной кислоты (6 М) до pH 4, реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали дихлорметаном (50 мл) и соляным раствором (0.5 мл) и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Затем к 10 перемешиваемой смеси добавляли 2-пропанол (0.5 мл), и смесь перемешивали в течение еще 1 ч при к.т. Фазы разделяли и органическую фазу фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (287 мг) в виде сырой светло-желтоватой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.59$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 401 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 83:****Стадия 1**

этил 4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-5Н-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклобутан]-2-карбоксилат



5

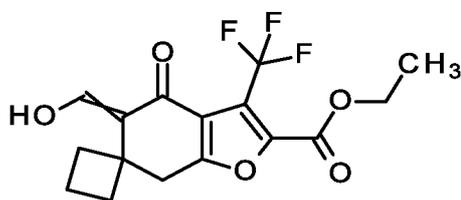
Спиро[3.5]нонан-6,8-дион (1.00 г, 6.57 ммоль; CAS-RN:[221342-48-9]), этил 2-хлор-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (1.0 мл, 6.6 ммоль; CAS-RN:[363-58-6]) и триэтиламин (1.4 мл, 9.9 ммоль; CAS-RN:[121-44-8]) растворяли в диоксане (2.0 мл) и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (SNAP KP-Sil – 10 г, элюируя смесями гексан-этилацетат, от 1:0 до 4:1) с получением 270 мг (выход 12%, чистота 93%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.30 (t, 3H), 1.80-1.96 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 4.36 (q, 2H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.32 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 317 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

этил 5-(гидроксиметилиден)-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-5Н-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклобутан]-2-карбоксилат



20

В соответствии с GP A (условия B) к суспензии гидроксида натрия (439 мг, чистота 60%, 11.0 ммоль; CAS-RN:[7646-69-7]) в толуоле (7.3 мл) добавляли этил 4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-5Н-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклобутан]-2-карбоксилат (1.16 г, 3.65 ммоль, Промежуточное соединение 83 (стадия 1)) при 0°C. После перемешивания в течение 30 минут при к.т., смесь повторно охлаждали до 0°C и добавляли этилформиат (1.5 мл, 18 ммоль; CAS-

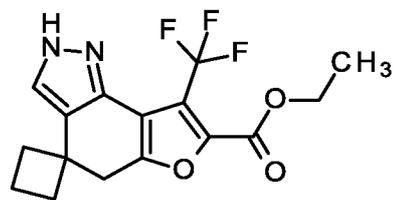
25

RN:[109-94-4]). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего добавляли этилацетат (150 мл) и 4 н. раствор HCl (40 мл, порциями). После разделения фаз органический слой промывали соляным раствором, фильтровали через безводный фильтр и концентрировали в вакууме с получением 1.43 г (сырого) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2):  $R_t = 1.45$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 345 [M+H]^+$ .

### Стадия 3

**этил 8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат**



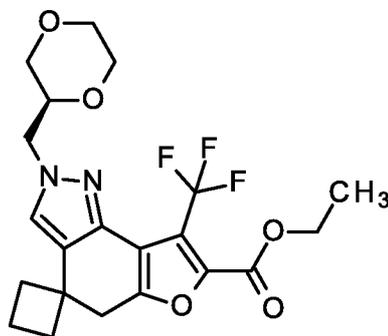
К смеси этил 5-(гидроксиметилиден)-4-оксо-3-(трифторметил)-4,7-дигидро-5Н-спиро[[1]бензофуран-6,1'-циклобутан]-2-карбоксилата (1.40 г, 4.07 ммоль, Промежуточное соединение 83 (стадия 2)) в этаноле (12 мл) добавляли раствор моногидрохлорида гидразина (362 мг, 5.29 ммоль; CAS № [2644-70-4]) в воде (5.0 мл) при 25 °С. Смесь перемешивали при 70°С в течение 1 ч. Смесь добавляли к насыщенному раствору бикарбоната натрия при 0°С и затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1.11 г (выход 71%, чистота 89%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.86 (d, 1H), 12.71 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.27$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 341 [M+H]^+$ .

**Стадия 4**

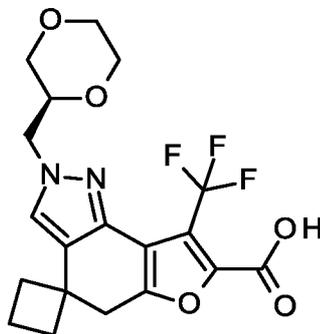
этил 2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат



5 В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-(трифторметил)-1',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (250 мг, 735 мкмоль, Промежуточное соединение 83 (стадия 3)) и [(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метанол (130 мг, 1.10 ммоль, CAS-RN:[406913-93-7]) суспендировали в толуоле (4.2 мл) вместе с TMAD (202 мг, 1.18 ммоль; CAS № [10465-78-8]).  
 10 Осторожно добавляли три-*n*-бутилфосфин (290 мкл, 1.2 ммоль, CAS № [998-40-3]), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 1 мл ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент Е). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в  
 15 вакууме с получением 60.0 мг (выход 17%, чистота 90%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 2.00-2.17 (m, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.28 (dd, 1H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.75 (dt, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.82 (s, 1H).

20 ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.38 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 441 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5****2'--{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**

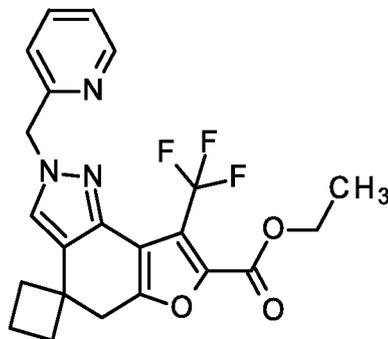
5 В соответствии с GP D этил 2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (60.0 мг, 136 мкмоль, Промежуточное соединение 83 (стадия 4)) подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (680 мкл, 2.0 М, 1.4 ммоль) в ТГФ (1.6 мл) при к.т. в течение ночи. После перемешивания в течение  
10 еще 1 ч при 30°C, реакционную смесь подкисляли 2 н. водным раствором HCl (pH 2) и перемешивали в течение 30 минут. Осадок собирали путем фильтрования и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (57.2 мг, чистота 91%, выход 93%).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.01-2.17 (m, 6H), 3.12 (s, 2H), 3.28 (dd, 1H), 3.45 (td, 1H), 3.55 (td, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.75 (dt, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 13.58-14.28 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2): R<sub>t</sub> = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 84:****Стадия 1**

этил 2'-[(пиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоксилат

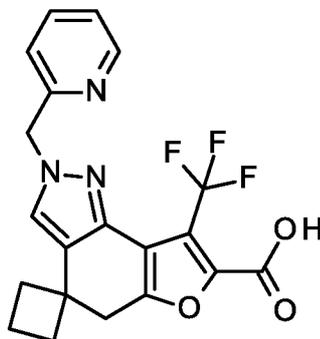


5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-(трифторметил)-1',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоксилат (70.0 мг, 206  
мкмоль, Промежуточное соединение 83 (стадия 3)) и (пиридин-2-ил)метанол  
(33.7 мг, 309 мкмоль; CAS-RN:[586-98-1]) суспендировали в толуоле (1.2 мл)  
10 вместе с TMAD (56.7 мг, 329 мкмоль; CAS № [10465-78-8]). Осторожно  
добавляли три-*n*-бутилфосфин (82 мкл, 330 мкмоль, CAS № [998-40-3]), и  
реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционной смеси  
добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с  
15 помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (SNAP KP-Sil – 10 г, элюируя  
смесью гексан-этилацетат, от 1:0 до 1:1) с получением 52.6 мг (выход 59%,  
чистота 99%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.31 (t, 3H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.03-  
2.18 (m, 5H), 3.17 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.32 (ddd, 1H),  
7.79 (td, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.49-8.58 (m, 1H).

20 ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.39 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 432 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2****2'-[(пиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**

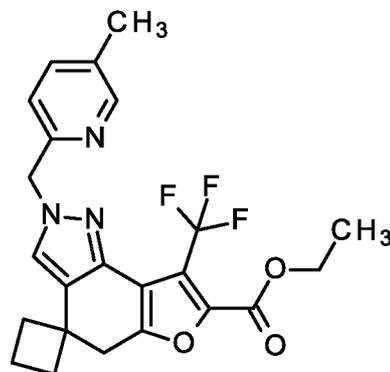
5 В соответствии с GP D этил 2'-[(пиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-  
2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (58.0 мг,  
134 мкмоль, Промежуточное соединение 84 (стадия 1)) подвергали реакции с  
водным раствором гидроксида лития 670 мкл, 2.0 М, 1.3 ммоль; CAS-RN:[1310-  
65-2]) в ТГФ (1.5 мл) в течение 1 ч при 50°C. Реакционную смесь подкисляли 4  
10 н. водным раствором HCl (pH 2) и перемешивали в течение 30 минут. Осадок  
собирали путем фильтрования и использовали на следующей стадии без  
дополнительной очистки (50.2 мг, чистота 92%, выход 99%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.89-1.98 (m, 1H), 2.01-2.18 (m, 5H),  
3.14 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 8.00 (s,  
15 1H), 8.61 (d, 1H), 13.97 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.66 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 404 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 85:****Стадия 1**

этил 2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат



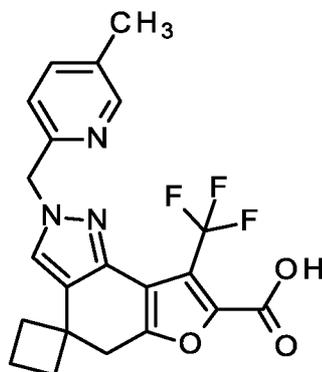
5

В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (250 мг, 735 мкмоль, Промежуточное соединение 83 (стадия 3)) и (5-метилпиридин-2-ил)метанол (136 мг, 1.10 ммоль, CAS-RN:[22940-71-2]) суспендировали в толуоле (4.2 мл) вместе с TMAD (202 мг, 1.18 ммоль; CAS № [10465-78-8]).  
 10 Осторожно добавляли три-*n*-бутилфосфин (290 мкл, 1.2 ммоль, CAS № [998-40-3]), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 1  
 15 мл ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент Е). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 102.0 мг (выход 20%, чистота 65%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.41$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 446 [M+H]^+$ .

**Стадия 2**

**2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновая кислота**



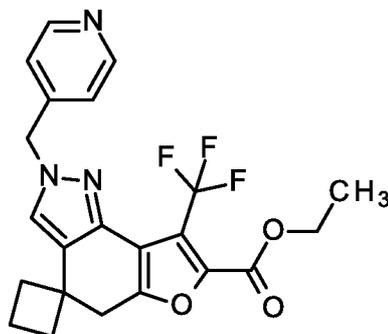
5 В соответствии с G P D этил 2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат (102 мг, 229 мкмоль, Промежуточное соединение 85 (стадия 1)) подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (1.1 мл, 2.0 М, 2.3 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]) в ТГФ (2.6 мл) в течение ночи при к.т.  
10 Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (pH 2) и перемешивали в течение 30 минут. После концентрирования в вакууме продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (90.0 мг, чистота 75%, выход 80%).

ЖХ-МС (Метод 2):  $R_t = 1.06$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 418 [M+H]^+$ .

15

**Промежуточное соединение 86:****Стадия 1**

**этил 2'-[(пиридин-4-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксилат**



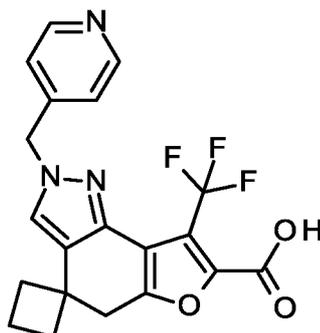
20

В соответствии с GP C (условия А) этил 8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоксилат (300 мг, 564 мкмоль, Промежуточное соединение 83 (стадия 3)) и (пиридин-4-ил)метанол (92.4 мг, 846 мкмоль, CAS-RN:[586-95-8]) суспендировали в толуоле (3.2 мл) вместе с TMAD (155 мг, 903 мкмоль; CAS № [10465-78-8]). Осторожно добавляли три-*n*-бутилфосфин (220 мкл, 900 мкмоль; CAS № [998-40-3]), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 1 мл ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент Е). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 189.0 мг (выход 78%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.33$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 432 [M+H]^+$ .

### Стадия 2

2'-[(пиридин-4-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоновая кислота



В соответствии с GP D этил 2'-[(пиридин-4-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоксилат (189 мг, 438 мкмоль, Промежуточное соединение 86 (стадия 1)) подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2.2 мл, 2.0 М, 4.4 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]) в ТГФ (5.0 мл) в течение ночи при к.т. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (pH 2) и перемешивали в течение 30 минут. После концентрирования в вакууме до половины объема, остаток лиофилизировали. Остаток разбавляли 1 мл ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод В, градиент В). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 43.3 мг (выход 17%, чистота 63%) указанного в заголовке соединения.

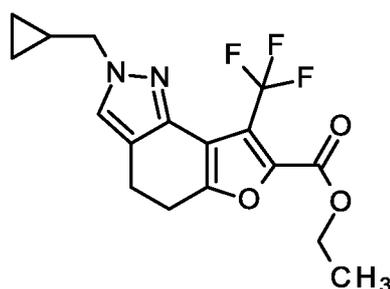
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.90-2.18 (m, 6H), 3.14 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.14-7.17 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.52-8.56 (m, 2H), 13.95 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 2):  $R_t = 0.88$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 404$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 **Промежуточное соединение 87:**

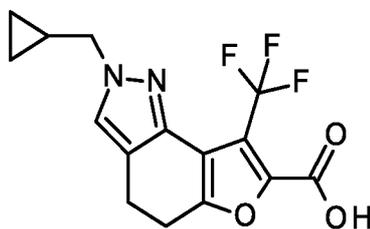
**Стадия 1**

**этил 2-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



10 В соответствии с GP C (условия А) этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 100 мг, 333 мкмоль) со стадии 4  
 получения Промежуточного соединения 35 подвергали реакции с  
 циклопропилметанолом (CAS № [2516-33-8], 1.5 экв., 36.0 мг, 500 мкмоль), три-  
 15 *n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 130 мкл, 530 мкмоль) и TMAD  
 (CAS № [10465-78-8]; 1.6 экв., 150 мкг, 530 мкмоль) в толуоле (8.0 мл) при к.т. в  
 течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали водой два раза.  
 Объединенную водную фазу три раза экстрагировали с помощью ДХМ. ДХМ и  
 толуольную фазы объединяли, сушили с помощью NaCl, фильтровали и  
 упаривали. Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии  
 20 ( $\text{SiO}_2$ , гексан / EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (78 мг,  
 выход 66%).

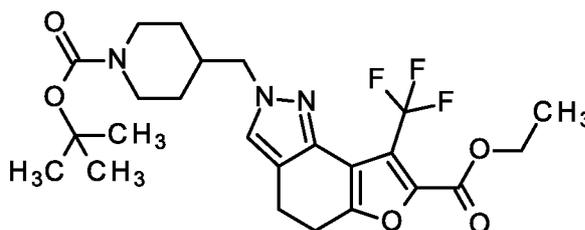
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.38$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 355$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2****2-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 2-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв, 78.0 мг, 220 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 5 экв, 550 мкл, 1.1 ммоль) в смеси 1:1 этанола и ТГФ (5.0 мл) при 70 °С в течение 10 ночи. После подкисления (рН 2) 6 н. водным раствором хлористоводородной кислоты полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (30 мл), воду (20 мл) и *i*-PrOH (4 x 2 мл) и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Фазы разделяли и водную фазу три раза экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенную ДХМ фазу промывали соляным 15 раствором, сушили путем фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (62.0 мг, выход 86%).

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.33 - 0.37 (m, 2 Н) 0.48 - 0.54 (m, 2 Н) 1.15 - 1.20 (m, 1 Н) 2.84 - 2.88 (m, 2 Н) 2.94 - 2.98 (m, 2 Н) 3.92 (d, 2 Н) 7.61 (s, 1 Н) 13.73 - 14.07 (br. s, 1 Н).

20 ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.60 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 327 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 88:****Стадия 1****этил 2-{[1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

Этил 8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 1.71 г, 5.70 ммоль) со стадия 4 получения Промежуточного соединения 35 подвергали реакции с *трет*-бутил 4-[[трифторметансульфонил]окси]метил}пиперидин-1-карбоксилатом (1.8 экв., 3.75 г, чистота 95%, 10.3 ммоль) и карбонатом цезия (3 экв., 5.57 г, 17.1 ммоль) в ацетонитриле (41 мл) в течение 18 часов при к.т. Смесь выливали в этилацетат (50 мл) и воду (20 мл). Фазы разделяли и этилацетатную фазу промывали соляным раствором (20 мл) и сушили путем фильтрования через гидрофобную фильтровальную бумагу. Фильтрат упаривали с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / этилацетат) указанного в заголовке соединения (1.26 г, выход 44%).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 440 [M-tBu]<sup>+</sup>.

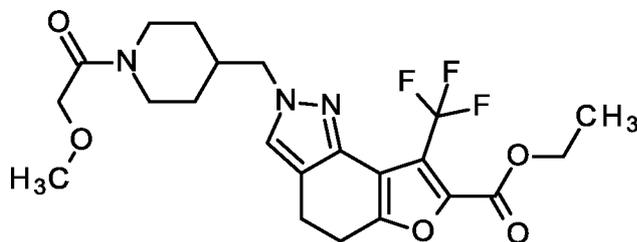
### Стадия 2

15 **этил 2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (HCl-соль)**



К этил 2-[[1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилату (1.0 экв, 1.26 г, 2.53 ммоль) со стадии 1 в 1,4-диоксане (14 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (10.0 экв, 6.3 мл, 4.0 M, 25.0 ммоль), и смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (20 мл) и еще раз упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (900 мг) в виде сырого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.19 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 398 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3****этил 2-{{1-(метоксиацетил)пиперидин-4-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

5 Раствор этил 2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилата (1.0 экв., 250 мг, 629 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 88 суспендировали в ДХМ (3.0 мл). К реакционной смеси добавляли триэтиламин (CAS № [121-44-8], 2.5 экв., 220 мкл, 1.6 ммоль) с последующим добавлением метоксиацетилхлорида (CAS № [38870-89-2], 1.1 экв., 63 мкл, 690 мкмоль), и

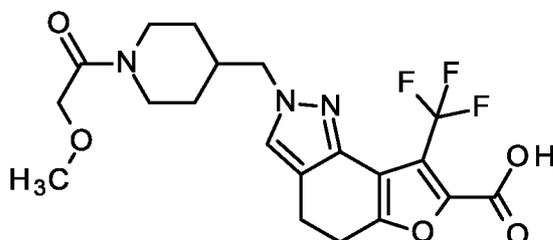
10 полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т. Реакционную смесь упаривали и к остатку при перемешивании добавляли смесь гексан / этилацетат (95:5, 10 мл) и ДХМ (300 мкл). Твердое вещество собирали путем отсасывания и промывали смесью гексан / этилацетат (95:5, 2x 1 мл) с

15 получением указанного в заголовке соединения (362 мг) в виде сырого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.18$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 470 [M+H]^+$ .

**Стадия 4**

20 **2-{{1-(метоксиацетил)пиперидин-4-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



Этил 2-{{1-(метоксиацетил)пиперидин-4-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 360 мг, 767 мкмоль) со

25 стадии 3 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 M;

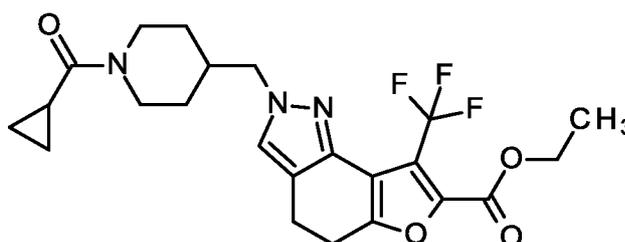
2.0 экв., 770 мкл, 1.5 ммоль) в ТГФ (3.00 мл) и метаноле (3.0 мл) при к.т. в течение 18 часов, и затем при 55°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество водного раствора гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 770 мкл, 1.5 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 18 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 2 и полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. После совместной перегонки остатка с ТГФ (2x 25 мл) указанное в заголовке соединение (626 мг) получали в виде сырого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.56$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 442 [M+H]^+$ .

### Промежуточное соединение 89:

#### Стадия 1

этил 2-{{1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат

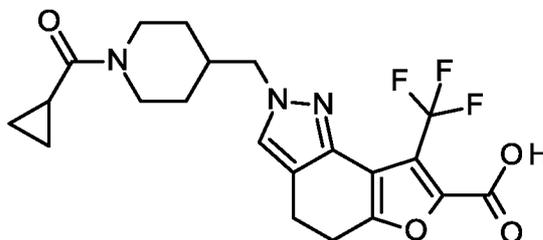


Раствор этил 2-[[1-(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилата (1.0 экв., 250 мг, 629 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 88 суспендировали в ДХМ (3.0 мл). К реакционной смеси добавляли триэтиламин (CAS № [121-44-8], 2.5 экв., 220 мкл, 1.6 ммоль) с последующим добавлением циклопропанкарбонилхлорида (CAS № [4023-34-1], 1.1 экв., 63 мкл, 690 мкмоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т. Реакционную смесь упаривали и к остатку при перемешивании добавляли смесь гексан / этилацетат (95:5, 10 мл) и ДХМ (300 мкл). Твердое вещество собирали путем отсасывания и промывали смесью гексан / этилацетат (95:5, 2x 1 мл) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг) в виде сырого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.28$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 466 [M+H]^+$ .

**Стадия 2**

**2-{[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



5

Этил 2-{[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 370 мг, 795 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 795 мкл, 1.6 ммоль) в ТГФ (820 мкл) и метаноле (820 мкл) при к.т. в течение 18 ч и затем при 55°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество водного раствора гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 795 мкл, 1.6 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 18 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 2 и полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. После совместной перегонки остатка с ТГФ (2x 25 мл) указанное в заголовке соединение (447 мг) получали в виде сырого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10

15

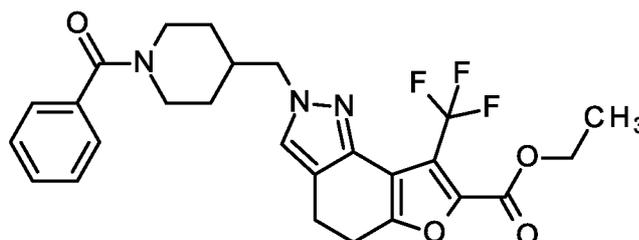
20

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.61$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 438 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 90:**

**Стадия 1**

**этил 2-[(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

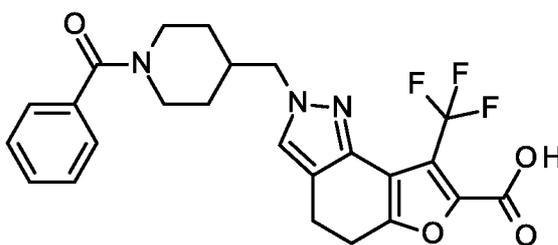


Раствор этил 2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилата (1.0 экв., 250 мг, 629 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 88 суспендировали в ДХМ (3.0 мл). К реакционной смеси добавляли триэтиламин (CAS № [121-44-8], 2.5 экв., 220 мкл, 1.57 ммоль) с последующим добавлением бензоилхлорида (CAS № [98-88-4], 1.1 экв., 80 мкл, 690 мкмоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т. Реакционную смесь упаривали и к остатку при перемешивании добавляли смесь гексан / этилацетат (95:5, 10 мл) и ДХМ (300 мкл). Твердое вещество собирали путем отсасывания и промывали смесью гексан / этилацетат (95:5, 2x 1 мл) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг) в виде сырого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.35$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 502 [M+H]^+$ .

### Стадия 2

2-[(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота



Этил 2-[(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 340 мг, 678 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 680 мкл, 1.36 ммоль) в ТГФ (700 мкл) и метаноле (700 мкл) при к.т. в течение 18 ч, и затем при 55°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество водного раствора гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 680 мкл, 1.36 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 18 часов при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 2 и полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. После совместной перегонки остатка с ТГФ (2x 25 мл) указанное в заголовке соединение (460 мг) получали в виде сырого коричневого масла, которое

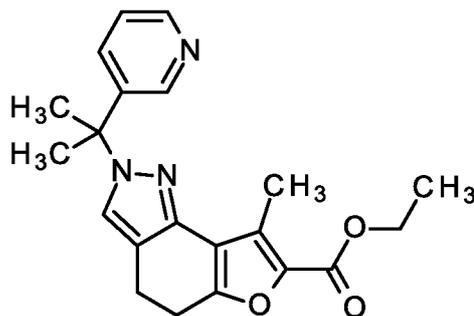
непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.67$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 474 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 91:**

5 **Стадия 1**

**этил 8-метил-2-[2-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**

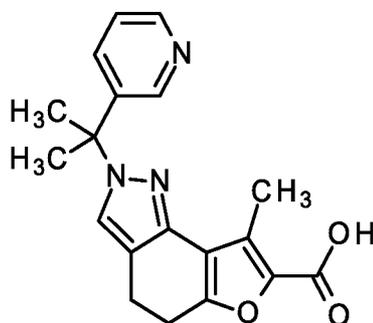


10 В соответствии с GP C (условия А) этил 8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 100 мг, 406 мкмоль) и 2-(пиридин-3-ил)пропан-2-ол (66.8 мг, 487 мкмоль; CAS-RN:[15031-77-3]) растворяли в толуоле (3.7 мл) в атмосфере азота. Добавляли три-*n*-бутилфосфин (160 мкл, 650 мкмоль; CAS-RN:[998-40-3]) и TMAD (112 мг, 650 мкмоль; CAS-RN:[10465-78-8]), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при

15 комнатной температуре. После гашения водой реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли 2 мл ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент С). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 23.5 мг (выход 16%, чистота 98%) указанного в заголовке соединения.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.29 (t, 3H), 1.95 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.86-2.97 (m, 4H), 4.26 (q, 2H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H).

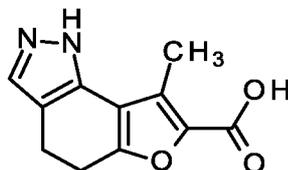
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.29$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 366 [M+H]^+$ .

**Стадия 2****8-метил-2-[2-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

5 В соответствии с GP D этил 8-метил-2-[2-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (20.0 мг, 54.7 мкмоль, Промежуточное соединение 91 (стадия 1)) подвергли реакции с водным раствором гидроксида лития (550 мкл, 1.0 М, 550 мкмоль; CAS-RN:[1310-65-2]) в ТГФ (68 мкл) в течение ночи при к.т. Реакционную смесь подкисляли 4 н.  
10 водным раствором HCl (pH 2) и концентрировали в вакууме с получением 18.0 мг (выход 96%, чистота 98%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.96 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.84-3.00 (m, 4H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.54 (br d, 1H), 12.35-13.12 (m, 1H).

15 ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.57$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 338$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Промежуточное соединение 92:****Стадия 1****8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

20 В соответствии с GP D этил 8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (коммерчески доступный; 380 мг, 1.54 ммоль) подвергли реакции с водным раствором гидроксида лития (7.7 мл, 1.0 М, 7.7 ммоль; CAS-RN:[1310-65-2]) в ТГФ (1.9 мл) в течение ночи при к.т. Реакционную смесь подкисляли 4 н. водным раствором HCl (pH 2) и перемешивали в течение 30 минут. Осадок

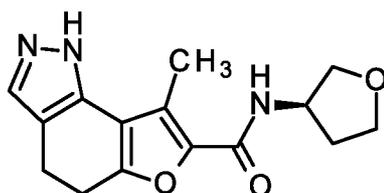
собирали путем фильтрования и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (337 мг, выход 97%, чистота 97%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  [м.д.]: 2.74-3.01 (m, 4H), 7.54 (s, 1H) (сигнал метила перекрывается с сигналом ДМСО).

5 ЖХ-МС (Метод 2):  $R_t = 0.69$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 219$  [M+H] $^+$ .

### Стадия 2

**8-метил-N-[(3R)-оксолан-3-ил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



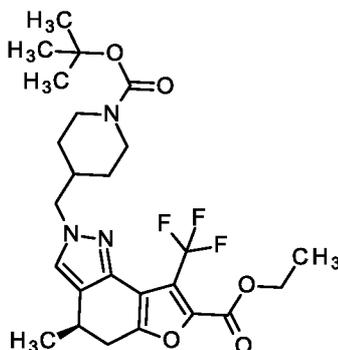
10 В соответствии с GP G (условия А) 8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновую кислоту (286 мг, 1.31 ммоль, Промежуточное соединение 92 (стадия 1)) подвергали реакции с (3R)-оксолан-3-амином (148 мг, 1.70 ммоль, CAS-RN:[111769-26-7]), НАТУ (797 мг, 2.10 ммоль; CAS-RN:[148893-10-1]) и *N,N*-диизопропилэтиламином (910 мкл, 5.2 ммоль; CAS-RN:[7087-68-5]) в ДМФА (3.6 мл) при к.т. в течение ночи с получением после  
15 препаративной ВЭЖХ указанного в заголовке соединения (215 мг, выход 53%, чистота 93%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  [м.д.]: 1.87-1.98 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.49 (br s, 3H), 2.82- 2.94 (m, 4H), 3.53 (dd, 1H), 3.70 (td, 1H), 3.79-3.87 (m, 2H),  
20 4.34-4.47 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 12.42 (br s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.77$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 288$  [M+H] $^+$ .

**Промежуточное соединение 93:****Стадия 1**

этил (4R или 4S)-2-{{1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-  
4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-  
5 карбоксилат

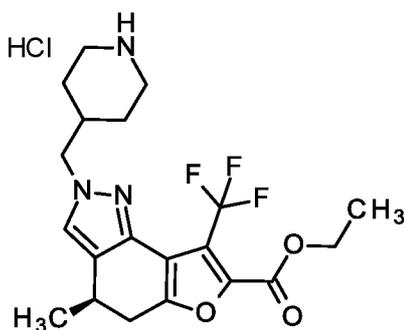


Этил (4R или 4S)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-  
g]индазол-7-карбоксилат (1.03 г, 3.3 ммоль) со стадии 1-а синтеза  
Промежуточного соединения 79 (энантиомер 1) суспендировали в ацетонитриле  
10 (35 мл) при к.т. К реакционной смеси добавляли карбонат цезия (3 экв., 3.19 г,  
9.8 моль) с последующим добавлением *трет*-бутил 4-  
{{(трифторметансульфонил)окси}метил}пиперидин-1-карбоксилата (1.8 экв.,  
2.27 г, чистота 90%, 5.88 ммоль) в ацетонитриле (6 мл), и полученную в  
результате реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. К  
15 реакционной смеси добавляли EtOAc, H<sub>2</sub>O и 6 н. водн. раствор HCl, и недолго  
перемешивали при охлаждении (с использованием водяной бани). Добавляли  
дополнительное количество воды, полученные в результате слои разделяли и  
органический слой промывали насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl, соляным  
раствором, сушили с помощью MgSO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении.  
20 Сырое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан /  
этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г, чистота  
58%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без  
дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.62 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 456 [M-tBu]<sup>+</sup>.

**Стадия 2**

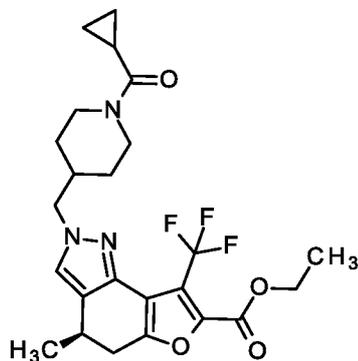
этил (4R или 4S)-4-метил-2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (HCl-соль)



- 5 К этил (4R или 4S)-2-{{1-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилату (1.0 экв, 1.2 г, 2.35 ммоль) со стадии 1 в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (10.0 экв, 5.9 мл, 4.0 М, 23.5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении.
- 10 К остатку добавляли ДХМ и еще раз упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г) в виде сырой желтой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.
- ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.44$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 412 [M+H]^+$ .

**Стадия 3**

- 15 этил (4R или 4S)-2-{{1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



- 20 Этил (4R или 4S)-4-метил-2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 250 мг, 607 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получению Промежуточного соединения 93 суспендировали в ДХМ (2.9 мл). К реакционной смеси добавляли триэтиламин

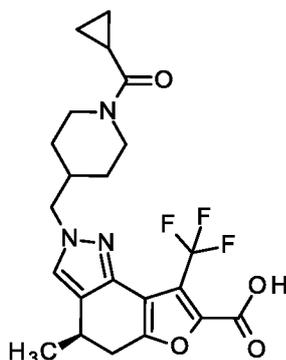
(CAS № [121-44-8], 3.0 экв., 254 мкл, 1.8 ммоль) с последующим добавлением циклопропанкарбонилхлорида (CAS № [4023-34-1], 1.5 экв., 83 мкл, 911 мкмоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 72 ч при к.т. Реакционную смесь упаривали и к остатку при перемешивании добавляли смесь  
 5 гексан / этилацетат (4:1, 10 мл). Твердое вещество собирали путем отсасывания и промывали смесью гексан / этилацетат (9:1, 2x 1 мл) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг) в виде сырого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.78$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 480 [M+H]^+$ .

10

#### Стадия 4

**(4R или 4S)-2-{{1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



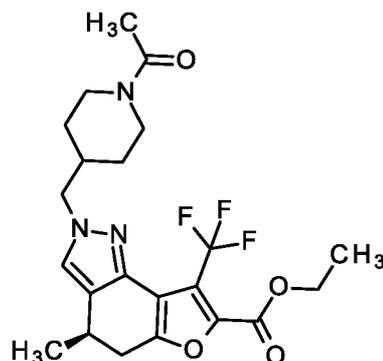
15 Этил (4R или 4S)-2-{{1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 360 мг, 75 мкмоль) со стадии 3 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 752 мкл, 1.5 ммоль) в ТГФ (6 мл) и метаноле (6 мл) при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т.,  
 20 подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 4 и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 5 мин при к.т. Полученную в результате смесь упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли ДХМ (50 мл) и соляной раствор (0.2 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью ДХМ. Фильтрат  
 25 упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (240 мг) в виде сырой желтой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.67$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 452 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 94:**

**Стадия 1**

5 **этил (4R или 4S)-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



10 Этил (4R или 4S)-4-метил-2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 250 мг, 607 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 93 суспендировали в ДХМ (15 мл). К реакционной смеси добавляли триэтиламин (CAS № [121-44-8], 3 экв., 254 мкл, 1.8 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (2 экв., 86.7 мкл, 1.22 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 72 ч при к.т. Реакционную смесь упаривали и к остатку при перемешивании добавляли смесь гексан / этилацетат (4:1, 10 мл). Твердое

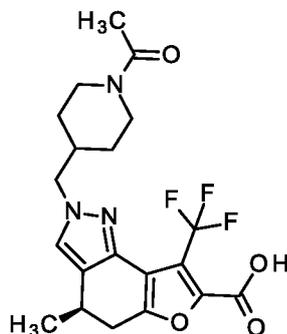
15 вещество отфильтровывали и промывали смесью гексан / этилацетат (9:1, 2x 1 мл). Объединенный фильтрат упаривали с получением сырого вещества, которое затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент D) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 36%).

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.94 - 1.06 (m, 1H) 1.08 - 1.20 (m, 1H) 1.26 - 1.32 (m, 6H) 1.49 - 1.56 (m, 2H) 1.96 (s, 3H) 1.98 - 2.05 (m, 1H) 2.44 - 2.48 (m, 1H) 2.60 - 2.64 (m, 1H) 2.93 - 3.00 (m, 1H) 3.06 - 3.12 (m, 1H) 3.14 - 3.20 (m, 1H) 3.77 - 3.80 (m, 1H) 3.98 (d, 2H) 4.31 - 4.37 (m, 3H) 7.60 (s, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.24$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 454 [M+H]^+$ .

**Стадия 2**

**(4R или 4S)-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

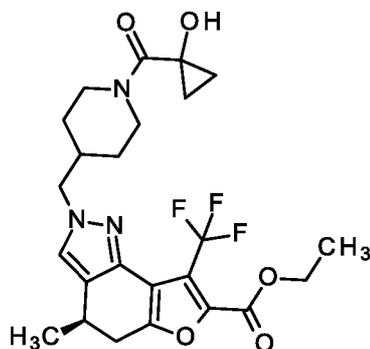


5           Этил   (4R   или   4S)-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 100 мг, 221 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 M; 2.0 экв., 221 мкл, 0.44 ммоль) в ТГФ (2 мл) и метаноле (2 мл) при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным  
10           раствором HCl до pH 4 и полученную в результате суспензию перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Смесь упаривали при пониженном давлении. После совместной перегонки остатка с толуолом указанное в заголовке соединение (150 мг) получали в виде сырого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

15           ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.59$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 426 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 95:****Стадия 1**

20           **этил (4R или 4S)-2-[[1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



1-Гидрокси-1-циклопропанкарбоновую кислоту (2.00 экв., 124 мг, 1.22 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) в атмосфере аргона, и добавляли НАТУ (1.15 экв., 265 мг, 0.70 ммоль) и DIPEA (3.0 экв., 0.32 мл, 1.82 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение нескольких минут при комнатной температуре. К этой смеси добавляли (4R или 4S)-4-метил-2-[[пиперидин-4-ил]метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 250 мг, 607 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 93 и ДМФА (1 мл), и смесь перемешивали в течение еще 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия и водой, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. Соответствующие слои разделяли и органический слой промывали водой, фильтровали через гидрофобную фильтровальную бумагу и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент D) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 33%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.712 (1.00), 0.724 (3.26), 0.731 (3.89), 0.740 (1.59), 0.850 (1.69), 0.859 (3.39), 0.866 (2.54), 0.878 (1.19), 0.932 (0.48), 0.948 (0.47), 1.124 (0.56), 1.147 (0.54), 1.267 (8.35), 1.284 (8.92), 1.289 (8.22), 1.307 (16.00), 1.325 (7.21), 1.531 (1.51), 1.559 (1.29), 2.009 (0.41), 2.028 (0.55), 2.037 (0.64), 2.045 (0.52), 2.323 (0.83), 2.327 (1.15), 2.331 (0.82), 2.518 (4.49), 2.523 (2.95), 2.597 (1.35), 2.623 (1.58), 2.639 (1.67), 2.665 (2.57), 2.669 (1.55), 2.673 (1.03), 3.061 (1.52), 3.079 (2.27), 3.102 (1.17), 3.120 (2.08), 3.147 (0.67), 3.164 (0.88), 3.172 (0.72), 3.179 (0.61), 3.188 (0.82), 3.205 (0.47), 3.966 (3.65), 3.983 (3.55), 4.315 (2.14), 4.333 (6.54), 4.351 (6.44), 4.368 (2.10), 6.267 (4.12), 7.612 (5.42).

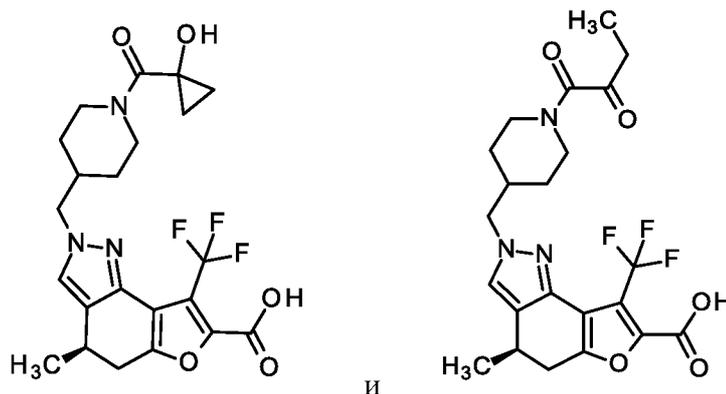
ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.24$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 496$  [M+H] $^+$ .

**Стадия 2**

**(4R или 4S)-2-{{1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

5 и

**(4R или 4S)-4-метил-2-{{1-(2-оксобутаноил)-4-пиперидил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидрофуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота  
(в виде смеси 1:1)**



и

10 Этил (4R или 4S)-2-{{1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 100 мг, 202 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 202 мкл, 0.4 ммоль) в ТГФ (2 мл) и метаноле (2 мл) при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь  
15 подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 4 и полученную в результате суспензию перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Смесь упаривали при пониженном давлении. После совместной перегонки остатка с толуолом указанное в заголовке соединения (160 мг) получали в виде сырого вещества,  
20 которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

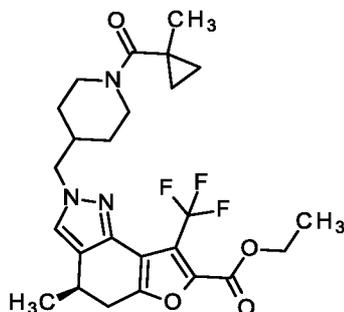
ЖХ-МС (Метод 1):

$R_t = 0.61$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 468 [M+H]^+$ ,

$R_t = 0.67$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 468 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 96:****Стадия 1**

этил (4R или 4S)-4-метил-2-[[1-(1-метилциклопропан-1-  
 карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-  
 5 фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат



1-Метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (2.00 экв, 122 мг, 1.22 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) в атмосфере аргона, добавляли НАТУ (1.15 экв., 265 мг, 0.70 ммоль) и DIPEA (3.0 экв., 0.32 мл, 1.82 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение нескольких минут при комнатной температуре. К этой смеси добавляли (4R или 4S)-4-метил-2-  
 10 [(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 250 мг, 607 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 93 и ДМФА (1 мл), и перемешивали в течение еще 72 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия и водой, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. Соответствующие слои разделяли и органический слой промывали водой, фильтровали через гидрофобную фильтровальную бумагу и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент Е) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 33%).

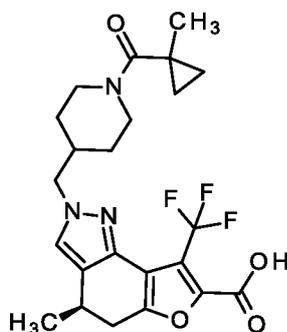
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.496 (1.18), 0.507 (3.90), 0.512 (3.86), 0.523 (1.54), 0.729 (1.34), 0.739 (3.81), 0.743 (3.66), 0.755 (1.15), 1.090 (0.69), 1.147 (0.59), 1.192 (16.00), 1.265 (7.38), 1.281 (7.77), 1.289 (6.52), 1.307 (13.44), 1.325 (6.28), 1.534 (1.36), 1.564 (1.12), 1.998 (0.37), 2.010 (0.42), 2.017 (0.49), 2.027 (0.58), 2.036 (0.48), 2.046 (0.41), 2.323 (1.25), 2.327 (1.80), 2.331 (1.28), 2.518 (7.54), 2.523 (4.71), 2.596 (1.24), 2.622 (1.42), 2.638 (1.50), 2.664

(2.75), 2.669 (2.17), 2.673 (1.54), 2.715 (0.30), 2.723 (0.32), 2.732 (0.35), 2.737 (0.35), 2.746 (0.37), 2.752 (0.37), 2.758 (0.37), 2.767 (0.36), 2.774 (0.36), 2.782 (0.34), 2.786 (0.34), 2.795 (0.31), 2.803 (0.29), 2.806 (0.27), 3.060 (1.35), 3.078 (1.95), 3.102 (0.99), 3.120 (1.82), 3.146 (0.63), 3.163 (0.79), 3.188 (0.75), 3.205 (0.46), 3.971 (3.37), 3.989 (3.30), 4.208 (1.48), 4.241 (1.40), 4.315 (1.66), 4.332 (5.40), 4.350 (5.26), 4.368 (1.55), 7.603 (4.83).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.37$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 494 [M+H]^+$ .

### Стадия 2

10 **(4R или 4S)-4-метил-2-{{1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**

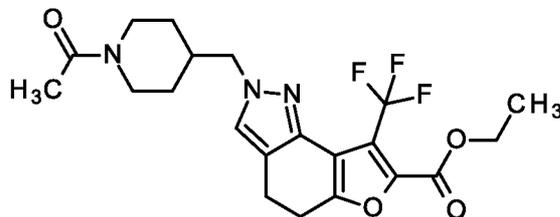


15 Этил (4R или 4S)-4-метил-2-{{1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 100 мг, 203 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 221 мкл, 0.44 ммоль) в ТГФ (2 мл) и метаноле (2 мл) при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 4 и 20 полученную в результате суспензию перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Смесь упаривали при пониженном давлении. После совместной перегонки остатка с толуолом указанное в заголовке соединение (140 мг) получали в виде сырого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

25 ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.68$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 466 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 97:****Стадия 1**

**этил 2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



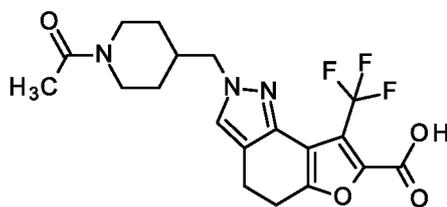
5

Этил 2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 225 мг, 566 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 88 суспендировали в ДХМ (2.7 мл). К реакционной смеси добавляли триэтиламин (CAS № [121-44-8], 10 2.5 экв., 197 мкл, 1.42 ммоль) с последующим добавлением ацетилхлорида (1.5 экв., 60 мкл, 0.85 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т. Реакционную смесь упаривали и к остатку при перемешивании добавляли смесь гексан / этилацетат (7:3, 10 мл). Твердое 15 вещество отфильтровывали и промывали смесью гексан / этилацетат (9:1, 2x 1 мл). Объединенный фильтрат упаривали с получением сырого вещества, которое затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент С) с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, выход 35%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.959 (0.20), 0.979 (0.45), 0.989 (0.47), 1.010 (0.51), 1.020 (0.48), 1.040 (0.23), 1.097 (0.20), 1.118 (0.44), 1.127 (0.49), 1.147 (0.52), 1.157 (0.48), 1.178 (0.24), 1.288 (4.70), 1.306 (10.35), 1.324 (4.90), 1.481 (0.60), 1.516 (1.00), 1.555 (0.52), 1.921 (0.24), 1.961 (16.00), 1.992 (0.45), 2.001 (0.52), 2.011 (0.42), 2.019 (0.36), 2.029 (0.29), 2.075 (0.79), 2.444 (0.46), 2.518 (3.25), 2.523 (2.08), 2.841 (0.87), 2.861 (2.87), 2.879 (2.10), 2.931 (0.48), 2.962 (2.95), 2.980 (3.38), 2.999 (1.15), 3.763 (0.61), 3.796 (0.57), 3.965 (3.15), 3.983 (3.11), 4.315 (1.84), 4.333 (4.88), 4.350 (4.74), 4.368 (1.35), 7.558 (4.29).

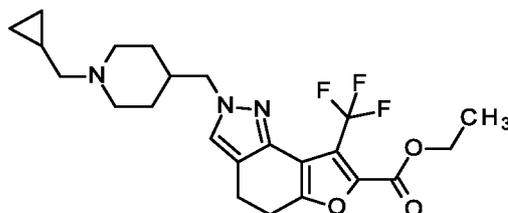
25

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.15$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 440$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2****2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновая кислота**

5           Этил    2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-  
2Н-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 90 мг, 204 мкмоль) со стадии 1  
подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 205  
мкл, 0.41 ммоль) в ТГФ (0.33 мл) и метаноле (0.33 мл) при к.т. в течение 18  
10 часов. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество водного  
раствора гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 205 мкл, 0.41 ммоль), и смесь  
нагревали при 60 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным  
раствором HCl до pH 4 и полученную в результате суспензию упаривали при  
15 пониженном давлении. Остаток обрабатывали ДХМ (50 мл) и при  
перемешивании по каплям добавляли насыщ. соляной раствор (300 мкл), и  
полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 30 мин при к.т.  
Фазы разделяли и органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и  
упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке  
соединения (117 мг) в виде сырого вещества, которое использовали на  
следующей стадии без дополнительной очистки.

20           ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.51 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 412 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 98:****Стадия 1****этил 2-{[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат**

25           Этил           2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-  
фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 225 мг, 566 мкмоль, в виде HCl-

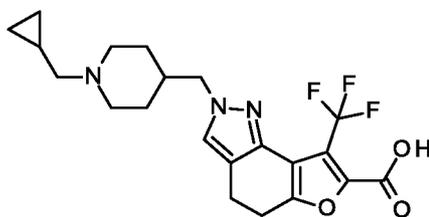
соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 88 растворяли в ДМФА (5 мл). К раствору добавляли карбонат калия (3.0 экв., 234 мг, 1.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин при к.т. К реакционной смеси по каплям добавляли (бромметил)циклопропан (1.5 экв., 82 мкл, 0.85 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 часов при 80 °С. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли этилацетатом и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный в результате сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент F) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, выход 13%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.007 (1.05), 0.018 (3.68), 0.030 (4.04), 0.044 (1.33), 0.399 (1.27), 0.409 (3.15), 0.413 (3.18), 0.419 (1.78), 0.424 (1.74), 0.429 (3.43), 0.433 (3.29), 0.444 (1.26), 0.773 (0.77), 0.786 (1.17), 1.155 (0.54), 1.177 (1.40), 1.184 (1.50), 1.207 (1.72), 1.214 (1.56), 1.237 (0.90), 1.288 (7.23), 1.306 (16.00), 1.316 (1.36), 1.324 (7.49), 1.345 (0.49), 1.363 (0.97), 1.382 (0.48), 1.458 (1.91), 1.488 (1.52), 1.719 (0.82), 1.737 (0.68), 1.797 (1.35), 1.822 (2.40), 1.851 (1.38), 2.074 (1.26), 2.106 (5.72), 2.123 (5.85), 2.518 (11.04), 2.523 (6.74), 2.836 (1.42), 2.857 (4.33), 2.876 (3.17), 2.897 (2.19), 2.925 (2.15), 2.959 (3.36), 2.976 (4.98), 2.999 (1.44), 3.221 (0.58), 3.370 (0.78), 3.938 (4.70), 3.955 (4.50), 4.314 (2.05), 4.332 (6.77), 4.350 (6.72), 4.368 (2.04), 4.377 (0.42), 4.419 (0.43), 4.437 (0.42), 7.461 (0.53), 7.550 (6.25), 8.549 (0.43), 8.661 (0.47).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.46$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 452$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия 2

2- $\{[1-(\text{циклопропилметил})\text{пиперидин-4-ил}]\text{метил}\}$ -8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота



Этил 2- $\{[1-(\text{циклопропилметил})\text{пиперидин-4-ил}]\text{метил}\}$ -8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 33 мг, 73 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 73 мкл, 146 мкмоль) в ТГФ (0.12 мл) и метаноле (0.12 мл) при к.т. в

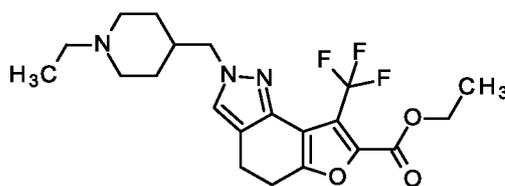
течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество водного раствора гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 73 мкл, 146 мкмоль), и смесь нагревали при 60 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 4 и полученную в результате суспензию упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ДХМ (50 мл) и при перемешивании по каплям добавляли насыщ. соляной раствор (300 мкл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 30 мин при к.т. Фазы разделяли и органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (68 мг) в виде сырого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.68 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 424 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение 99:**

**Стадия 1**

15 **этил 2-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



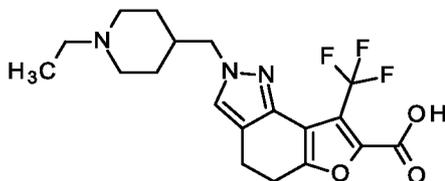
Этил 2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 225 мг, 566 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 88 растворяли в ДМФА (5 мл). К раствору добавляли триэтиламин (CAS № [121-44-8], 2.5 экв., 197 мкл, 1.42 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин при к.т. К реакционной смеси по каплям добавляли йодэтан (1.5 экв., 68 мкл, 850 мкмоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 18 часов при к.т. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Фазы разделяли, и органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Полученный в результате сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент F) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, выход 7%).

30 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.911 (0.55), 0.937 (4.91), 0.955 (11.71), 0.973 (5.13), 1.125 (0.40), 1.134 (0.45), 1.155 (1.12), 1.164 (1.21), 1.186

(1.37), 1.194 (1.25), 1.216 (0.63), 1.225 (0.58), 1.288 (7.07), 1.298 (0.89), 1.306 (16.00), 1.315 (1.29), 1.323 (7.13), 1.333 (0.54), 1.457 (1.57), 1.486 (1.28), 1.693 (0.50), 1.712 (0.68), 1.734 (1.55), 1.758 (2.18), 1.787 (1.10), 2.231 (1.43), 2.249 (4.71), 2.266 (4.52), 2.285 (1.35), 2.337 (0.55), 2.518 (6.23), 2.523 (4.05), 2.678 (0.54), 2.796 (1.78), 2.825 (1.80), 2.834 (1.98), 2.855 (3.81), 2.874 (2.71), 2.958 (2.87), 2.975 (4.43), 2.994 (1.25), 2.998 (1.25), 3.933 (4.14), 3.951 (4.01), 4.314 (1.91), 4.332 (6.32), 4.349 (6.24), 4.359 (0.53), 4.367 (1.85), 7.461 (0.41), 7.550 (5.72).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.37$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 426 [M+H]^+$ .

10 **Стадия 2**  
**2-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



15 Этил 2-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.00 экв., 18 мг, 42 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 42 мкл, 84 мкмоль) в ТГФ (0.07 мл) и метаноле (0.07 мл) при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 4 и полученную в результате суспензию упаривали при пониженном давлении.

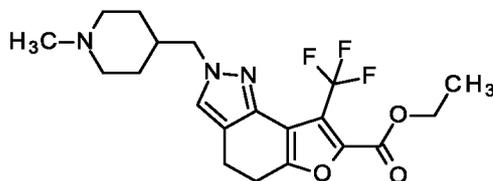
20 Остаток обрабатывали ДХМ (50 мл) и при перемешивании по каплям добавляли насыщ. соляной раствор (300 мкл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 30 мин при к.т. Фазы разделяли и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (34 мг) в виде сырого вещества,

25 которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.63$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 398 [M+H]^+$ .

**Промежуточное соединение 100:****Стадия 1**

**этил 2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат**



5

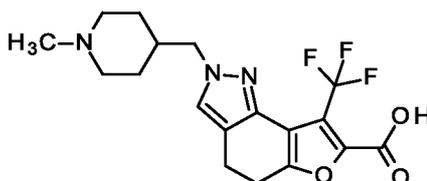
Этил 2-[(пиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (1.0 экв., 225 мг, 566 мкмоль, в виде HCl-соли) со стадии 2 получения Промежуточного соединения 88 растворяли в метаноле (3 мл) в атмосфере азота. К раствору добавляли уксусную кислоту (2 экв., 65 мкл, 1.13 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин при к.т. К реакционной смеси порциями добавляли цианоборогидрид натрия (2 экв., 71 мг, 1.13 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин при к.т. К полученной в результате реакционной смеси добавляли раствор формальдегида в воде (37 мас.%, 2 экв., 85 мкл, 1.13 мкмоль), и смесь нагревали при 60 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью ДХМ и нейтрализовали с использованием 2 н. водн. раствора NaOH до pH 10. После перемешивания в течение 10 мин при к.т., фазы разделяли и водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (880 мг) в виде сырого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.27$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 412 [M+H]^+$ .

**Стадия 2**

**2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоновая кислота**



25

Этил 2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксилат (880 мг в виде сырого вещества, теоретически: 1.00 экв., 232 мг, 563 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с

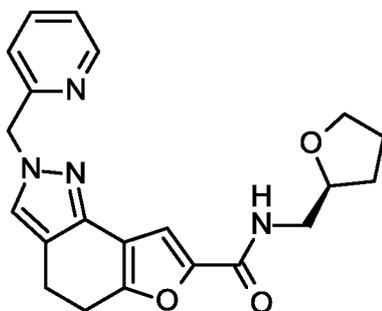
водным раствором гидроксида лития (2 М; 2.0 экв., 564 мкл, 1.13 ммоль) в ТГФ (0.9 мл) и метаноле (0.9 мл) при к.т. в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли 6 н. водным раствором HCl до pH 4 и полученную в результате суспензию упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ДХМ (50 мл) и при перемешивании по каплям добавляли насыщ. соляной раствор (300 мкл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 30 мин при к.т. Фазы разделяли и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением сырого вещества. Сырое вещество обрабатывали смесью ДХМ/EtOH (9:1) и твердые вещества отфильтровывали, промывали с помощью ДХМ и полученный в результате фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (465 мг) в виде сырого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.57 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 384 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – ПРИМЕРЫ

### Пример 1:

**2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



20 В соответствии с GP G (условия C) 2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбальдегид (Промежуточное соединение 1; 1.00 экв., 50.0 мг, 179 мкмоль) подвергали реакции с 1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанаминном (CAS № [7175-81-7]; 5.0 экв., 90.5 мг, 895 мкмоль), цианидом натрия (1.0 экв., 8.8 мг, 180 мкмоль) и диоксидом марганца (IV) (15.0 экв., 233 мг, 2.69 ммоль) в ТГФ (2 мл) при к.т. в течение 30 минут. Добавляли другую порцию диоксида марганца (IV) (15.0 экв., 233 мг, 2.69 ммоль) и перемешивание при к.т. продолжали в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат разбавляли дихлорметаном и промывали водой и соляным

раствором. Органическую фазу сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 47%).

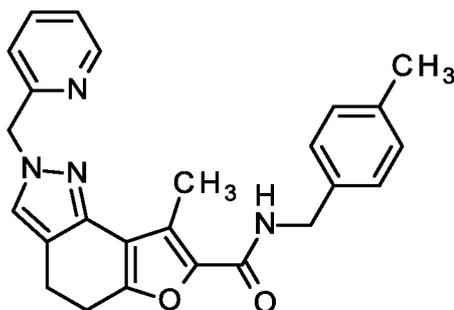
5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.52-1.60 (m, 1H), 1.74-1.91 (m, 3H), 2.87-2.97 (m, 4H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.77 (dt, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.54 (ddd, 1H).

ЖХ-МС (Метод А):  $R_t = 0.87$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 379$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

**Пример 2:**

**8-метил-*N*-[(4-метилфенил)метил]-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид**

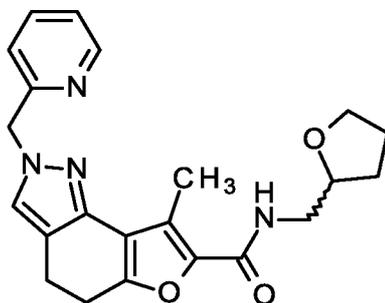


15 В соответствии с GP G (условия А) 8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновую кислоту (Промежуточное соединение 2; 1.00 экв., 55.0 мг, 178 мкмоль) подвергли реакции с 1-(4-метилфенил)метанаминном (1.2 экв., 27 мкл, 210 мкмоль), НАТУ (CAS № [148893-10-1]; 1.5 экв., 101 мг, 267 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламинном (CAS № [7087-68-5]; 3.0 экв., 93 мкл, 530 мкмоль) в ДМФА (2 мл) при к.т. в течение

20 ночи с получением после препаративной ВЭЖХ указанного в заголовке соединения (30 мг, 38%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.26 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.85-2.93 (m, 4H), 4.33 (d, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.31 (ddd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77 (dt, 1H), 8.54 (ddd, 1H), 8.62 (t, 1H).

25 ЖХ-МС (Метод А):  $R_t = 1.20$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 413$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 3:****8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-*N*-[(2*R/S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2*H*-фуро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид**

5 В соответствии с GP G (условия А) 8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуро[2,3-*g*]индазол-7-карбоновую кислоту (Промежуточное соединение 2; 1.00 экв., 55.0 мг, 178 мкмоль) подвергали реакции с 1-[(2*R/S*)-тетрагидрофуран-2-ил]метанаминном (CAS № [4795-29-3]; 1.2 экв., 22 мкл, 210 мкмоль), НАТУ (CAS № [148893-10-1]; 1.5 экв., 101 мг, 267 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламинном (CAS № [7087-68-5]; 3.0 экв., 93 мкл, 530 мкмоль) в 10 ДМФА (2 мл) при к.т. в течение ночи с получением после препаративной ВЭЖХ указанного в заголовке соединения (40 мг, 53%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.53-1.61 (m, 1H), 1.74-1.90 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.86-2.93 (m, 4H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.53-8.54 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод А): R<sub>t</sub> = 0.97 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 393 [M+H]<sup>+</sup>.

Энантиомеры рацемического вещества Примера 3 разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; Колонка: 20 Chiralpak IE 5 мкм 250x30 мм; Элюент А: *трет*-бутилметилловый эфир + 0.1% диэтиламина; Элюент В: этанол; Изократический режим: 90% А + 10% В; Поток: 40 мл/мин; Температура: 25 °С; Детектирование: УФ 254 нм) и определяли аналитические характеристики с помощью хиральной ВЭЖХ (Прибор: Agilent 25 1260 ВЭЖХ; Колонка: Chiralpak IE 3 мкм 100x4.6 мм; Элюент А: *трет*-бутилметилловый эфир + 0.1% диэтиламина; Элюент В: этанол; Изократический режим: 90% А + 10% В; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25 °С; Детектирование: УФ: 254 нм):

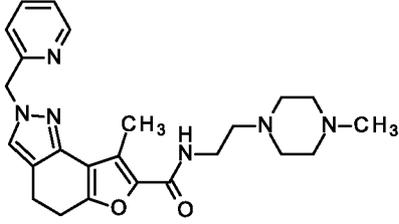
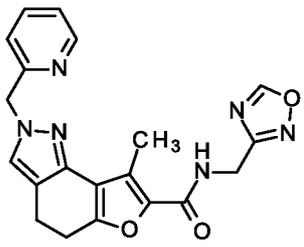
**Пример 3-1: 8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**

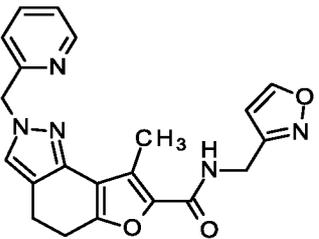
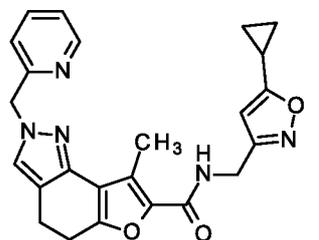
$R_t = 3.91$  мин;  $[\alpha]_D^{20} = -16.3^\circ \pm 1.79^\circ$  (C = 10.0 мг/мл, метанол),

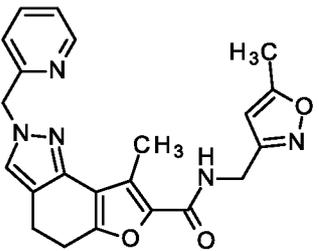
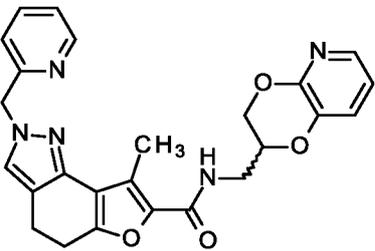
**Пример 3-2: 8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**

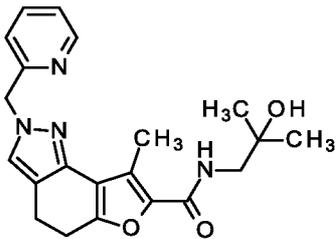
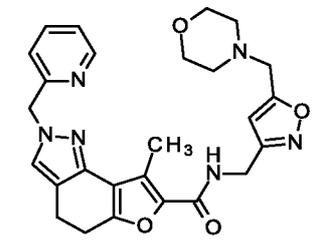
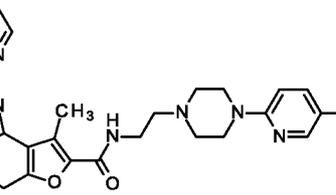
$R_t = 5.00$  мин;  $[\alpha]_D^{20} = +14.8^\circ \pm 1.89^\circ$  (C = 10.0 мг/мл, метанол).

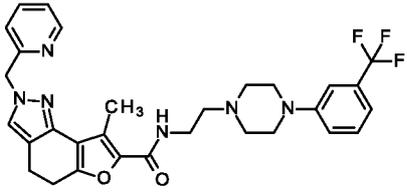
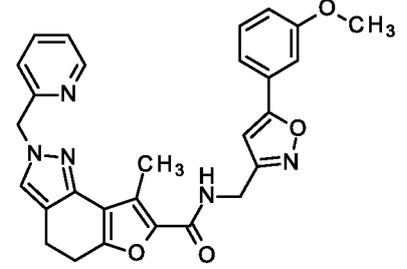
**Таблица 2: Следующие Примеры (4 - 147) получали по аналогии с Примером 3, исходя из приведенных промежуточных соединений и коммерчески доступных аминов (или их солей), применяя указанную общую методику.**

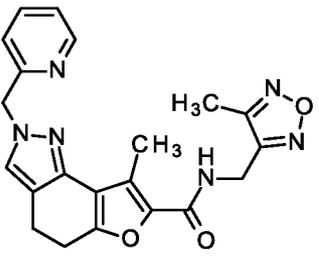
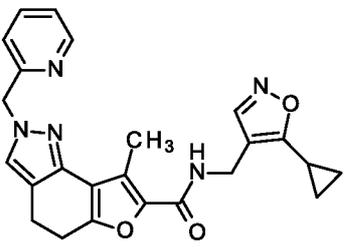
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC	Аналитические данные	Способы получения или разделения
4	 <p>8-метил-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [м.д.]: 2.134 (13.81), 2.297 (1.26), 2.323 (2.11), 2.327 (2.46), 2.331 (2.01), 2.388 (2.65), 2.405 (4.09), 2.423 (2.65), 2.438 (16.00), 2.522 (4.49), 2.665 (1.23), 2.669 (1.63), 2.673 (1.20), 2.739 (0.45), 2.888 (10.62), 3.267 (0.91), 3.283 (2.03), 3.300 (2.19), 5.381 (6.98), 7.057 (1.85), 7.077 (1.95), 7.289 (0.94), 7.303 (1.10), 7.308 (1.12), 7.320 (1.10), 7.632 (5.03), 7.750 (1.04), 7.754 (1.04), 7.769 (1.77), 7.773 (1.74), 7.788 (0.94), 7.793 (0.91), 7.906 (0.75), 7.921 (1.61), 7.935 (0.75), 8.529 (1.47), 8.539 (1.55), 8.541 (1.53). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.85$ мин, $m/z = 435$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с HATU)
5	 <p>8-метил-N-[(1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [м.д.]: 2.44 (s, 3H), 2.86-2.93 (m, 4H), 4.54 (d, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 8.54 (ddd, 1H), 8.75 (t, 1H), 9.54 (s, 1H). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.85$ мин, $m/z = 391$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с HATU)

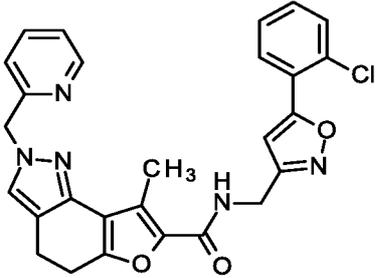
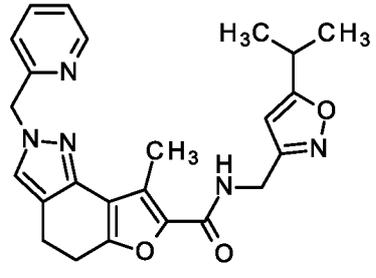
6	 <p>8-метил-N-(1,2-оксазол-3-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [м.д.]: 2.454 (16.00), 2.518 (1.95), 2.522 (1.21), 2.755 (0.45), 2.889 (2.88), 2.897 (8.51), 2.905 (3.29), 4.452 (3.32), 4.467 (3.30), 5.385 (6.42), 6.487 (3.97), 6.492 (4.36), 7.060 (1.76), 7.079 (1.84), 7.289 (0.89), 7.291 (0.87), 7.301 (0.93), 7.304 (0.96), 7.308 (1.13), 7.310 (0.97), 7.320 (1.03), 7.322 (0.94), 7.639 (5.08), 7.750 (1.09), 7.754 (1.06), 7.769 (1.79), 7.774 (1.86), 7.788 (0.98), 7.793 (0.98), 8.527 (1.17), 8.530 (1.34), 8.532 (1.36), 8.534 (1.23), 8.539 (1.22), 8.542 (1.38), 8.544 (1.27), 8.546 (1.15), 8.703 (0.73), 8.718 (1.58), 8.733 (0.71), 8.812 (3.54), 8.815 (3.26). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.90$ мин, $m/z = 390$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
7	 <p>N-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [м.д.]: 0.821 (0.77), 0.832 (2.58), 0.838 (2.57), 0.844 (2.54), 0.847 (1.52), 0.850 (2.70), 0.860 (1.11), 0.993 (1.10), 1.003 (2.52), 1.010 (2.36), 1.014 (1.26), 1.021 (1.13), 1.024 (2.72), 1.031 (2.25), 1.042 (0.84), 1.606 (0.62), 2.081 (0.77), 2.090 (0.83), 2.094 (0.47), 2.102 (1.49), 2.111 (0.48), 2.114 (0.77), 2.123 (0.74), 2.452 (16.00), 2.518 (3.26), 2.523 (2.28), 2.893 (10.23), 2.898 (3.49), 3.566 (1.11), 4.340 (3.22), 4.355 (3.20), 5.385 (6.22), 6.089 (6.38), 7.060 (1.74), 7.080 (1.82), 7.290 (0.89), 7.293 (0.84), 7.302 (0.95), 7.305 (0.95), 7.309 (1.02), 7.311 (0.93), 7.321 (1.02), 7.323 (0.95), 7.639 (5.18), 7.751 (1.14), 7.755 (1.11), 7.770 (1.80), 7.775 (1.94), 7.789 (1.01), 7.794 (1.01), 8.528 (1.16), 8.530 (1.31), 8.532 (1.32), 8.535 (1.22), 8.540 (1.17), 8.542 (1.34), 8.544 (1.22), 8.547 (1.14), 8.634 (0.71), 8.649 (1.56), 8.664 (0.68). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.07$ мин, $m/z = 430$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)

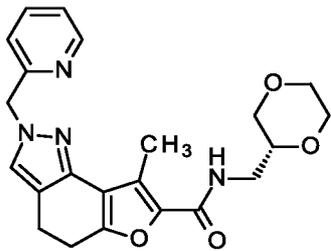
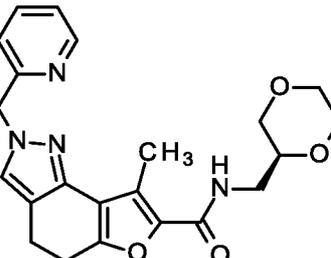
8	 <p>8-метил-<i>N</i>-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.336 (0.60), 2.352 (11.98), 2.354 (11.85), 2.451 (16.00), 2.518 (6.29), 2.522 (3.99), 2.678 (0.52), 2.888 (3.26), 2.894 (9.97), 2.900 (3.39), 3.566 (2.98), 4.356 (3.34), 4.372 (3.31), 5.385 (6.39), 6.134 (3.47), 6.136 (3.42), 7.061 (1.72), 7.080 (1.80), 7.289 (0.86), 7.293 (0.89), 7.302 (0.91), 7.305 (0.99), 7.308 (1.04), 7.311 (0.91), 7.320 (1.02), 7.324 (0.94), 7.638 (5.06), 7.751 (1.07), 7.755 (1.15), 7.770 (1.83), 7.774 (1.91), 7.789 (0.94), 7.794 (0.91), 8.527 (1.12), 8.530 (1.33), 8.532 (1.31), 8.534 (1.23), 8.539 (1.17), 8.542 (1.36), 8.544 (1.23), 8.546 (1.15), 8.662 (0.73), 8.677 (1.57), 8.693 (0.70). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.99 мин, m/z = 404 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
9	 <p><i>N</i>-[(2<i>R/S</i>)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.933 (1.22), 0.935 (0.43), 0.949 (1.24), 2.306 (0.91), 2.336 (0.51), 2.456 (16.00), 2.518 (6.12), 2.522 (3.81), 2.659 (0.51), 2.756 (0.51), 2.879 (1.02), 2.892 (2.59), 2.905 (5.54), 2.914 (3.07), 3.430 (0.63), 3.445 (0.51), 3.450 (0.69), 3.465 (1.12), 3.480 (0.58), 3.521 (0.58), 3.536 (1.14), 3.552 (0.74), 3.566 (2.39), 3.571 (0.71), 4.130 (1.07), 4.148 (1.22), 4.160 (1.19), 4.177 (1.37), 4.355 (0.79), 4.360 (0.99), 4.372 (0.79), 4.377 (0.84), 4.437 (1.50), 4.443 (1.42), 4.466 (1.30), 4.472 (1.09), 5.386 (6.40), 6.932 (2.21), 6.944 (2.03), 6.952 (2.29), 6.963 (2.26), 7.064 (1.78), 7.084 (1.85), 7.291 (0.97), 7.293 (0.99), 7.302 (3.33), 7.306 (3.35), 7.309 (1.32), 7.312 (1.12), 7.322 (3.40), 7.325 (2.59), 7.632 (0.41), 7.640 (5.03), 7.735 (2.29), 7.740 (2.59), 7.747 (2.46), 7.752 (3.25), 7.757 (1.32), 7.771 (1.90), 7.776 (1.93), 7.790 (0.99), 7.795 (0.97), 8.366 (0.69), 8.381 (1.47), 8.396 (0.69), 8.529 (1.24), 8.531 (1.40), 8.533 (1.45), 8.535 (1.27), 8.541 (1.30), 8.543 (1.42), 8.545 (1.37), 8.547 (1.17). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.97 мин, m/z = 458 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)

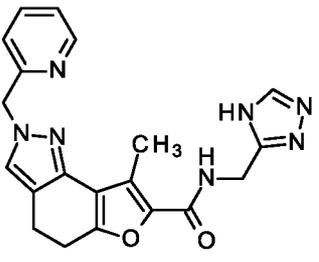
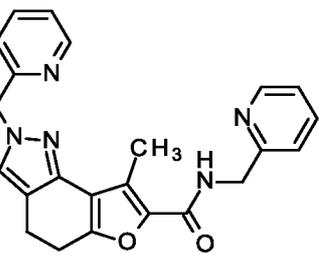
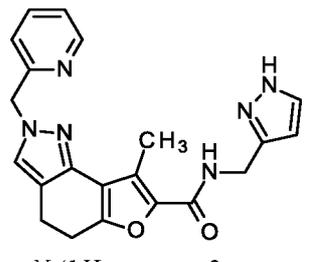
10	 <p><i>N</i>-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.082 (16.00), 2.450 (9.71), 2.518 (2.68), 2.522 (1.68), 2.673 (0.49), 2.886 (1.55), 2.897 (2.45), 2.903 (2.59), 2.915 (2.00), 3.182 (2.12), 3.197 (2.12), 4.626 (4.38), 5.385 (4.13), 7.057 (1.10), 7.077 (1.16), 7.289 (0.54), 7.292 (0.54), 7.301 (0.58), 7.305 (0.59), 7.308 (0.66), 7.311 (0.59), 7.320 (0.64), 7.323 (0.59), 7.580 (0.42), 7.595 (0.90), 7.610 (0.42), 7.636 (3.12), 7.750 (0.68), 7.755 (0.70), 7.769 (1.15), 7.774 (1.16), 7.788 (0.59), 7.794 (0.59), 8.528 (0.71), 8.531 (0.79), 8.532 (0.85), 8.535 (0.72), 8.540 (0.74), 8.543 (0.82), 8.545 (0.80), 8.547 (0.69). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.88 мин, m/z = 381 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
11	 <p>8-метил-<i>N</i>-{[5-(морфолин-4-илметил)-1,2-оксазол-3-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.331 (1.14), 2.382 (3.40), 2.394 (4.56), 2.404 (3.50), 2.456 (16.00), 2.518 (6.62), 2.522 (4.07), 2.878 (1.31), 2.896 (9.97), 2.903 (3.82), 3.542 (4.32), 3.554 (5.53), 3.565 (4.22), 3.608 (1.19), 3.637 (9.33), 4.402 (3.42), 4.417 (3.40), 5.385 (7.57), 6.312 (5.51), 7.060 (1.96), 7.079 (2.03), 7.290 (1.04), 7.305 (1.24), 7.308 (1.24), 7.321 (1.19), 7.640 (5.23), 7.750 (1.09), 7.755 (1.09), 7.770 (1.96), 7.774 (1.93), 7.789 (0.99), 7.794 (0.97), 8.530 (1.61), 8.532 (1.61), 8.542 (1.61), 8.688 (0.84), 8.703 (1.81), 8.719 (0.82). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.92 мин, m/z = 489 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
12	 <p>8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-<i>N</i>-(2-{4-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}этил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.447 (16.00), 2.472 (1.82), 2.515 (4.31), 2.518 (2.77), 2.522 (1.96), 2.881 (2.55), 2.890 (5.99), 2.898 (3.08), 3.349 (1.72), 3.362 (1.62), 3.376 (0.64), 3.606 (2.73), 3.616 (3.37), 3.625 (2.41), 5.381 (6.48), 6.945 (1.65), 6.963 (1.67), 7.061 (1.74), 7.077 (1.79), 7.291 (0.85), 7.294 (0.84), 7.301 (0.85), 7.303 (0.92), 7.306 (0.97), 7.309 (0.88), 7.317 (0.92), 7.318 (0.92), 7.632 (4.90), 7.753 (1.04), 7.757 (1.12), 7.769 (3.00), 7.772 (2.62), 7.784 (1.23), 7.788 (2.07), 7.792 (1.15), 7.992 (0.70), 8.004 (1.51), 8.015 (0.73), 8.396 (1.76), 8.401 (1.69), 8.528 (1.12), 8.530 (1.25), 8.532 (1.22), 8.533 (1.08), 8.538 (1.13), 8.540 (1.29), 8.541 (1.23), 8.543 (1.09). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.25 мин, m/z = 564 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)

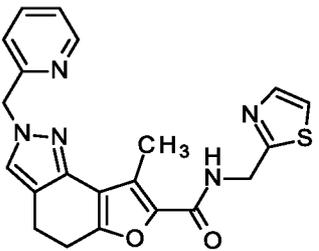
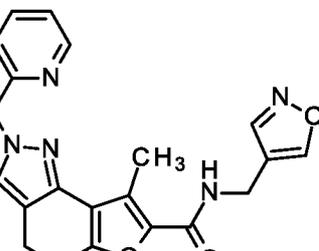
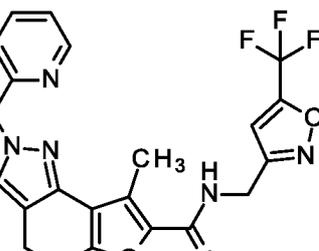
<p>13</p>  <p>8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-<i>N</i>-(2-{4-[3-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}этил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.448 (13.47), 2.518 (3.20), 2.522 (2.00), 2.554 (2.05), 2.567 (2.79), 2.579 (2.20), 2.673 (0.51), 2.880 (2.35), 2.888 (6.73), 2.896 (2.65), 3.208 (2.20), 3.221 (2.75), 3.232 (2.08), 3.337 (16.00), 3.350 (1.81), 3.367 (1.38), 3.383 (0.56), 5.380 (5.11), 7.045 (1.03), 7.057 (1.66), 7.060 (1.47), 7.064 (1.22), 7.077 (1.58), 7.153 (1.52), 7.207 (0.73), 7.228 (0.86), 7.233 (0.78), 7.287 (0.75), 7.290 (0.77), 7.299 (0.78), 7.302 (0.81), 7.306 (0.86), 7.309 (0.83), 7.318 (0.84), 7.321 (0.81), 7.388 (0.80), 7.408 (1.25), 7.427 (0.57), 7.631 (4.34), 7.748 (0.91), 7.753 (0.93), 7.768 (1.55), 7.772 (1.60), 7.787 (0.84), 7.791 (0.81), 7.982 (0.56), 7.997 (1.23), 8.011 (0.56), 8.526 (0.93), 8.528 (1.12), 8.531 (1.10), 8.532 (1.03), 8.538 (0.98), 8.540 (1.15), 8.543 (1.07), 8.545 (0.95).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.32 мин, m/z = 563 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)</p>
<p>14</p>  <p><i>N</i>-{5-(3-метоксифенил)-1,2-оксазол-3-ил}метил}-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.472 (11.91), 2.518 (1.41), 2.522 (0.90), 2.893 (2.01), 2.902 (5.58), 2.910 (2.31), 3.811 (0.44), 3.821 (16.00), 3.831 (0.50), 4.475 (2.18), 4.490 (2.16), 5.387 (4.59), 6.965 (5.30), 7.037 (0.68), 7.044 (0.85), 7.051 (1.09), 7.060 (1.88), 7.063 (1.60), 7.067 (1.43), 7.083 (1.44), 7.289 (0.65), 7.293 (0.65), 7.301 (0.68), 7.305 (0.72), 7.308 (0.77), 7.311 (0.71), 7.320 (0.76), 7.323 (0.70), 7.384 (1.22), 7.388 (1.42), 7.392 (1.64), 7.401 (0.45), 7.419 (1.88), 7.425 (1.56), 7.429 (1.43), 7.434 (3.05), 7.436 (2.97), 7.641 (3.66), 7.751 (0.83), 7.755 (0.82), 7.771 (1.34), 7.775 (1.40), 7.790 (0.72), 7.794 (0.73), 8.528 (0.84), 8.531 (0.99), 8.532 (0.96), 8.535 (0.90), 8.541 (0.86), 8.543 (1.01), 8.545 (0.92), 8.547 (0.84), 8.748 (0.55), 8.763 (1.25), 8.778 (0.53).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.18 мин, m/z = 496 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)</p>

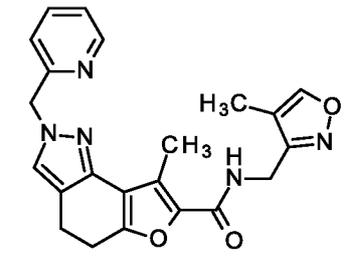
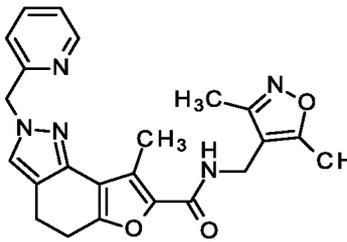
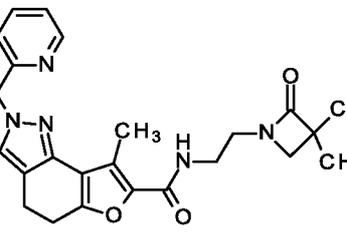
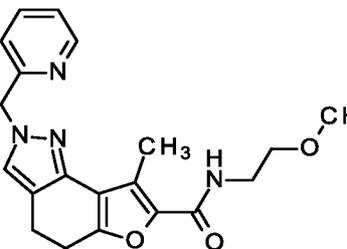
15	 <p>8-метил-<i>N</i>-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 2.374 (16.00), 2.445 (11.53), 2.515 (0.91), 2.518 (0.86), 2.522 (0.67), 2.890 (1.80), 2.900 (4.08), 2.907 (2.19), 4.555 (2.92), 4.566 (2.87), 5.385 (4.72), 7.058 (1.19), 7.074 (1.25), 7.291 (0.58), 7.294 (0.59), 7.301 (0.62), 7.303 (0.66), 7.306 (0.68), 7.309 (0.62), 7.317 (0.65), 7.318 (0.65), 7.640 (3.29), 7.753 (0.73), 7.757 (0.71), 7.768 (1.22), 7.772 (1.25), 7.784 (0.64), 7.787 (0.63), 8.528 (0.72), 8.530 (0.84), 8.532 (0.89), 8.534 (0.79), 8.538 (0.78), 8.540 (0.86), 8.541 (0.83), 8.543 (0.74), 8.796 (0.53), 8.807 (1.14), 8.819 (0.52). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.99$ мин, $m/z = 403$ [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)
16	 <p><i>N</i>-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 0.949 (0.72), 0.958 (2.17), 0.963 (2.29), 0.968 (1.99), 0.970 (1.73), 0.973 (2.29), 0.980 (1.12), 1.038 (1.03), 1.045 (2.23), 1.050 (1.75), 1.055 (1.31), 1.060 (1.16), 1.062 (2.38), 1.067 (1.74), 1.077 (0.70), 1.298 (0.40), 2.285 (0.73), 2.291 (0.75), 2.295 (0.43), 2.301 (1.34), 2.308 (0.46), 2.312 (0.70), 2.318 (0.73), 2.365 (0.46), 2.450 (16.00), 2.515 (1.92), 2.518 (1.79), 2.522 (1.37), 2.639 (0.45), 2.881 (2.91), 2.887 (8.47), 2.893 (3.17), 4.237 (3.59), 4.249 (3.53), 5.381 (6.74), 7.059 (1.73), 7.075 (1.81), 7.291 (0.82), 7.293 (0.89), 7.301 (0.88), 7.303 (0.97), 7.306 (0.99), 7.308 (0.92), 7.316 (0.97), 7.318 (1.00), 7.632 (4.92), 7.752 (1.01), 7.756 (1.08), 7.768 (1.72), 7.771 (1.67), 7.783 (0.96), 7.787 (0.94), 8.345 (5.80), 8.528 (1.11), 8.529 (1.31), 8.531 (1.31), 8.533 (1.15), 8.537 (1.06), 8.539 (1.29), 8.541 (1.29), 8.543 (1.13), 8.582 (0.75), 8.594 (1.59), 8.605 (0.73). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.04$ мин, $m/z = 430$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)

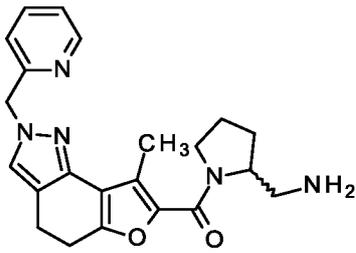
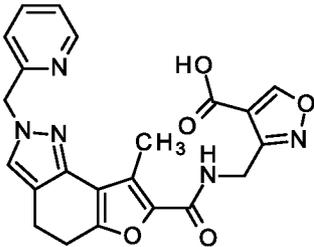
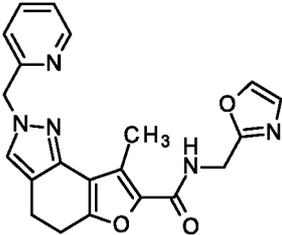
<p>17</p>  <p><i>N</i>-[5-(2-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]метил-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  [м.д.]: 2.464 (16.00), 2.515 (1.40), 2.518 (1.27), 2.522 (1.00), 2.878 (0.48), 2.893 (2.70), 2.902 (4.45), 2.906 (4.56), 2.915 (3.27), 2.929 (0.51), 4.516 (3.53), 4.529 (3.46), 5.387 (7.06), 7.018 (7.13), 7.061 (1.86), 7.077 (1.90), 7.293 (0.90), 7.303 (1.02), 7.306 (1.05), 7.316 (1.00), 7.506 (0.58), 7.516 (1.66), 7.520 (2.00), 7.523 (1.87), 7.529 (3.81), 7.535 (2.05), 7.538 (1.95), 7.542 (1.93), 7.552 (0.73), 7.557 (0.41), 7.640 (5.03), 7.656 (2.05), 7.660 (1.28), 7.663 (1.03), 7.670 (1.30), 7.675 (1.50), 7.753 (1.02), 7.756 (1.03), 7.768 (1.84), 7.772 (1.82), 7.784 (0.90), 7.787 (0.94), 7.891 (1.87), 7.896 (1.40), 7.903 (1.06), 7.906 (1.10), 7.910 (1.67), 8.531 (1.34), 8.532 (1.32), 8.540 (1.37), 8.542 (1.32), 8.778 (0.83), 8.790 (1.83), 8.802 (0.81).  ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 1.23</math> мин,  <math>m/z = 500</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2;  GP G (условия А с ТЗР)</p>
<p>18</p>  <p><i>N</i>-[(5-изопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  [м.д.]: 1.208 (16.00), 1.225 (15.90), 2.457 (11.68), 2.518 (1.31), 2.522 (0.83), 2.889 (2.25), 2.895 (6.73), 2.902 (2.41), 3.024 (0.69), 3.039 (0.90), 3.057 (0.67), 4.375 (2.42), 4.391 (2.40), 5.385 (4.63), 6.124 (3.35), 6.126 (3.35), 7.060 (1.28), 7.079 (1.34), 7.289 (0.63), 7.292 (0.62), 7.301 (0.67), 7.304 (0.71), 7.308 (0.74), 7.310 (0.66), 7.320 (0.72), 7.323 (0.66), 7.639 (3.63), 7.750 (0.75), 7.755 (0.77), 7.769 (1.30), 7.774 (1.30), 7.788 (0.64), 7.794 (0.65), 8.528 (0.83), 8.530 (0.93), 8.532 (0.96), 8.534 (0.86), 8.540 (0.87), 8.542 (0.96), 8.545 (0.91), 8.546 (0.79), 8.661 (0.54), 8.676 (1.18), 8.691 (0.52).  ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 1.12</math> мин,  <math>m/z = 432</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2;  GP G (условия А с ТЗР)</p>

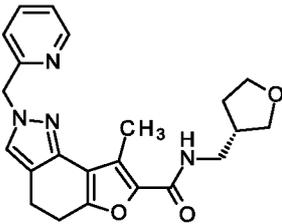
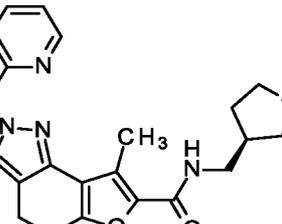
<p>19-1</p>  <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.441 (16.00), 2.515 (1.61), 2.518 (1.41), 2.522 (1.10), 2.883 (2.78), 2.893 (6.07), 2.900 (3.25), 3.165 (0.70), 3.180 (0.91), 3.185 (1.35), 3.192 (1.49), 3.204 (2.14), 3.208 (1.55), 3.219 (0.76), 3.227 (1.69), 3.231 (1.47), 3.244 (0.92), 3.258 (0.69), 3.420 (0.44), 3.425 (0.54), 3.442 (1.09), 3.447 (1.17), 3.464 (0.93), 3.469 (0.86), 3.515 (0.76), 3.520 (0.86), 3.538 (1.12), 3.543 (1.15), 3.560 (0.53), 3.565 (0.71), 3.609 (1.55), 3.614 (1.00), 3.621 (0.69), 3.628 (1.52), 3.633 (1.26), 3.685 (1.18), 3.689 (1.04), 3.713 (2.03), 3.737 (0.88), 5.383 (7.04), 7.062 (1.77), 7.078 (1.83), 7.293 (0.85), 7.294 (0.88), 7.302 (0.93), 7.304 (0.98), 7.307 (1.00), 7.317 (0.98), 7.319 (0.96), 7.633 (4.83), 7.754 (1.02), 7.758 (1.06), 7.770 (1.72), 7.773 (1.75), 7.785 (0.96), 7.789 (0.93), 8.047 (0.73), 8.059 (1.58), 8.071 (0.73), 8.529 (1.09), 8.531 (1.26), 8.533 (1.29), 8.535 (1.17), 8.539 (1.16), 8.541 (1.33), 8.543 (1.27).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.89 мин, m/z = 407 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)</p>
<p>19-2</p>  <p><i>N</i>-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.441 (16.00), 2.515 (1.58), 2.518 (1.60), 2.522 (1.25), 2.882 (2.57), 2.890 (5.32), 2.892 (5.62), 2.900 (3.23), 3.164 (0.71), 3.176 (0.53), 3.180 (0.86), 3.185 (1.32), 3.192 (1.48), 3.204 (2.11), 3.207 (1.50), 3.219 (0.74), 3.227 (1.65), 3.231 (1.42), 3.243 (0.89), 3.258 (0.66), 3.419 (0.48), 3.424 (0.59), 3.441 (1.07), 3.446 (1.17), 3.463 (0.94), 3.468 (0.86), 3.515 (0.76), 3.519 (0.84), 3.538 (1.12), 3.543 (1.12), 3.559 (0.53), 3.565 (0.71), 3.608 (1.42), 3.613 (0.94), 3.621 (0.61), 3.627 (1.40), 3.632 (1.20), 3.684 (1.14), 3.689 (0.99), 3.712 (1.88), 3.736 (0.81), 5.381 (6.77), 7.062 (1.73), 7.078 (1.81), 7.292 (0.89), 7.294 (0.84), 7.301 (0.86), 7.304 (0.94), 7.307 (0.99), 7.309 (0.89), 7.317 (0.94), 7.319 (0.92), 7.632 (4.93), 7.754 (1.02), 7.757 (1.07), 7.769 (1.91), 7.773 (1.86), 7.784 (0.97), 7.788 (1.02), 8.048 (0.71), 8.060 (1.53), 8.072 (0.69), 8.528 (1.12), 8.530 (1.25), 8.532 (1.25), 8.534 (1.09), 8.538 (1.07), 8.540 (1.22), 8.541 (1.22), 8.543 (1.09).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.89 мин, m/z = 407 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)</p>

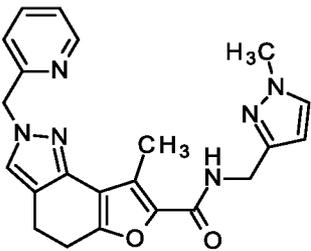
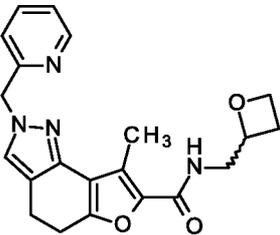
20	 <p>8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-(4H-1,2,4-триазол-3-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.450 (16.00), 2.518 (2.53), 2.522 (1.57), 2.891 (3.50), 2.898 (10.01), 2.905 (3.63), 4.459 (2.72), 4.474 (2.75), 5.386 (7.11), 7.067 (1.93), 7.087 (2.01), 7.289 (0.98), 7.293 (0.96), 7.302 (1.02), 7.305 (1.11), 7.308 (1.18), 7.311 (1.08), 7.320 (1.14), 7.323 (1.05), 7.640 (5.45), 7.752 (1.18), 7.756 (1.21), 7.771 (2.01), 7.775 (2.02), 7.790 (1.01), 7.795 (1.04), 8.529 (1.60), 8.531 (1.80), 8.533 (1.78), 8.535 (1.62), 8.541 (1.53), 8.543 (1.69), 8.545 (1.58), 8.547 (1.40). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.63 мин, m/z = 390 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)
21	 <p>8-метил-N,2-бис(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.458 (16.00), 2.515 (1.95), 2.518 (1.81), 2.522 (1.41), 2.758 (0.44), 2.884 (0.57), 2.900 (2.50), 2.908 (3.86), 2.914 (4.07), 2.924 (3.19), 2.938 (0.58), 4.491 (3.16), 4.503 (3.16), 5.390 (6.89), 7.066 (1.74), 7.082 (1.83), 7.243 (0.90), 7.253 (0.98), 7.256 (0.98), 7.267 (0.98), 7.291 (1.70), 7.306 (2.70), 7.320 (1.04), 7.644 (4.62), 7.733 (0.95), 7.736 (1.01), 7.748 (1.70), 7.752 (1.69), 7.757 (1.08), 7.761 (1.23), 7.764 (1.06), 7.767 (1.00), 7.773 (1.81), 7.777 (1.76), 7.788 (0.95), 7.792 (1.01), 8.494 (1.20), 8.496 (1.26), 8.502 (1.08), 8.504 (1.22), 8.506 (1.22), 8.507 (1.09), 8.533 (1.09), 8.535 (1.23), 8.536 (1.26), 8.538 (1.18), 8.542 (1.18), 8.544 (1.32), 8.546 (1.26), 8.658 (0.74), 8.670 (1.62), 8.682 (0.76). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.94 мин, m/z = 400 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)
22	 <p>8-метил-N-(1H-пирозол-3-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.974 (0.47), 1.978 (0.49), 2.365 (0.75), 2.453 (16.00), 2.465 (0.41), 2.515 (3.21), 2.518 (3.07), 2.522 (2.40), 2.639 (0.80), 2.885 (10.57), 2.890 (3.39), 4.378 (1.71), 4.390 (1.70), 5.383 (7.00), 6.134 (1.42), 7.060 (1.78), 7.076 (1.86), 7.293 (1.04), 7.294 (1.04), 7.302 (1.13), 7.304 (1.17), 7.307 (1.19), 7.317 (1.26), 7.319 (1.21), 7.625 (0.57), 7.632 (5.04), 7.641 (0.57), 7.703 (1.61), 7.754 (1.11), 7.757 (1.09), 7.769 (1.94), 7.773 (1.91), 7.784 (1.01), 7.788 (1.01), 7.816 (0.42), 7.820 (0.49), 8.529 (1.17), 8.531 (1.29), 8.533 (1.34), 8.535 (1.27), 8.539 (1.29), 8.541 (1.40), 8.543 (1.29), 8.544 (1.13). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.84 мин, m/z = 389 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)

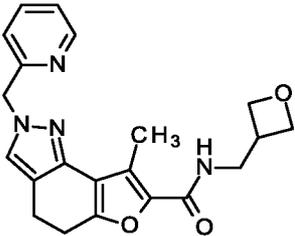
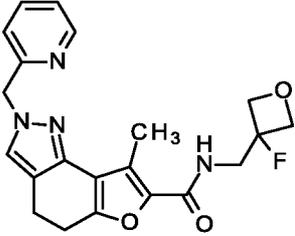
23	 <p>8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-(1,3-тиазол-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.074 (0.83), 2.465 (16.00), 2.515 (1.82), 2.518 (1.76), 2.522 (1.39), 2.765 (1.16), 2.884 (0.52), 2.900 (2.46), 2.909 (3.84), 2.914 (4.05), 2.923 (3.08), 2.937 (0.51), 4.655 (3.65), 4.667 (3.70), 5.391 (6.59), 7.064 (1.67), 7.080 (1.73), 7.294 (0.83), 7.296 (0.83), 7.304 (0.87), 7.306 (0.88), 7.310 (0.92), 7.311 (0.88), 7.319 (0.93), 7.321 (0.90), 7.600 (4.43), 7.607 (4.79), 7.646 (4.62), 7.713 (4.46), 7.719 (3.52), 7.756 (1.06), 7.760 (1.07), 7.772 (1.69), 7.775 (1.76), 7.787 (0.95), 7.791 (0.93), 8.532 (1.04), 8.534 (1.17), 8.535 (1.21), 8.537 (1.12), 8.541 (1.17), 8.543 (1.27), 8.545 (1.17), 8.546 (1.02), 8.652 (0.42), 8.984 (0.74), 8.996 (1.58), 9.008 (0.74). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.93 мин, m/z = 406 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
24	 <p>8-метил-N-(1,2-оксазол-4-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.322 (0.59), 2.326 (0.79), 2.331 (0.59), 2.452 (16.00), 2.522 (2.85), 2.664 (0.62), 2.669 (0.81), 2.673 (0.61), 2.753 (0.59), 2.887 (11.30), 4.252 (3.34), 4.267 (3.35), 5.382 (7.01), 7.057 (1.86), 7.077 (1.96), 7.291 (0.97), 7.303 (1.12), 7.306 (1.17), 7.318 (1.21), 7.633 (5.03), 7.749 (1.06), 7.753 (1.08), 7.768 (1.84), 7.772 (1.84), 7.787 (1.00), 7.792 (0.98), 8.532 (7.66), 8.538 (1.63), 8.540 (1.71), 8.542 (1.60), 8.581 (0.86), 8.596 (1.68), 8.611 (0.78), 8.819 (4.55). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.90 мин, m/z = 388 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
25	 <p>8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-{[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.062 (0.66), 2.365 (0.84), 2.426 (0.41), 2.457 (16.00), 2.515 (4.08), 2.518 (3.56), 2.522 (2.75), 2.758 (0.72), 2.893 (2.68), 2.903 (5.78), 2.911 (3.21), 4.526 (3.63), 4.538 (3.59), 5.387 (6.81), 7.065 (1.74), 7.081 (1.81), 7.294 (0.97), 7.306 (1.01), 7.309 (1.10), 7.318 (1.13), 7.335 (3.02), 7.337 (3.11), 7.643 (4.63), 7.755 (1.08), 7.759 (1.08), 7.771 (1.71), 7.774 (1.78), 7.786 (0.95), 7.790 (1.08), 8.530 (1.24), 8.532 (1.36), 8.534 (1.35), 8.541 (1.38), 8.782 (0.77), 8.794 (1.67), 8.806 (0.79). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.14 мин, m/z = 458 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)

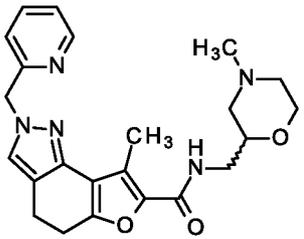
26	 <p>8-метил-<i>N</i>-[(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.967 (12.48), 1.969 (12.22), 1.996 (0.59), 1.998 (0.61), 2.448 (16.00), 2.514 (2.01), 2.518 (1.68), 2.522 (1.28), 2.748 (0.77), 2.886 (3.31), 2.891 (10.01), 2.897 (3.54), 4.439 (3.90), 4.450 (3.84), 5.385 (7.25), 7.057 (1.82), 7.073 (1.89), 7.293 (0.94), 7.303 (1.04), 7.306 (1.18), 7.316 (1.06), 7.636 (4.99), 7.752 (1.02), 7.756 (1.06), 7.768 (1.79), 7.771 (1.79), 7.783 (0.97), 7.787 (0.98), 8.532 (1.36), 8.534 (1.25), 8.540 (1.44), 8.574 (2.79), 8.575 (2.85), 8.582 (0.97), 8.594 (1.92), 8.606 (0.88). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.97 мин, m/z = 402 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)
27	 <p><i>N</i>-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.205 (16.00), 2.237 (0.58), 2.384 (14.62), 2.416 (0.56), 2.441 (13.71), 2.515 (4.38), 2.518 (3.66), 2.522 (2.80), 2.741 (0.53), 2.877 (2.84), 2.883 (8.14), 2.889 (2.96), 4.117 (3.08), 4.128 (3.08), 5.378 (6.02), 7.054 (1.52), 7.070 (1.59), 7.292 (0.88), 7.302 (0.88), 7.305 (0.91), 7.315 (0.86), 7.629 (4.22), 7.751 (0.86), 7.755 (0.89), 7.767 (1.45), 7.770 (1.51), 7.782 (0.77), 7.786 (0.75), 8.519 (0.75), 8.530 (2.57), 8.540 (1.61). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.98 мин, m/z = 418 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)
28	 <p><i>N</i>-[2-(3,3-диметил-2-оксазетидин-1-ил)этил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.123 (16.00), 2.306 (4.58), 2.326 (0.71), 2.438 (8.28), 2.669 (0.66), 2.879 (5.03), 2.892 (7.28), 3.022 (0.62), 3.091 (4.89), 3.216 (0.80), 3.230 (1.67), 3.244 (1.28), 3.304 (1.09), 5.383 (6.29), 7.029 (0.55), 7.043 (1.25), 7.062 (1.24), 7.289 (0.89), 7.301 (1.13), 7.305 (1.16), 7.318 (1.07), 7.634 (3.44), 7.746 (0.80), 7.750 (0.84), 7.765 (1.54), 7.769 (1.53), 7.784 (0.83), 7.789 (0.84), 8.167 (0.46), 8.182 (0.94), 8.196 (0.47), 8.530 (1.48), 8.541 (1.55). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.91 мин, m/z = 434 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)
29	 <p><i>N</i>-(2-метоксиэтил)-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.44 (s, 3H), 2.86-2.91 (m, 4H), 3.23-3.25 (m, 5H), 3.40-3.43 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77 (dt, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.54 (ddd, 1H). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.91 мин, m/z = 367 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)

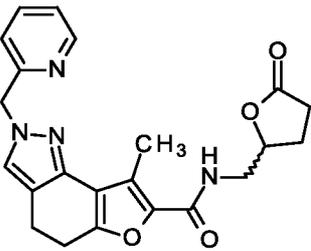
30	 <p>[(2R/S)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил][8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-ил]метанол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.76-1.89 (m, 4H), 2.40-2.44 (m, 3H), 2.88 (br. s., 4H), 3.19-3.22 (m, 1H), 3.66-3.91 (m, 3H), 4.09-4.29 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77 (dt, 1H), 8.54 (ddd, 1H). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.90 мин, m/z = 392 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с ТЗР)
31	 <p>3-[(8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-ил)карбонил]аминометил-1,2-оксазол-4-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.144 (1.60), 1.162 (3.51), 1.180 (1.68), 2.327 (0.53), 2.403 (0.40), 2.444 (16.00), 2.523 (1.73), 2.665 (0.42), 2.669 (0.58), 2.673 (0.42), 2.747 (0.51), 2.888 (11.60), 3.005 (0.40), 3.024 (1.07), 3.041 (1.07), 3.060 (0.42), 3.341 (1.54), 4.614 (3.13), 4.628 (3.14), 5.384 (6.88), 7.056 (1.96), 7.075 (2.04), 7.287 (1.09), 7.299 (1.22), 7.304 (1.32), 7.316 (1.24), 7.633 (5.21), 7.748 (1.10), 7.752 (1.14), 7.767 (1.98), 7.771 (1.96), 7.786 (1.00), 7.791 (1.08), 8.529 (1.51), 8.531 (1.56), 8.538 (1.36), 8.541 (1.55), 8.543 (1.48), 9.072 (0.45), 9.166 (1.58). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.57 мин, m/z = 434 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
32	 <p>8-метил-N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.899 (0.66), 0.915 (1.37), 0.932 (1.14), 1.198 (0.94), 1.471 (1.01), 1.974 (0.68), 1.978 (0.68), 2.412 (0.41), 2.435 (3.11), 2.447 (16.00), 2.518 (8.71), 2.523 (5.90), 2.708 (0.41), 2.748 (1.01), 2.816 (1.09), 2.831 (0.56), 2.838 (0.66), 2.879 (3.54), 2.886 (2.46), 2.894 (3.70), 2.902 (8.89), 2.911 (3.92), 2.928 (0.89), 2.940 (0.63), 4.479 (3.87), 4.494 (3.90), 5.387 (7.27), 5.403 (0.66), 7.055 (0.46), 7.067 (1.92), 7.086 (1.97), 7.139 (4.78), 7.141 (4.78), 7.290 (1.27), 7.305 (1.44), 7.308 (1.52), 7.321 (1.47), 7.631 (1.14), 7.642 (5.14), 7.752 (1.29), 7.756 (1.29), 7.771 (2.15), 7.776 (2.18), 7.785 (0.46), 7.790 (1.22), 7.795 (1.27), 8.030 (4.89), 8.032 (4.78), 8.531 (1.95), 8.533 (2.03), 8.543 (1.95), 8.545 (1.90), 8.719 (0.81), 8.734 (1.70), 8.748 (0.81). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.87 мин, m/z = 390 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)

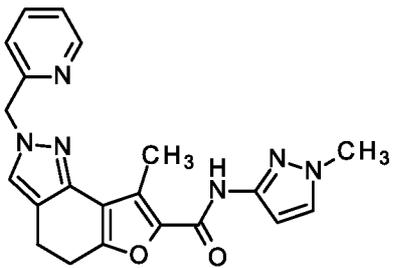
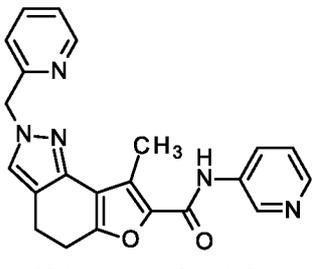
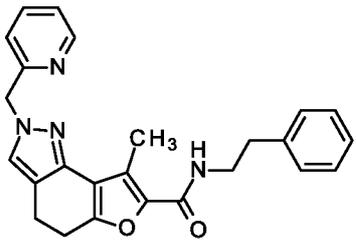
<p>33-1</p>  <p>8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-<i>N</i>-[(3<i>S</i>)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.552 (0.48), 1.566 (0.73), 1.585 (0.77), 1.600 (0.55), 1.871 (0.65), 1.886 (0.71), 1.891 (0.51), 1.896 (0.44), 1.902 (0.61), 1.916 (0.55), 2.442 (16.00), 2.456 (0.95), 2.476 (0.85), 2.518 (2.00), 2.523 (1.35), 2.883 (2.87), 2.892 (7.47), 2.902 (3.29), 3.154 (1.09), 3.162 (1.05), 3.172 (1.52), 3.176 (1.54), 3.188 (1.05), 3.195 (1.07), 3.429 (1.19), 3.442 (1.23), 3.450 (1.47), 3.464 (1.39), 3.564 (0.63), 3.583 (1.37), 3.601 (1.47), 3.620 (0.89), 3.628 (1.52), 3.645 (1.70), 3.649 (1.56), 3.667 (1.19), 3.691 (0.77), 3.705 (0.91), 3.711 (1.29), 3.725 (1.25), 3.731 (0.69), 3.745 (0.53), 5.381 (6.55), 7.060 (1.76), 7.079 (1.84), 7.289 (0.91), 7.291 (0.93), 7.301 (0.95), 7.303 (1.01), 7.308 (1.15), 7.310 (1.01), 7.320 (1.05), 7.322 (0.99), 7.630 (4.93), 7.750 (1.11), 7.754 (1.13), 7.769 (1.80), 7.773 (1.80), 7.788 (0.93), 7.793 (0.95), 8.237 (0.69), 8.252 (1.45), 8.266 (0.69), 8.527 (1.21), 8.529 (1.37), 8.531 (1.47), 8.534 (1.25), 8.539 (1.29), 8.541 (1.37), 8.543 (1.35), 8.546 (1.13). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.90 мин, m/z = 393 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>33-2</p>  <p>8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-<i>N</i>-[(3<i>R</i>)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.552 (0.46), 1.566 (0.72), 1.586 (0.75), 1.600 (0.55), 1.866 (0.39), 1.871 (0.65), 1.886 (0.75), 1.892 (0.55), 1.897 (0.49), 1.902 (0.65), 1.906 (0.65), 1.917 (0.59), 1.922 (0.49), 1.937 (0.39), 2.442 (16.00), 2.456 (0.98), 2.518 (3.06), 2.523 (2.12), 2.743 (3.10), 2.884 (2.80), 2.893 (6.88), 2.902 (3.10), 3.154 (1.04), 3.162 (1.01), 3.172 (1.47), 3.176 (1.47), 3.188 (1.01), 3.195 (1.08), 3.429 (1.17), 3.442 (1.21), 3.450 (1.47), 3.464 (1.37), 3.564 (0.65), 3.583 (1.40), 3.601 (1.66), 3.604 (1.37), 3.621 (1.11), 3.628 (1.53), 3.645 (1.69), 3.649 (1.56), 3.661 (0.42), 3.667 (1.24), 3.691 (0.81), 3.706 (0.95), 3.711 (1.30), 3.725 (1.27), 3.731 (0.78), 3.745 (0.59), 5.382 (6.29), 5.805 (1.08), 7.060 (1.66), 7.079 (1.76), 7.289 (0.88), 7.292 (0.88), 7.301 (0.95), 7.304 (1.01), 7.308 (1.66), 7.311 (0.98), 7.320 (1.14), 7.323 (0.98), 7.331 (0.85), 7.631 (4.92), 7.750 (1.11), 7.755 (1.21), 7.758 (0.81), 7.769 (1.86), 7.774 (1.89), 7.781 (0.75), 7.788 (1.01), 7.794 (1.04), 8.237 (0.65), 8.252 (1.37), 8.266 (0.65), 8.527 (1.14), 8.529 (1.30), 8.532 (1.37), 8.534 (1.34), 8.539 (1.34), 8.541 (1.47), 8.544 (1.34), 8.546 (1.24), 8.633 (1.21). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.90 мин, m/z = 393 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)</p>

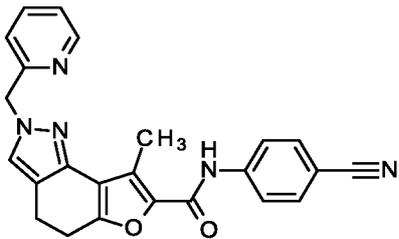
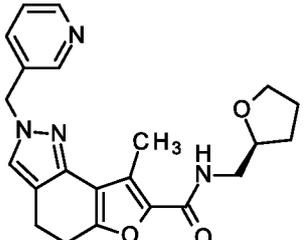
34	 <p>8-метил-<i>N</i>-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.447 (12.27), 2.518 (1.68), 2.523 (1.22), 2.748 (0.45), 2.883 (9.36), 3.760 (0.50), 3.769 (16.00), 3.781 (0.70), 4.310 (2.50), 4.326 (2.48), 5.382 (4.90), 6.096 (2.69), 6.102 (2.70), 7.057 (1.34), 7.076 (1.40), 7.288 (0.71), 7.291 (0.70), 7.300 (0.72), 7.303 (0.76), 7.307 (0.82), 7.309 (0.75), 7.319 (0.85), 7.321 (0.75), 7.552 (2.31), 7.558 (2.26), 7.632 (4.03), 7.749 (0.86), 7.754 (0.92), 7.768 (1.46), 7.773 (1.51), 7.787 (0.82), 7.792 (0.80), 8.368 (0.54), 8.383 (1.17), 8.398 (0.52), 8.527 (0.90), 8.529 (1.03), 8.532 (1.08), 8.534 (1.00), 8.539 (0.98), 8.541 (1.06), 8.544 (1.01), 8.546 (0.89). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.89 мин, m/z = 403 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
35	 <p>8-метил-<i>N</i>-[(2<i>R/S</i>)-оксетан-2-илметил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.370 (0.41), 2.393 (0.48), 2.398 (0.60), 2.402 (0.43), 2.415 (0.49), 2.419 (0.54), 2.445 (16.00), 2.518 (1.30), 2.523 (0.87), 2.569 (0.41), 2.574 (0.53), 2.588 (0.53), 2.594 (0.57), 2.602 (0.45), 2.609 (0.44), 2.616 (0.42), 2.798 (0.58), 2.884 (2.59), 2.891 (8.02), 2.900 (3.13), 2.968 (0.46), 3.097 (0.49), 3.213 (0.53), 3.391 (0.65), 3.405 (0.44), 3.410 (0.78), 3.425 (1.36), 3.439 (0.69), 3.455 (0.72), 3.470 (1.30), 3.485 (0.83), 3.488 (0.48), 3.504 (0.57), 4.383 (0.57), 4.397 (1.22), 4.406 (0.68), 4.413 (0.98), 4.420 (1.20), 4.435 (0.71), 4.462 (0.73), 4.477 (0.64), 4.480 (0.92), 4.483 (1.00), 4.494 (0.70), 4.497 (0.75), 4.501 (0.83), 4.516 (0.54), 4.754 (0.75), 4.770 (0.91), 4.773 (0.94), 4.789 (0.74), 5.383 (6.29), 7.059 (1.69), 7.079 (1.76), 7.289 (0.83), 7.291 (0.86), 7.300 (0.90), 7.303 (0.94), 7.307 (0.97), 7.310 (0.99), 7.319 (0.99), 7.322 (0.94), 7.634 (4.84), 7.749 (1.08), 7.754 (1.10), 7.768 (1.74), 7.773 (1.77), 7.788 (0.96), 7.792 (0.96), 8.109 (0.64), 8.124 (1.32), 8.138 (0.63), 8.527 (1.13), 8.529 (1.22), 8.532 (1.32), 8.534 (1.11), 8.539 (1.19), 8.542 (1.26), 8.544 (1.26), 8.546 (1.05). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.86 мин, m/z = 379 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
35-1	Энантиомер 1 Прим. 35	R <sub>t</sub> = 3.47 мин	аналит. метод: Прибор: Agilent:

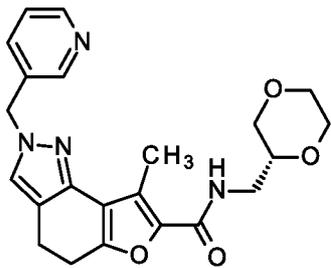
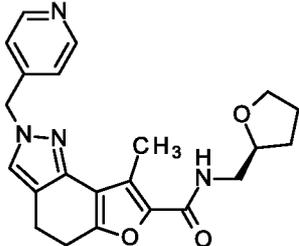
35-2	Энантиомер 2 Прим. 35	$R_t = 6.20$ мин	1260, СКЖХ-модуль Auropa; Колонка: Chiralpak IA 5 мкм, 100x4.6 мм; Элюент А: CO <sub>2</sub> ; Элюент В: метанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); Изократический режим: 20% В; Поток: 4 мл/мин; Температура: 37.5 °С; BPR: 100 бар; УФ: 254 нм.
36	 <p>8-метил-<i>N</i>-(оксетан-3-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.442 (16.00), 2.518 (1.34), 2.522 (0.93), 2.742 (0.40), 2.881 (2.67), 2.890 (7.18), 2.899 (3.07), 3.102 (0.52), 3.121 (0.79), 3.138 (0.55), 3.446 (1.76), 3.462 (2.41), 3.478 (1.57), 4.308 (2.55), 4.323 (5.35), 4.338 (2.71), 4.583 (3.23), 4.599 (3.29), 4.603 (3.45), 4.617 (2.77), 5.381 (6.29), 7.061 (1.66), 7.081 (1.73), 7.288 (0.86), 7.291 (0.86), 7.300 (0.91), 7.303 (0.98), 7.307 (1.02), 7.310 (0.93), 7.319 (0.99), 7.322 (0.91), 7.631 (4.74), 7.750 (1.06), 7.754 (1.11), 7.769 (1.85), 7.773 (1.84), 7.788 (0.95), 7.792 (0.91), 8.297 (0.65), 8.312 (1.36), 8.327 (0.62), 8.526 (1.11), 8.529 (1.29), 8.531 (1.31), 8.533 (1.21), 8.538 (1.12), 8.541 (1.31), 8.543 (1.21), 8.545 (1.12). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.83$ мин, $m/z = 379$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
37	 <p><i>N</i>-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.456 (16.00), 2.518 (0.84), 2.522 (0.58), 2.889 (2.47), 2.900 (4.13), 2.906 (4.33), 2.917 (3.09), 2.934 (0.41), 3.675 (1.43), 3.691 (1.43), 3.723 (1.42), 3.738 (1.44), 4.559 (1.15), 4.580 (1.94), 4.611 (1.23), 4.632 (2.00), 4.638 (2.20), 4.660 (1.24), 4.690 (2.03), 4.712 (1.25), 5.385 (6.41), 7.065 (1.74), 7.085 (1.83), 7.289 (0.85), 7.292 (0.88), 7.301 (0.89), 7.304 (0.96), 7.308 (0.98), 7.311 (0.92), 7.320 (0.96), 7.323 (0.95), 7.639 (4.68), 7.750 (1.01), 7.755 (1.02), 7.770 (1.76), 7.774 (1.79), 7.789 (0.92), 7.794 (0.91), 8.436 (0.67), 8.451 (1.45), 8.467 (0.66), 8.528 (1.11), 8.530 (1.27), 8.533 (1.31), 8.534 (1.17), 8.540 (1.15), 8.542 (1.27), 8.545 (1.23), 8.546 (1.08). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.89$ мин, $m/z = 397$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)

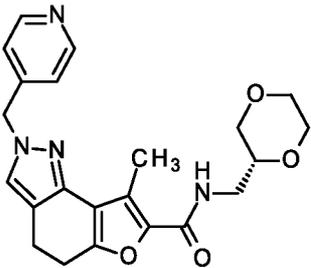
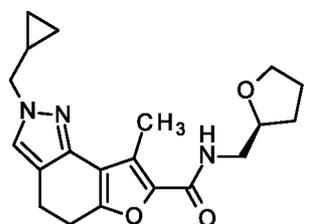
38	 <p>8-метил-<i>N</i>-{[(2<i>R</i>/<i>S</i>)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.656 (0.85), 1.682 (1.17), 1.710 (0.90), 1.917 (0.50), 1.937 (0.92), 1.945 (0.92), 1.965 (0.54), 1.973 (0.49), 2.152 (12.47), 2.440 (16.00), 2.518 (1.08), 2.522 (0.76), 2.537 (0.91), 2.567 (0.81), 2.651 (0.99), 2.669 (0.45), 2.678 (1.00), 2.882 (2.89), 2.890 (8.01), 2.898 (3.11), 3.181 (0.51), 3.200 (0.79), 3.215 (1.34), 3.230 (1.30), 3.245 (1.21), 3.261 (0.82), 3.279 (0.49), 3.427 (0.49), 3.433 (0.61), 3.455 (1.13), 3.461 (1.12), 3.483 (0.67), 3.489 (0.55), 3.536 (0.58), 3.542 (0.71), 3.551 (0.51), 3.561 (0.70), 3.566 (0.56), 3.747 (0.85), 3.751 (0.85), 3.755 (0.67), 3.771 (0.59), 3.775 (0.74), 3.778 (0.70), 5.382 (6.66), 7.058 (1.75), 7.078 (1.83), 7.288 (0.87), 7.291 (0.85), 7.300 (0.92), 7.303 (0.95), 7.307 (1.02), 7.319 (1.00), 7.633 (4.82), 7.749 (0.97), 7.754 (0.96), 7.769 (1.67), 7.773 (1.67), 7.788 (0.87), 7.792 (0.85), 8.018 (0.70), 8.032 (1.47), 8.047 (0.67), 8.527 (1.12), 8.529 (1.30), 8.531 (1.33), 8.534 (1.14), 8.539 (1.14), 8.541 (1.32), 8.543 (1.26). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.87 мин, m/z = 422 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
38-1	Энантиомер 1 Прим. 38	R <sub>t</sub> = 6.99 мин	аналит. метод: Прибор: Waters Alliance 2695;
38-2	Энантиомер 2 Прим. 38	R <sub>t</sub> = 8.91 мин	Колонка: YMC Cellulose SC 3 мкм, 100x4.6 мм; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; Элюент В: 2-пропанол; Изократический режим: 70% А + 30% В; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25°C; УФ: 254 нм.

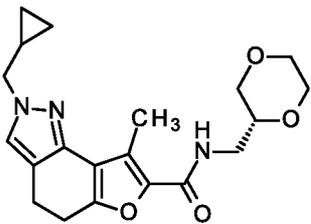
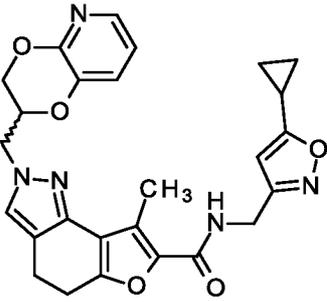
39	 <p>8-метил-<i>N</i>-{[(2<i>R</i>/<i>S</i>)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.154 (0.92), 1.172 (1.83), 1.190 (0.96), 1.904 (0.58), 1.922 (0.49), 1.932 (0.42), 1.936 (0.68), 1.954 (0.66), 1.959 (0.44), 1.987 (3.76), 2.189 (0.40), 2.194 (0.42), 2.204 (0.63), 2.209 (0.44), 2.212 (0.56), 2.226 (0.79), 2.240 (0.41), 2.439 (0.46), 2.451 (16.00), 2.468 (1.44), 2.483 (2.44), 2.518 (2.39), 2.523 (1.86), 2.751 (0.53), 2.889 (2.52), 2.900 (5.86), 2.910 (3.11), 3.319 (0.40), 3.406 (0.88), 3.420 (1.63), 3.431 (1.89), 3.447 (0.88), 4.017 (0.82), 4.034 (0.81), 4.628 (0.76), 4.644 (1.08), 4.658 (0.74), 5.385 (6.39), 7.060 (1.74), 7.080 (1.81), 7.289 (0.89), 7.291 (0.88), 7.301 (0.94), 7.303 (0.95), 7.308 (1.02), 7.310 (0.95), 7.320 (1.03), 7.322 (0.96), 7.637 (4.88), 7.750 (1.10), 7.754 (1.07), 7.770 (1.79), 7.774 (1.93), 7.789 (1.00), 7.793 (1.00), 8.300 (0.68), 8.315 (1.45), 8.330 (0.67), 8.528 (1.10), 8.530 (1.31), 8.532 (1.29), 8.534 (1.21), 8.540 (1.18), 8.542 (1.36), 8.544 (1.25), 8.546 (1.13). СВЭЖХ-МС (Метод 1); <i>R</i> <sub>t</sub> = 0.84 мин, <i>m/z</i> = 407 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
39-1	Энантиомер 1 Прим. 39	<i>R</i> <sub>t</sub> = 4.18 мин	аналит. метод: Прибор: Agilent: 1260, СКЖХ-модуль Aurora;
39-2	Энантиомер 2 Прим. 39	<i>R</i> <sub>t</sub> = 6.46 мин	Колонка: Chiralpak IA 5 мкм, 100x4.6 мм; Элюент А: СО <sub>2</sub> ; Элюент В: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); Изократический режим: 25% В; Поток: 4 мл/мин; Температура: 37.5 °С; ВРР: 100 бар; УФ: 254 нм.

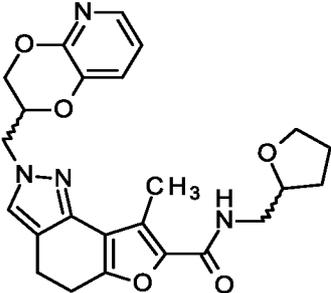
40	 <p>8-метил-<i>N</i>-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.485 (16.00), 2.521 (0.89), 2.525 (0.58), 2.882 (0.46), 2.900 (2.75), 2.911 (6.39), 2.921 (3.20), 3.763 (15.32), 5.395 (6.68), 6.498 (3.41), 6.504 (3.34), 7.067 (1.76), 7.087 (1.84), 7.294 (0.89), 7.296 (0.92), 7.306 (0.96), 7.308 (1.01), 7.313 (1.07), 7.325 (1.09), 7.578 (2.85), 7.584 (2.82), 7.652 (4.67), 7.756 (0.98), 7.760 (1.00), 7.775 (1.70), 7.779 (1.71), 7.795 (0.87), 7.799 (0.88), 8.536 (1.34), 8.538 (1.38), 8.540 (1.24), 8.548 (1.35), 8.550 (1.29), 10.137 (3.27). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.93 мин, m/z = 389 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
41	 <p>8-метил-<i>N</i>-(пиридин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.528 (16.00), 2.826 (0.86), 2.908 (0.55), 2.913 (0.59), 2.924 (0.93), 2.931 (2.49), 2.948 (2.21), 2.984 (2.35), 3.001 (2.81), 3.009 (0.94), 3.019 (0.69), 3.025 (0.64), 5.408 (6.78), 7.087 (1.80), 7.107 (1.88), 7.299 (0.92), 7.302 (0.91), 7.312 (0.98), 7.315 (1.05), 7.318 (1.12), 7.321 (1.01), 7.330 (1.11), 7.333 (1.03), 7.342 (1.26), 7.354 (1.25), 7.364 (1.25), 7.375 (1.27), 7.673 (4.57), 7.763 (1.09), 7.767 (1.08), 7.783 (1.81), 7.787 (1.84), 7.802 (1.00), 7.806 (1.01), 8.163 (0.98), 8.167 (1.22), 8.169 (1.12), 8.173 (1.07), 8.184 (0.96), 8.188 (1.09), 8.190 (1.11), 8.194 (0.97), 8.272 (2.08), 8.276 (1.98), 8.284 (2.02), 8.287 (1.78), 8.538 (1.22), 8.541 (1.39), 8.543 (1.46), 8.545 (1.27), 8.550 (1.30), 8.553 (1.40), 8.555 (1.36), 8.557 (1.15), 8.935 (2.42), 8.940 (2.46), 10.251 (3.28). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.94 мин, m/z = 386 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
42	 <p>8-метил-<i>N</i>-(2-фенилэтил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.234 (0.52), 2.443 (16.00), 2.520 (7.38), 2.525 (4.77), 2.742 (0.49), 2.792 (1.63), 2.810 (2.30), 2.830 (1.74), 2.889 (12.79), 3.391 (1.16), 3.407 (1.77), 3.428 (1.72), 3.444 (0.88), 5.385 (7.12), 7.059 (1.89), 7.078 (1.95), 7.183 (0.68), 7.201 (1.84), 7.220 (3.33), 7.237 (4.15), 7.282 (3.30), 7.301 (3.57), 7.314 (1.49), 7.319 (1.48), 7.323 (1.63), 7.635 (5.29), 7.753 (1.04), 7.758 (1.13), 7.772 (1.84), 7.777 (1.82), 7.791 (0.93), 7.796 (0.88), 8.164 (0.79), 8.178 (1.64), 8.193 (0.77), 8.535 (1.48), 8.544 (1.45). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.17 мин, m/z = 413 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)

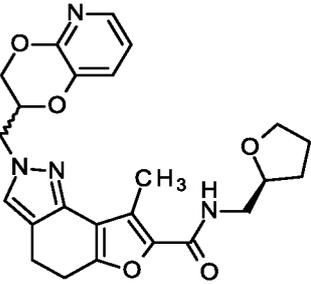
43	 <p><i>N</i>-(4-цианофенил)-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.012 (0.44), -0.004 (11.85), 1.109 (0.45), 1.127 (1.04), 1.144 (0.48), 1.172 (1.94), 1.189 (1.96), 2.273 (1.66), 2.331 (0.56), 2.518 (3.74), 2.525 (16.00), 2.673 (0.56), 2.822 (0.81), 2.870 (2.20), 2.902 (0.60), 2.907 (0.61), 2.925 (2.47), 2.943 (2.11), 2.983 (2.27), 2.999 (2.77), 3.006 (0.97), 3.018 (0.66), 3.024 (0.64), 5.379 (0.99), 5.404 (6.56), 7.080 (1.82), 7.100 (1.91), 7.296 (0.94), 7.298 (1.04), 7.308 (1.10), 7.310 (1.06), 7.315 (1.12), 7.317 (1.12), 7.327 (1.09), 7.329 (1.00), 7.626 (0.70), 7.671 (4.58), 7.758 (1.13), 7.763 (1.35), 7.772 (4.27), 7.777 (3.11), 7.782 (2.23), 7.790 (1.72), 7.795 (5.14), 7.801 (1.52), 7.993 (5.12), 7.999 (1.56), 8.011 (1.39), 8.016 (3.91), 8.533 (1.29), 8.535 (1.43), 8.537 (1.57), 8.539 (1.45), 8.545 (1.36), 8.547 (1.43), 8.549 (1.36), 8.552 (1.19), 10.436 (2.40). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.13 мин, m/z = 410 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2; GP G (условия А с НАТУ)
44	 <p>8-метил-2-(пиридин-3-илметил)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.547 (0.49), 1.564 (0.67), 1.571 (0.49), 1.579 (0.58), 1.588 (0.40), 1.593 (0.40), 1.771 (0.55), 1.778 (0.67), 1.793 (1.22), 1.810 (1.35), 1.828 (1.32), 1.839 (0.73), 1.843 (0.61), 1.848 (0.61), 1.856 (0.86), 1.871 (0.58), 1.873 (0.55), 1.878 (0.40), 2.456 (16.00), 2.518 (3.46), 2.523 (2.36), 2.859 (2.60), 2.869 (5.02), 2.872 (5.29), 2.883 (3.24), 3.209 (1.10), 3.214 (1.10), 3.224 (2.05), 3.229 (1.96), 3.239 (1.13), 3.245 (1.13), 3.580 (0.46), 3.596 (0.95), 3.599 (0.92), 3.616 (1.28), 3.634 (0.67), 3.730 (0.61), 3.744 (0.92), 3.747 (1.13), 3.761 (0.95), 3.764 (0.95), 3.782 (0.64), 3.924 (0.98), 3.940 (1.50), 3.956 (0.92), 5.335 (6.21), 7.360 (1.07), 7.362 (1.10), 7.372 (1.10), 7.374 (1.13), 7.380 (1.25), 7.382 (1.25), 7.392 (1.25), 7.394 (1.25), 7.641 (5.87), 7.650 (1.04), 7.660 (0.76), 7.666 (1.13), 7.670 (0.80), 7.967 (0.67), 7.981 (1.44), 7.997 (0.67), 8.489 (1.53), 8.493 (1.62), 8.500 (1.59), 8.505 (1.59), 8.514 (2.05), 8.519 (1.99). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.93 мин, m/z = 393 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 3; GP G (условия А с НАТУ)

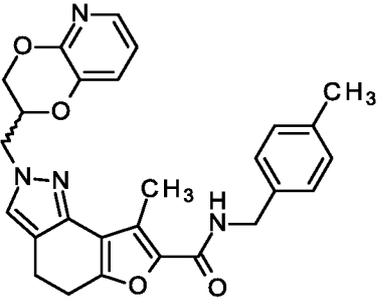
<p>45</p>  <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-3-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.931 (0.80), 0.948 (0.81), 2.456 (16.00), 2.473 (0.44), 2.518 (1.31), 2.522 (0.88), 2.859 (2.51), 2.869 (4.67), 2.873 (4.96), 2.883 (3.15), 3.157 (0.57), 3.177 (1.81), 3.192 (1.43), 3.202 (1.53), 3.206 (2.06), 3.212 (0.85), 3.230 (1.90), 3.243 (0.85), 3.261 (0.56), 3.417 (0.47), 3.438 (1.01), 3.444 (1.08), 3.465 (0.90), 3.471 (0.85), 3.508 (0.78), 3.513 (0.85), 3.536 (1.03), 3.542 (1.08), 3.563 (0.43), 3.568 (0.69), 3.603 (1.62), 3.609 (1.22), 3.619 (0.59), 3.627 (1.28), 3.634 (1.28), 3.679 (1.16), 3.685 (0.95), 3.708 (2.01), 3.713 (1.72), 3.738 (0.84), 5.335 (5.97), 7.359 (1.08), 7.361 (1.06), 7.371 (1.11), 7.373 (1.13), 7.379 (1.24), 7.381 (1.21), 7.391 (1.26), 7.393 (1.23), 7.641 (5.45), 7.650 (1.00), 7.660 (0.78), 7.665 (1.13), 7.670 (0.77), 8.043 (0.69), 8.059 (1.47), 8.073 (0.66), 8.488 (1.61), 8.492 (1.62), 8.500 (1.68), 8.504 (1.58), 8.514 (2.02), 8.518 (1.97).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.85 мин, m/z = 409 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 3; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>46</p>  <p>8-метил-2-(пиридин-4-илметил)-<i>N</i>-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.550 (0.48), 1.565 (0.68), 1.574 (0.51), 1.582 (0.58), 1.590 (0.41), 1.595 (0.41), 1.774 (0.54), 1.779 (0.68), 1.795 (1.22), 1.813 (1.36), 1.831 (1.26), 1.842 (0.75), 1.851 (0.58), 1.859 (0.82), 1.873 (0.54), 2.446 (16.00), 2.518 (3.87), 2.523 (2.55), 2.674 (0.68), 2.886 (2.72), 2.895 (7.10), 2.905 (3.23), 3.212 (1.15), 3.217 (1.12), 3.228 (2.14), 3.232 (2.07), 3.243 (1.15), 3.247 (1.19), 3.582 (0.44), 3.598 (0.92), 3.602 (0.92), 3.619 (1.26), 3.636 (0.68), 3.732 (0.61), 3.749 (1.12), 3.764 (0.95), 3.767 (0.95), 3.785 (0.61), 3.927 (0.99), 3.943 (1.46), 3.959 (0.92), 5.363 (5.84), 7.135 (3.60), 7.139 (2.24), 7.146 (2.24), 7.150 (3.63), 7.655 (4.96), 7.974 (0.68), 7.990 (1.46), 8.005 (0.68), 8.515 (4.52), 8.520 (2.72), 8.527 (2.65), 8.531 (4.48).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.92 мин, m/z = 391 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 4; GP G (условия А с НАТУ)</p>

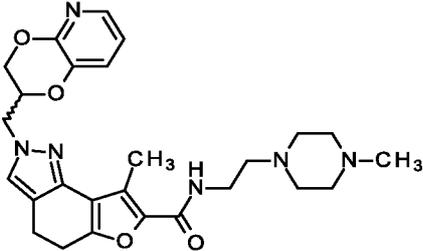
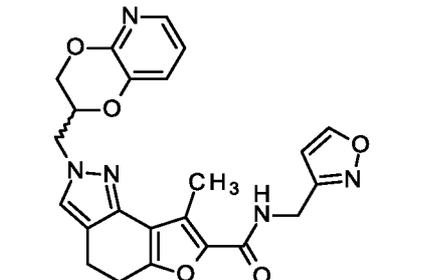
47	 <p data-bbox="320 481 722 600">N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-4-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p data-bbox="775 192 1209 739"><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.447 (16.00), 2.518 (0.88), 2.523 (0.58), 2.886 (2.54), 2.897 (6.53), 2.906 (3.11), 3.162 (0.57), 3.181 (1.82), 3.196 (1.43), 3.204 (1.50), 3.209 (1.82), 3.216 (0.85), 3.233 (2.23), 3.247 (0.85), 3.266 (0.57), 3.420 (0.47), 3.440 (0.99), 3.446 (1.09), 3.468 (0.88), 3.474 (0.85), 3.511 (0.75), 3.516 (0.84), 3.539 (1.04), 3.545 (1.08), 3.565 (0.43), 3.572 (0.70), 3.607 (1.48), 3.614 (0.97), 3.623 (0.61), 3.632 (1.37), 3.637 (1.18), 3.682 (1.15), 3.688 (0.96), 3.711 (2.00), 3.717 (1.70), 3.741 (0.84), 5.364 (5.55), 7.135 (3.46), 7.139 (2.21), 7.146 (2.29), 7.150 (3.64), 7.656 (5.03), 8.053 (0.69), 8.068 (1.46), 8.083 (0.67), 8.516 (4.94), 8.520 (2.98), 8.527 (2.90), 8.530 (4.70).</p> <p data-bbox="775 741 1209 792">ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.84 мин, m/z = 409 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	Промежуточное соединение 4; GP G (условия А с НАТУ)
48	 <p data-bbox="320 1048 766 1167">2-(циклопропилметил)-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p data-bbox="775 801 1209 1563"><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.330 (0.56), 0.342 (2.14), 0.346 (1.81), 0.353 (1.97), 0.357 (2.04), 0.368 (0.79), 0.491 (0.81), 0.501 (1.76), 0.506 (1.93), 0.511 (0.98), 0.516 (0.88), 0.521 (1.93), 0.526 (1.81), 0.537 (0.63), 1.201 (0.46), 1.208 (0.44), 1.220 (0.81), 1.232 (0.46), 1.240 (0.46), 1.553 (0.44), 1.570 (0.63), 1.577 (0.46), 1.586 (0.53), 1.775 (0.49), 1.782 (0.65), 1.797 (1.09), 1.815 (1.23), 1.832 (1.16), 1.844 (0.65), 1.854 (0.53), 1.858 (0.63), 1.862 (0.74), 1.876 (0.51), 1.879 (0.49), 2.476 (16.00), 2.518 (2.55), 2.522 (1.65), 2.791 (0.42), 2.853 (2.28), 2.855 (2.35), 2.865 (3.65), 2.871 (3.92), 2.883 (3.02), 2.901 (0.42), 3.214 (1.00), 3.219 (0.98), 3.229 (1.88), 3.235 (1.76), 3.244 (1.02), 3.250 (1.04), 3.584 (0.39), 3.599 (0.84), 3.603 (0.84), 3.620 (1.16), 3.638 (0.65), 3.734 (0.58), 3.748 (0.84), 3.751 (1.04), 3.766 (0.88), 3.769 (0.86), 3.771 (0.70), 3.787 (0.60), 3.898 (3.76), 3.916 (3.83), 3.929 (0.98), 3.945 (1.39), 3.960 (0.84), 7.535 (4.30), 7.956 (0.58), 7.970 (1.23), 7.986 (0.58).</p> <p data-bbox="775 1565 1209 1617">ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.25 мин, m/z = 356 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	Промежуточное соединение 5; GP G (условия А с НАТУ)

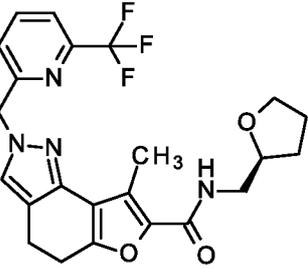
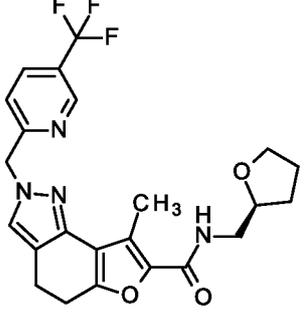
49	 <p>2-(циклопропилметил)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.331 (0.55), 0.342 (2.17), 0.346 (1.83), 0.354 (2.02), 0.358 (2.08), 0.368 (0.81), 0.492 (0.83), 0.502 (1.77), 0.506 (1.94), 0.511 (1.01), 0.517 (0.94), 0.522 (1.95), 0.527 (1.84), 0.537 (0.66), 1.201 (0.46), 1.209 (0.45), 1.221 (0.80), 1.233 (0.44), 1.240 (0.45), 2.477 (16.00), 2.518 (2.12), 2.523 (1.48), 2.791 (0.54), 2.836 (0.44), 2.855 (2.24), 2.867 (3.58), 2.873 (3.80), 2.885 (2.98), 2.903 (0.44), 3.163 (0.55), 3.183 (1.63), 3.197 (1.37), 3.207 (1.49), 3.212 (1.98), 3.217 (0.86), 3.233 (1.44), 3.236 (1.65), 3.248 (0.86), 3.267 (0.54), 3.422 (0.45), 3.443 (0.96), 3.449 (1.05), 3.470 (0.89), 3.476 (0.84), 3.513 (0.77), 3.518 (0.86), 3.541 (1.02), 3.547 (1.03), 3.568 (0.44), 3.573 (0.69), 3.608 (1.45), 3.624 (0.61), 3.633 (1.28), 3.639 (1.14), 3.686 (1.09), 3.693 (0.91), 3.715 (1.82), 3.720 (1.43), 3.743 (0.79), 3.899 (3.75), 3.917 (3.72), 7.537 (4.44), 8.035 (0.60), 8.050 (1.30), 8.065 (0.59). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.01 мин, m/z = 372 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 5; GP G (условия А с НАТУ)
50	 <p><i>N</i>-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-2-[(2<i>R/S</i>)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.822 (1.95), 0.834 (6.68), 0.840 (6.68), 0.846 (6.49), 0.849 (4.09), 0.852 (6.93), 0.862 (2.77), 0.932 (2.02), 0.949 (2.02), 0.995 (2.71), 1.005 (6.17), 1.012 (6.11), 1.016 (3.21), 1.023 (2.90), 1.026 (6.87), 1.033 (5.67), 1.044 (2.08), 2.071 (1.01), 2.083 (1.95), 2.092 (2.08), 2.095 (1.13), 2.104 (3.78), 2.113 (1.26), 2.117 (1.89), 2.125 (1.83), 2.138 (0.88), 2.337 (1.20), 2.518 (15.43), 2.523 (10.46), 2.678 (1.26), 2.687 (0.50), 2.801 (0.76), 2.842 (0.44), 2.857 (0.82), 2.874 (6.49), 2.886 (15.75), 2.895 (8.00), 2.913 (0.88), 2.928 (0.44), 4.177 (2.65), 4.194 (2.96), 4.207 (3.02), 4.223 (3.15), 4.345 (8.13), 4.360 (8.13), 4.372 (1.76), 4.390 (3.34), 4.408 (3.91), 4.422 (3.46), 4.433 (3.91), 4.458 (1.39), 4.470 (1.32), 4.506 (3.15), 4.511 (3.97), 4.535 (2.96), 4.541 (2.96), 4.615 (0.82), 4.620 (0.94), 4.626 (1.20), 4.632 (2.39), 4.637 (1.64), 4.643 (1.76), 4.649 (2.08), 4.665 (0.57), 6.093 (16.00), 6.943 (5.17), 6.954 (5.04), 6.962 (5.48), 6.974 (5.42), 7.294 (5.86), 7.299 (6.17), 7.314 (5.48), 7.318 (5.17), 7.544 (12.16), 7.754 (5.42), 7.759 (5.98), 7.766 (5.92), 7.771 (5.10), 8.644 (1.95), 8.659 (4.28), 8.674 (1.89). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.13 мин, m/z = 488 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 6; GP G (условия А с НАТУ)
50-1	Энантиомер 1 Прим. 50	R <sub>t</sub> = 5.61 мин	аналит. метод: Прибор: Agilent

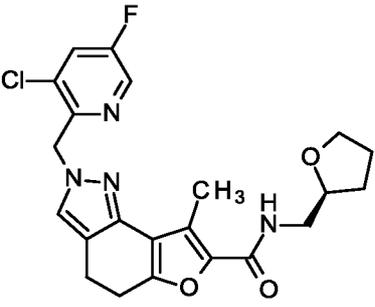
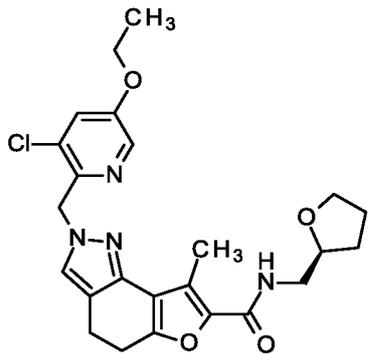
50-2	Энантиомер 2 Прим. 50	$R_t = 6.60$ мин	ВЭЖХ 1260; Колонка: Amylose SA 3 мкм, 100x4.6 мм; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); Элюент В: этанол; Градиент: 20 - 50% В за 7 мин; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25 °С; ДМД: 220 нм.
51	 <p>2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-[(2R/S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [м.д.]: 0.932 (2.78), 0.935 (0.86), 0.948 (2.74), 0.953 (0.44), 1.553 (0.46), 1.569 (0.64), 1.577 (0.48), 1.585 (0.56), 1.775 (0.52), 1.781 (0.66), 1.796 (1.16), 1.815 (1.28), 1.832 (1.22), 1.844 (0.68), 1.853 (0.56), 1.858 (0.64), 1.861 (0.76), 1.876 (0.52), 2.318 (0.44), 2.480 (16.00), 2.518 (5.01), 2.523 (3.26), 2.869 (2.36), 2.880 (4.31), 2.885 (4.33), 2.896 (2.84), 3.215 (0.94), 3.220 (0.98), 3.230 (1.80), 3.235 (1.78), 3.245 (0.98), 3.250 (1.04), 3.584 (0.42), 3.599 (0.90), 3.603 (0.90), 3.620 (1.18), 3.638 (0.64), 3.734 (0.56), 3.751 (1.10), 3.765 (0.92), 3.769 (0.92), 3.786 (0.60), 3.929 (0.94), 3.946 (1.40), 3.961 (0.88), 4.177 (0.98), 4.194 (1.10), 4.207 (1.14), 4.223 (1.20), 4.351 (0.48), 4.368 (0.52), 4.387 (1.30), 4.405 (1.50), 4.418 (1.32), 4.430 (1.50), 4.454 (0.50), 4.466 (0.50), 4.505 (1.22), 4.511 (1.48), 4.535 (1.14), 4.541 (1.12), 4.630 (0.90), 4.636 (0.62), 4.641 (0.66), 4.647 (0.78), 6.942 (1.94), 6.953 (1.94), 6.962 (2.04), 6.973 (2.10), 7.295 (2.14), 7.299 (2.42), 7.314 (2.00), 7.318 (2.06), 7.538 (4.67), 7.754 (2.10), 7.758 (2.26), 7.766 (2.12), 7.770 (2.04), 7.977 (0.68), 7.992 (1.44), 8.007 (0.66). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.06$ мин, $m/z = 451$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 6; GP G (условия А с НАТУ)

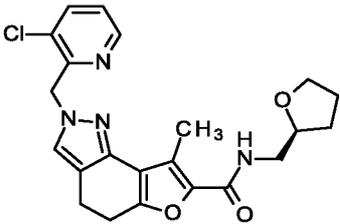
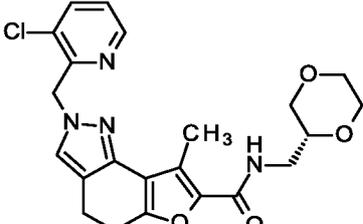
52	 <p>2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.552 (0.41), 1.568 (0.53), 1.584 (0.47), 1.781 (0.65), 1.796 (1.83), 1.814 (1.18), 1.831 (1.12), 1.843 (0.77), 1.857 (0.77), 1.875 (0.47), 2.074 (6.67), 2.336 (0.83), 2.479 (16.00), 2.518 (10.10), 2.522 (6.67), 2.678 (0.89), 2.686 (5.79), 2.727 (7.14), 2.869 (3.25), 2.879 (4.66), 2.888 (10.69), 2.895 (3.07), 2.912 (0.59), 3.214 (0.89), 3.219 (0.89), 3.229 (1.54), 3.235 (1.54), 3.245 (0.89), 3.250 (0.94), 3.583 (0.41), 3.602 (0.83), 3.620 (1.06), 3.637 (0.65), 3.709 (0.47), 3.733 (0.59), 3.747 (0.89), 3.750 (0.94), 3.765 (0.77), 3.768 (0.83), 3.785 (0.53), 3.929 (0.89), 3.945 (1.18), 3.960 (0.71), 4.176 (0.83), 4.193 (0.89), 4.206 (0.94), 4.222 (1.00), 4.350 (0.41), 4.368 (0.41), 4.386 (1.06), 4.404 (1.24), 4.417 (1.06), 4.429 (1.24), 4.454 (0.47), 4.465 (0.41), 4.504 (1.00), 4.510 (1.24), 4.534 (0.94), 4.540 (0.94), 4.629 (0.77), 4.640 (0.53), 4.646 (0.65), 6.941 (1.65), 6.953 (1.77), 6.961 (1.77), 6.973 (1.89), 7.294 (1.83), 7.298 (1.95), 7.313 (1.71), 7.318 (1.71), 7.537 (3.78), 7.754 (1.95), 7.757 (1.77), 7.766 (1.89), 7.769 (1.77), 7.950 (1.06), 7.979 (0.59), 7.994 (1.18), 8.009 (0.59), 8.546 (0.59). СВЭЖХ-МС (Метод 1); R <sub>t</sub> = 1.01 мин, m/z = 451 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 6; GP G (условия А с НАТУ)
52-1	Диастереомер 1 Прим. 52	R <sub>t</sub> = 4.93 мин	аналит. метод: Прибор: Agilent ВЭЖХ 1260;
52-2	Диастереомер 2 Прим. 52	R <sub>t</sub> = 9.03 мин	Колонка: Amylose SA 3 мкм, 100x4.6 мм; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); Элюент В: этанол; Элюент С: МiBE; Изократический режим: 60% А + 15% В + 25% С; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25 °С; ДМД: 280 нм.

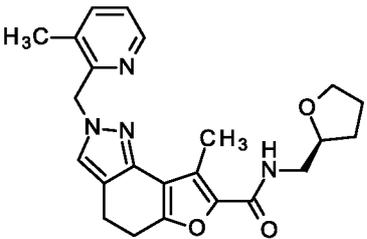
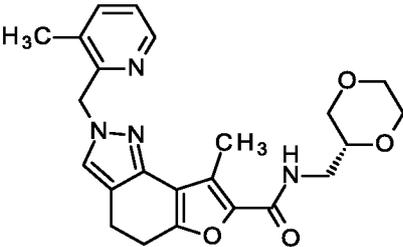
53	 <p>2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-илметил]-8-метил-<i>N</i>-(4-метилбензил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 2.264 (7.58), 2.484 (16.00), 2.518 (5.80), 2.523 (3.98), 2.869 (1.83), 2.882 (4.07), 2.891 (2.22), 4.175 (0.77), 4.192 (0.84), 4.205 (0.86), 4.221 (0.91), 4.328 (1.83), 4.343 (1.85), 4.368 (0.42), 4.387 (0.96), 4.404 (1.14), 4.418 (1.01), 4.430 (1.11), 4.504 (0.89), 4.509 (1.14), 4.533 (0.86), 4.539 (0.84), 4.630 (0.69), 4.636 (0.47), 4.641 (0.49), 4.646 (0.59), 6.941 (1.56), 6.953 (1.43), 6.961 (1.60), 6.973 (1.56), 7.104 (1.70), 7.124 (2.86), 7.177 (3.21), 7.197 (1.80), 7.294 (1.68), 7.298 (1.88), 7.313 (1.56), 7.317 (1.56), 7.537 (3.56), 7.754 (1.70), 7.758 (1.73), 7.766 (1.58), 7.770 (1.60), 8.614 (0.54), 8.630 (1.16), 8.646 (0.52). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.26$ мин, $m/z = 471$ [M+H] $^+$ .	Промежуточное соединение 6; GP G (условия А с НАТУ)
53-1	Энантиомер 1 Прим. 53	$R_t = 2.46$ мин	аналит. метод: Прибор: Agilent ВЭЖХ 1260;
53-2	Энантиомер 2 Прим. 53	$R_t = 4.34$ мин	Колонка: Chiralpak AD-H 3 мкм, 150x4.6 мм; Элюент А: метанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); Элюент В: этанол; Изократический режим: 50% А + 50% В; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25 °С; ДМД: 280 нм.

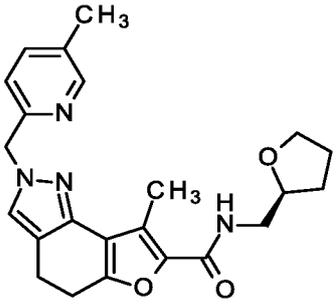
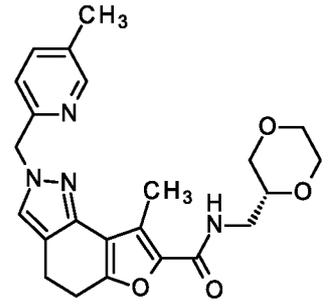
54	 <p>2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.135 (11.99), 2.298 (0.89), 2.318 (1.28), 2.322 (1.92), 2.326 (2.28), 2.331 (1.81), 2.336 (1.14), 2.392 (2.00), 2.409 (3.03), 2.426 (1.92), 2.477 (16.00), 2.518 (7.26), 2.522 (4.59), 2.659 (0.64), 2.664 (1.28), 2.669 (1.70), 2.673 (1.25), 2.678 (0.58), 2.868 (2.31), 2.878 (4.62), 2.881 (4.81), 2.891 (2.75), 3.271 (0.70), 3.288 (1.56), 3.304 (1.81), 4.175 (0.92), 4.192 (1.00), 4.205 (1.06), 4.222 (1.11), 4.349 (0.42), 4.367 (0.47), 4.386 (1.14), 4.404 (1.36), 4.417 (1.20), 4.429 (1.36), 4.453 (0.47), 4.465 (0.45), 4.504 (1.11), 4.510 (1.34), 4.534 (1.06), 4.540 (1.00), 4.629 (0.83), 4.634 (0.58), 4.639 (0.61), 4.646 (0.72), 6.941 (1.86), 6.953 (1.89), 6.961 (1.92), 6.973 (2.06), 7.293 (1.95), 7.298 (2.25), 7.313 (1.78), 7.317 (1.86), 7.536 (4.31), 7.754 (1.92), 7.758 (2.09), 7.766 (2.06), 7.770 (1.78), 7.916 (0.64), 7.931 (1.36), 7.945 (0.61). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.94 мин, m/z = 493 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 6; GP G (условия А с НАТУ)
55	 <p>2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-(1,2-оксазол-3-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.932 (0.98), 0.948 (0.98), 2.074 (5.60), 2.331 (2.71), 2.336 (1.23), 2.344 (0.43), 2.518 (16.00), 2.522 (9.97), 2.673 (2.71), 2.678 (1.23), 2.802 (0.74), 2.845 (0.49), 2.857 (0.92), 2.876 (6.15), 2.886 (11.32), 2.891 (11.38), 2.902 (7.20), 2.919 (0.98), 2.933 (0.49), 4.177 (2.46), 4.193 (2.71), 4.206 (2.89), 4.223 (3.02), 4.354 (1.23), 4.372 (1.29), 4.391 (3.20), 4.408 (3.75), 4.422 (3.32), 4.433 (3.82), 4.456 (8.31), 4.470 (8.74), 4.505 (3.08), 4.511 (3.69), 4.534 (3.02), 4.541 (2.83), 4.614 (0.80), 4.621 (0.92), 4.632 (2.28), 4.638 (1.60), 4.643 (1.72), 4.648 (2.03), 6.491 (9.78), 6.495 (9.23), 6.942 (4.92), 6.954 (4.62), 6.961 (5.17), 6.973 (5.05), 7.294 (5.23), 7.298 (5.97), 7.313 (4.98), 7.318 (4.98), 7.544 (11.38), 7.754 (5.42), 7.758 (5.60), 7.766 (5.17), 7.770 (5.11), 8.712 (1.85), 8.727 (4.06), 8.742 (1.85), 8.814 (8.18), 8.819 (7.94). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.00 мин, m/z = 448 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 6; GP G (условия А с НАТУ)
55-1	Энантиомер 1 Прим. 55	R <sub>t</sub> = 5.34 мин	аналит. метод: Прибор: Agilent

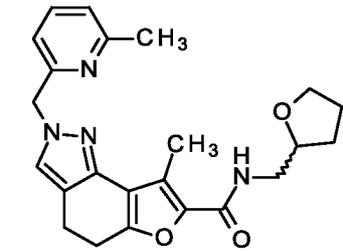
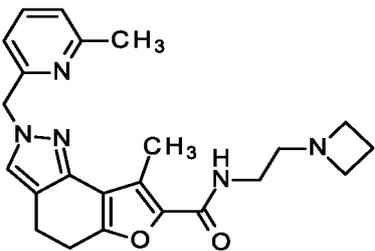
55-2	Энантиомер 2 Прим. 55	$R_t = 6.88$ мин	ВЭЖХ 1260; Колонка: Amylose SA 3 мкм, 100x4.6 мм; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); Элюент В: этанол; Градиент: 20 - 50% В за 7 мин; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25 °С; ДМД: 220 нм
56	 <p>8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2-[(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [м.д.]: 1.549 (0.47), 1.566 (0.68), 1.574 (0.50), 1.582 (0.58), 1.595 (0.42), 1.774 (0.53), 1.780 (0.68), 1.795 (1.18), 1.813 (1.34), 1.831 (1.26), 1.841 (0.68), 1.851 (0.55), 1.859 (0.79), 1.873 (0.55), 2.075 (4.74), 2.332 (1.11), 2.336 (0.47), 2.442 (16.00), 2.518 (6.34), 2.523 (4.16), 2.678 (0.47), 2.897 (3.03), 2.903 (9.63), 2.910 (3.34), 3.212 (1.11), 3.217 (1.08), 3.228 (2.08), 3.232 (2.00), 3.243 (1.11), 3.247 (1.16), 3.582 (0.42), 3.598 (0.92), 3.601 (0.89), 3.619 (1.26), 3.637 (0.71), 3.732 (0.63), 3.746 (0.92), 3.749 (1.13), 3.764 (0.95), 3.767 (0.95), 3.784 (0.66), 3.927 (0.97), 3.943 (1.47), 3.959 (0.92), 5.509 (6.26), 5.759 (5.95), 7.257 (1.68), 7.276 (1.74), 7.694 (5.11), 7.834 (1.74), 7.853 (2.08), 7.978 (0.71), 7.993 (1.50), 8.008 (0.71), 8.062 (1.08), 8.082 (1.87), 8.102 (0.87). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.16$ мин, $m/z = 461$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 7; GP G (условия А с НАТУ)
57	 <p>8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2-[(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [м.д.]: 0.932 (0.44), 0.948 (0.40), 1.549 (0.49), 1.565 (0.71), 1.572 (0.49), 1.580 (0.58), 1.594 (0.40), 1.773 (0.58), 1.779 (0.71), 1.794 (1.20), 1.812 (1.38), 1.830 (1.29), 1.841 (0.76), 1.851 (0.58), 1.858 (0.80), 1.872 (0.53), 2.332 (1.91), 2.336 (0.84), 2.434 (16.00), 2.518 (9.96), 2.522 (6.49), 2.673 (1.96), 2.678 (0.84), 2.902 (9.69), 2.909 (3.33), 3.211 (1.11), 3.215 (1.07), 3.226 (2.04), 3.230 (2.00), 3.242 (1.07), 3.246 (1.11), 3.582 (0.44), 3.597 (0.93), 3.601 (0.93), 3.618 (1.24), 3.636 (0.71), 3.731 (0.62), 3.748 (1.16), 3.763 (0.93), 3.766 (0.93), 3.784 (0.67), 3.925 (0.93), 3.942 (1.47), 3.958 (0.89), 5.527 (4.80), 7.241 (1.60), 7.262 (1.64), 7.684 (5.02), 7.974 (0.67), 7.989 (1.42), 8.004 (0.67), 8.198 (1.07), 8.202 (1.07), 8.218 (1.02), 8.223 (0.98), 8.547 (0.62), 8.948 (1.78), 8.954 (1.78). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.28$ мин, $m/z = 461$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 8; GP G (условия А с НАТУ)

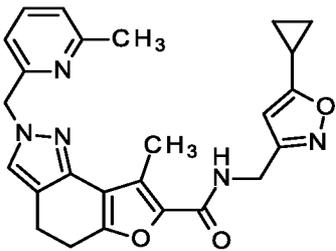
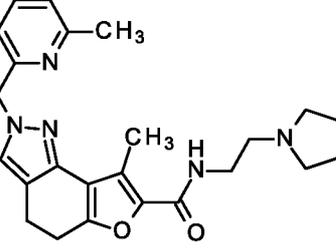
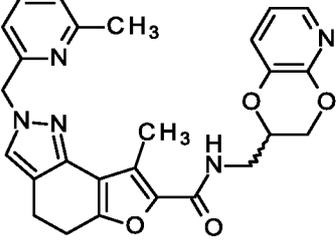
<p>58</p>  <p>2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.173 (0.62), 1.232 (1.05), 1.324 (0.53), 1.547 (0.53), 1.563 (0.70), 1.570 (0.53), 1.579 (0.62), 1.587 (0.44), 1.777 (0.70), 1.793 (1.23), 1.810 (1.41), 1.828 (1.32), 1.839 (0.70), 1.849 (0.62), 1.856 (0.88), 1.870 (0.53), 1.988 (0.79), 2.337 (1.05), 2.416 (16.00), 2.518 (16.00), 2.523 (11.08), 2.539 (1.14), 2.679 (1.14), 2.718 (0.97), 2.728 (9.23), 2.863 (2.55), 2.874 (6.07), 2.883 (3.34), 2.888 (10.55), 3.205 (0.97), 3.211 (1.05), 3.221 (1.93), 3.226 (1.85), 3.237 (1.05), 3.242 (1.05), 3.371 (0.79), 3.579 (0.44), 3.596 (0.88), 3.599 (0.88), 3.616 (1.32), 3.634 (0.70), 3.729 (0.62), 3.746 (1.05), 3.761 (0.88), 3.764 (0.97), 3.782 (0.70), 3.922 (0.97), 3.939 (1.41), 3.954 (0.88), 5.497 (5.80), 5.758 (10.55), 7.537 (4.84), 7.951 (1.41), 7.974 (1.41), 7.988 (0.70), 8.147 (1.85), 8.153 (2.11), 8.168 (1.85), 8.174 (2.02), 8.545 (0.62), 8.558 (0.44), 8.571 (3.96), 8.577 (3.78). СВЭЖХ-МС (Метод 1); R<sub>t</sub> = 1.17 мин, m/z = 445 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточные соединения 9-1 и 9-2 (смесь 1:1); GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>59</p>  <p>2-[(3-хлор-5-этоксипиридин-2-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.154 (5.07), 1.172 (10.62), 1.190 (5.28), 1.232 (0.54), 1.310 (2.76), 1.327 (6.47), 1.344 (2.79), 1.563 (0.44), 1.777 (0.44), 1.792 (0.78), 1.810 (0.89), 1.828 (0.85), 1.838 (0.48), 1.848 (0.41), 1.855 (0.54), 1.907 (1.16), 1.987 (16.00), 2.331 (1.46), 2.336 (0.65), 2.416 (0.68), 2.426 (9.43), 2.518 (8.00), 2.522 (5.00), 2.673 (1.46), 2.678 (0.68), 2.847 (1.60), 2.857 (2.79), 2.862 (3.00), 2.872 (2.08), 3.205 (0.71), 3.211 (0.68), 3.221 (1.29), 3.226 (1.23), 3.236 (0.71), 3.242 (0.75), 3.595 (0.61), 3.598 (0.61), 3.616 (0.85), 3.634 (0.48), 3.729 (0.41), 3.746 (0.75), 3.761 (0.61), 3.764 (0.61), 3.782 (0.44), 3.922 (0.65), 3.938 (0.95), 3.954 (0.58), 3.999 (1.29), 4.017 (3.74), 4.035 (3.64), 4.053 (1.16), 4.106 (0.78), 4.124 (2.79), 4.141 (2.72), 4.159 (0.78), 5.409 (4.19), 7.471 (3.00), 7.611 (2.25), 7.617 (2.31), 7.954 (0.44), 7.969 (0.92), 7.984 (0.44), 8.227 (2.62), 8.234 (2.42). СВЭЖХ-МС (Метод 1); R<sub>t</sub> = 1.25 мин, m/z = 471 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточные соединения 9-1 и 9-2 (смесь 1:1); GP G (условия А с НАТУ)</p>

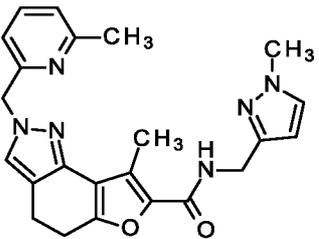
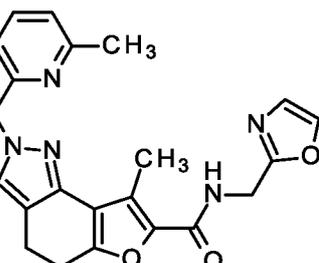
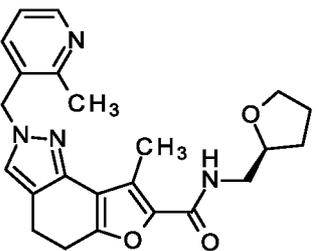
<p>60</p>  <p>2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.547 (0.47), 1.563 (0.67), 1.571 (0.49), 1.579 (0.56), 1.771 (0.55), 1.777 (0.68), 1.792 (1.17), 1.810 (1.35), 1.827 (1.26), 1.839 (0.71), 1.848 (0.59), 1.856 (0.81), 1.870 (0.55), 1.873 (0.53), 1.877 (0.40), 2.332 (0.65), 2.418 (16.00), 2.518 (3.39), 2.523 (2.13), 2.673 (0.65), 2.868 (2.67), 2.877 (7.40), 2.885 (3.08), 3.206 (1.03), 3.212 (1.02), 3.221 (1.93), 3.227 (1.82), 3.237 (1.05), 3.242 (1.08), 3.579 (0.43), 3.595 (0.90), 3.599 (0.88), 3.616 (1.23), 3.634 (0.65), 3.729 (0.62), 3.744 (0.90), 3.746 (1.11), 3.762 (0.91), 3.764 (0.93), 3.782 (0.64), 3.923 (0.94), 3.939 (1.41), 3.955 (0.88), 5.514 (7.14), 7.397 (1.75), 7.408 (1.66), 7.417 (1.85), 7.428 (1.79), 7.538 (4.89), 7.957 (0.70), 7.967 (2.55), 7.970 (3.33), 7.987 (2.77), 7.991 (2.45), 8.485 (2.07), 8.489 (2.16), 8.497 (2.02), 8.500 (1.93). ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 1.09</math> мин, <math>m/z = 427</math> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 10; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>61</p>  <p>2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [м.д.]: 2.418 (16.00), 2.518 (3.03), 2.523 (2.16), 2.869 (2.58), 2.878 (6.88), 2.887 (3.05), 3.155 (0.57), 3.176 (1.48), 3.190 (1.40), 3.201 (1.61), 3.205 (2.02), 3.225 (1.39), 3.230 (1.63), 3.240 (0.86), 3.259 (0.56), 3.417 (0.46), 3.438 (1.00), 3.444 (1.10), 3.465 (0.90), 3.471 (0.87), 3.508 (0.78), 3.513 (0.86), 3.536 (1.06), 3.542 (1.08), 3.563 (0.44), 3.569 (0.70), 3.603 (1.60), 3.609 (1.31), 3.618 (0.58), 3.627 (1.22), 3.633 (1.27), 3.679 (1.14), 3.686 (0.95), 3.708 (1.94), 3.714 (1.69), 3.738 (0.82), 5.515 (6.98), 7.397 (1.68), 7.409 (1.77), 7.417 (1.76), 7.429 (1.93), 7.539 (5.02), 7.967 (2.20), 7.970 (2.27), 7.988 (2.13), 7.991 (2.04), 8.036 (0.69), 8.052 (1.44), 8.066 (0.66), 8.485 (2.13), 8.489 (2.21), 8.497 (2.06), 8.500 (1.98). ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 1.00</math> мин, <math>m/z = 443</math> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 10; GP G (условия А с НАТУ)</p>

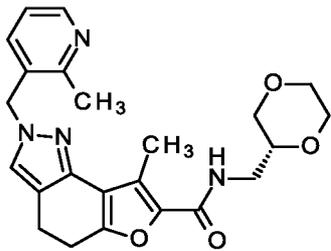
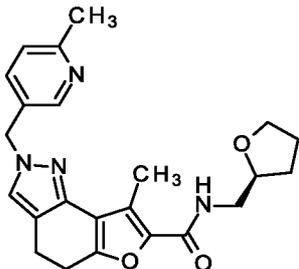
<p>62</p>  <p>8-метил-2-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.547 (0.49), 1.563 (0.68), 1.571 (0.51), 1.579 (0.57), 1.592 (0.40), 1.770 (0.53), 1.776 (0.70), 1.791 (1.21), 1.810 (1.36), 1.827 (1.31), 1.838 (0.74), 1.843 (0.61), 1.848 (0.57), 1.855 (0.83), 1.869 (0.55), 1.876 (0.40), 2.074 (1.74), 2.332 (0.93), 2.336 (0.42), 2.398 (12.33), 2.437 (16.00), 2.518 (5.68), 2.522 (3.60), 2.673 (0.93), 2.678 (0.42), 2.843 (2.54), 2.853 (4.32), 2.858 (4.64), 2.869 (3.20), 2.888 (0.45), 3.205 (1.02), 3.211 (1.04), 3.221 (1.99), 3.226 (1.89), 3.236 (1.10), 3.242 (1.10), 3.578 (0.42), 3.594 (0.93), 3.598 (0.91), 3.615 (1.25), 3.633 (0.68), 3.729 (0.61), 3.746 (1.14), 3.760 (0.93), 3.764 (0.95), 3.781 (0.64), 3.922 (0.97), 3.938 (1.48), 3.953 (0.91), 5.375 (7.27), 7.231 (1.31), 7.243 (1.38), 7.250 (1.48), 7.262 (1.53), 7.447 (4.83), 7.605 (1.29), 7.608 (1.38), 7.624 (1.21), 7.627 (1.23), 7.955 (0.68), 7.969 (1.42), 7.984 (0.70), 8.337 (1.25), 8.340 (1.31), 8.349 (1.29), 8.352 (1.25).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.15 мин, m/z = 407 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 11; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>63</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.932 (0.94), 0.948 (0.92), 2.075 (1.44), 2.397 (11.92), 2.438 (16.00), 2.465 (0.40), 2.518 (2.70), 2.523 (1.88), 2.843 (2.29), 2.845 (2.34), 2.855 (3.91), 2.860 (4.21), 2.871 (3.03), 2.890 (0.41), 3.155 (0.57), 3.176 (1.45), 3.189 (1.40), 3.200 (1.61), 3.205 (2.01), 3.225 (1.41), 3.229 (1.62), 3.240 (0.87), 3.259 (0.55), 3.417 (0.46), 3.437 (1.00), 3.444 (1.09), 3.464 (0.90), 3.471 (0.86), 3.507 (0.76), 3.513 (0.84), 3.535 (1.05), 3.542 (1.08), 3.562 (0.43), 3.568 (0.71), 3.603 (1.57), 3.608 (1.36), 3.617 (0.59), 3.626 (1.20), 3.632 (1.28), 3.678 (1.13), 3.684 (0.94), 3.707 (1.94), 3.713 (1.69), 3.738 (0.82), 5.376 (6.93), 7.231 (1.32), 7.243 (1.38), 7.250 (1.48), 7.262 (1.51), 7.449 (4.93), 7.604 (1.07), 7.606 (1.25), 7.608 (1.30), 7.610 (1.09), 7.623 (0.99), 7.625 (1.16), 7.627 (1.15), 7.629 (0.98), 8.034 (0.67), 8.049 (1.44), 8.064 (0.65), 8.337 (1.21), 8.340 (1.23), 8.349 (1.20), 8.352 (1.16).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.96 мин, m/z = 423 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 11; GP G (условия А с НАТУ)</p>

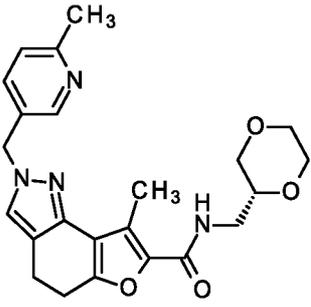
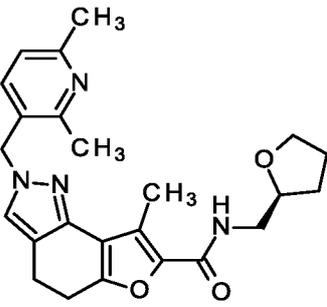
<p>64</p>  <p>8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.553 (0.42), 1.565 (0.42), 1.568 (0.62), 1.575 (0.57), 1.581 (0.53), 1.592 (0.52), 1.778 (0.50), 1.783 (0.47), 1.795 (0.74), 1.798 (0.67), 1.809 (0.71), 1.813 (0.82), 1.826 (0.59), 1.839 (0.54), 1.842 (0.47), 1.846 (0.59), 1.852 (0.69), 1.861 (0.61), 1.869 (0.42), 1.875 (0.47), 1.878 (0.41), 2.269 (10.04), 2.440 (16.00), 2.516 (2.22), 2.520 (2.08), 2.523 (1.69), 2.640 (0.59), 2.873 (2.40), 2.881 (4.36), 2.884 (4.61), 2.893 (3.03), 3.214 (0.99), 3.221 (1.02), 3.226 (1.87), 3.233 (1.73), 3.238 (1.03), 3.245 (1.03), 3.588 (0.45), 3.604 (0.99), 3.618 (1.16), 3.632 (0.67), 3.737 (0.58), 3.749 (0.91), 3.751 (1.05), 3.763 (1.02), 3.765 (0.87), 3.780 (0.64), 3.930 (0.97), 3.943 (1.45), 3.956 (0.91), 5.327 (5.84), 7.000 (1.84), 7.016 (1.95), 7.574 (1.03), 7.577 (1.01), 7.590 (1.04), 7.594 (1.06), 7.600 (4.73), 7.966 (0.69), 7.978 (1.40), 7.990 (0.67), 8.367 (1.77), 8.371 (1.73). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.03 мин, m/z = 407 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 12; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>65</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.269 (10.58), 2.370 (0.44), 2.400 (0.46), 2.440 (16.00), 2.516 (3.88), 2.520 (3.49), 2.523 (2.77), 2.640 (0.93), 2.741 (0.49), 2.857 (0.46), 2.873 (2.62), 2.881 (4.41), 2.886 (4.72), 2.894 (3.18), 3.165 (0.70), 3.180 (0.88), 3.186 (1.35), 3.192 (1.49), 3.205 (2.05), 3.209 (1.51), 3.219 (0.71), 3.228 (1.75), 3.231 (1.48), 3.244 (0.95), 3.258 (0.66), 3.307 (0.41), 3.420 (0.44), 3.426 (0.53), 3.442 (1.10), 3.448 (1.15), 3.465 (0.93), 3.470 (0.86), 3.516 (0.77), 3.521 (0.88), 3.539 (1.10), 3.544 (1.11), 3.561 (0.56), 3.566 (0.75), 3.609 (1.64), 3.621 (0.68), 3.628 (1.45), 3.633 (1.33), 3.686 (1.18), 3.690 (1.04), 3.713 (1.97), 3.738 (0.89), 5.327 (6.11), 7.000 (1.98), 7.016 (2.07), 7.574 (1.09), 7.577 (1.09), 7.590 (1.06), 7.594 (1.12), 7.601 (4.85), 8.045 (0.73), 8.057 (1.55), 8.069 (0.72), 8.367 (1.84), 8.371 (1.84). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.95 мин, m/z = 423 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 12; GP G (условия А с НАТУ)</p>

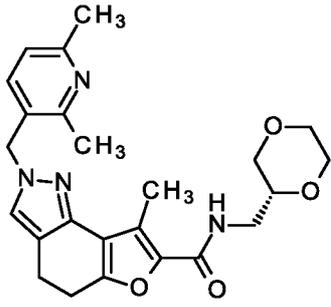
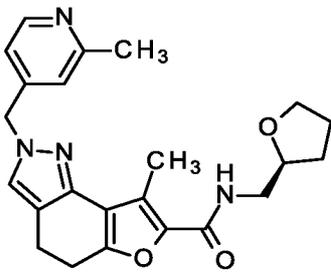
66	 <p>8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2R/S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.550 (0.49), 1.567 (0.68), 1.574 (0.50), 1.582 (0.58), 1.590 (0.43), 1.595 (0.42), 1.773 (0.55), 1.779 (0.70), 1.794 (1.24), 1.812 (1.38), 1.830 (1.31), 1.841 (0.74), 1.851 (0.61), 1.856 (0.72), 1.858 (0.83), 1.873 (0.58), 1.876 (0.55), 1.880 (0.41), 2.446 (16.00), 2.461 (15.04), 2.518 (1.43), 2.523 (0.98), 2.881 (2.82), 2.890 (7.60), 2.898 (3.21), 3.212 (1.13), 3.217 (1.11), 3.228 (2.13), 3.232 (2.04), 3.243 (1.14), 3.247 (1.16), 3.582 (0.44), 3.598 (0.93), 3.601 (0.94), 3.618 (1.28), 3.636 (0.68), 3.732 (0.62), 3.746 (0.94), 3.749 (1.16), 3.764 (0.96), 3.767 (0.98), 3.784 (0.64), 3.927 (0.98), 3.943 (1.49), 3.959 (0.91), 5.325 (6.48), 6.788 (1.72), 6.807 (1.79), 7.152 (1.73), 7.171 (1.88), 7.620 (5.15), 7.643 (3.07), 7.662 (1.48), 7.967 (0.72), 7.982 (1.49), 7.996 (0.70). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.06 мин, m/z = 407 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 13; GP G (условия А с НАТУ)
66-1	Энантиомер 1 Прим. 66	R <sub>t</sub> = 2.37 мин	аналит. метод: Прибор: Agilent ВЭЖХ 1260;
66-2	Энантиомер 2 Прим. 66	R <sub>t</sub> = 3.05 мин	Колонка: Amylose SA 3 мкм, 100x4.6 мм; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); Элюент В: этанол; Градиент: 20 - 50% В за 7 мин; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25 °С; ДМД: 254 нм.
67	 <p>N-[2-(азетидин-1-ил)этил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.905 (0.72), 1.922 (1.86), 1.940 (2.44), 1.957 (1.83), 1.974 (0.49), 2.323 (0.58), 2.327 (0.83), 2.332 (0.60), 2.425 (2.97), 2.441 (16.00), 2.461 (15.67), 2.518 (2.86), 2.523 (2.09), 2.654 (0.43), 2.665 (0.67), 2.669 (1.03), 2.673 (0.69), 2.772 (0.49), 2.851 (0.60), 2.858 (1.36), 2.880 (2.51), 2.888 (7.35), 2.896 (2.88), 3.081 (4.38), 3.088 (1.29), 3.098 (8.26), 3.104 (2.68), 3.116 (4.66), 3.136 (0.75), 4.684 (0.64), 5.324 (6.29), 6.788 (1.51), 6.807 (1.58), 7.152 (1.72), 7.171 (1.84), 7.559 (0.42), 7.618 (5.16), 7.623 (1.80), 7.643 (2.95), 7.662 (1.39), 7.859 (0.62), 7.874 (1.30), 7.888 (0.60), 8.581 (0.40), 8.794 (0.40). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.01 мин, m/z = 406 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 13; GP G (условия А с НАТУ)

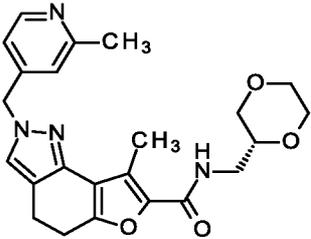
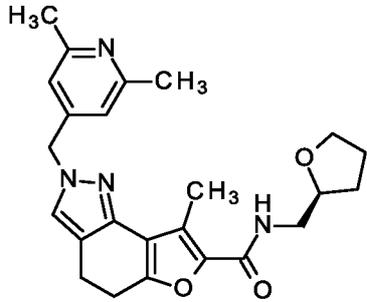
<p>68</p>  <p><i>N</i>-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.821 (0.79), 0.832 (2.61), 0.838 (2.57), 0.845 (2.43), 0.848 (1.46), 0.851 (2.60), 0.860 (1.14), 0.994 (1.01), 1.003 (2.44), 1.010 (2.39), 1.015 (1.22), 1.021 (1.14), 1.024 (2.60), 1.031 (2.19), 1.042 (0.83), 2.081 (0.75), 2.090 (0.79), 2.094 (0.46), 2.102 (1.45), 2.111 (0.47), 2.115 (0.73), 2.123 (0.70), 2.457 (16.00), 2.461 (15.48), 2.518 (2.15), 2.523 (1.48), 2.886 (2.93), 2.892 (9.21), 2.898 (3.18), 4.342 (3.08), 4.357 (3.06), 5.328 (5.84), 6.089 (6.20), 6.789 (1.58), 6.808 (1.64), 7.154 (1.61), 7.173 (1.74), 7.625 (5.95), 7.644 (2.99), 7.663 (1.47), 8.635 (0.69), 8.651 (1.55), 8.666 (0.68). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.14 мин, m/z = 444 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 13; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>69</p>  <p>8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-<i>N</i>-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.658 (2.40), 1.666 (4.40), 1.675 (2.40), 2.327 (0.44), 2.444 (16.00), 2.461 (14.79), 2.534 (1.82), 2.669 (0.42), 2.879 (2.78), 2.886 (7.65), 2.894 (2.95), 3.276 (0.85), 3.292 (1.94), 3.308 (2.16), 5.323 (5.73), 6.788 (1.55), 6.807 (1.61), 7.152 (1.57), 7.171 (1.69), 7.618 (4.22), 7.623 (1.67), 7.642 (2.56), 7.662 (1.23), 7.937 (0.65), 7.951 (1.35), 7.966 (0.63). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.09 мин, m/z = 420 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 13; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>70</p>  <p><i>N</i>-[(2<i>R/S</i>)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-илметил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.932 (0.63), 0.948 (0.63), 2.461 (16.00), 2.518 (2.05), 2.523 (1.29), 2.890 (1.56), 2.900 (2.97), 2.904 (3.06), 2.914 (1.80), 3.451 (0.42), 3.466 (0.66), 3.537 (0.67), 3.553 (0.43), 4.130 (0.58), 4.148 (0.70), 4.160 (0.67), 4.177 (0.79), 4.355 (0.46), 4.361 (0.57), 4.372 (0.46), 4.377 (0.48), 4.438 (0.85), 4.443 (0.79), 4.467 (0.76), 4.472 (0.63), 5.329 (3.70), 6.792 (1.03), 6.811 (1.06), 6.932 (1.23), 6.944 (1.20), 6.952 (1.27), 6.964 (1.30), 7.154 (1.06), 7.173 (1.15), 7.302 (1.35), 7.306 (1.30), 7.322 (1.29), 7.325 (1.11), 7.627 (3.33), 7.645 (1.81), 7.664 (0.88), 7.736 (1.32), 7.740 (1.36), 7.747 (1.23), 7.752 (1.21), 8.367 (0.43), 8.382 (0.90), 8.397 (0.42). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.04 мин, m/z = 472 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 13; GP G (условия А с НАТУ)</p>

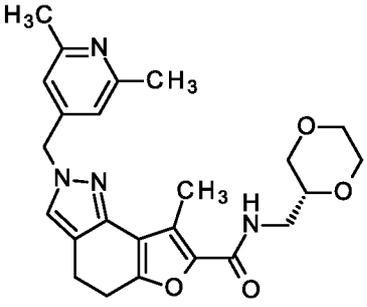
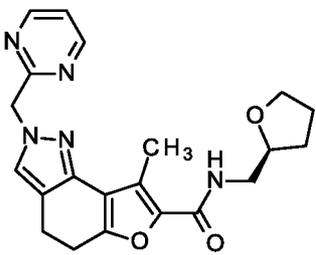
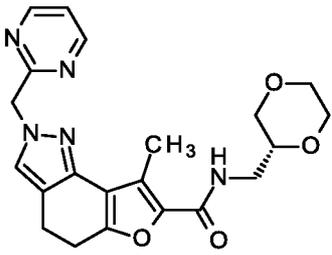
71	 <p>8-метил-<i>N</i>-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метил]-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.455 (13.22), 2.463 (12.30), 2.520 (0.63), 2.525 (0.44), 2.883 (9.07), 3.771 (16.00), 3.783 (0.51), 4.315 (2.58), 4.330 (2.58), 5.327 (4.96), 6.100 (2.71), 6.105 (2.82), 6.788 (1.34), 6.807 (1.38), 7.153 (1.36), 7.172 (1.47), 7.555 (2.34), 7.560 (2.37), 7.621 (4.20), 7.624 (1.84), 7.643 (2.46), 7.663 (1.21), 8.372 (0.59), 8.387 (1.27), 8.401 (0.57). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.96 мин, m/z = 417 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 13; GP G (условия А с НАТУ)
72	 <p>8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-<i>N</i>-(1,3-оксазол-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.454 (16.00), 2.464 (15.03), 2.520 (0.98), 2.525 (0.68), 2.757 (0.42), 2.895 (2.63), 2.904 (6.83), 2.913 (3.03), 4.483 (3.60), 4.498 (3.52), 5.332 (6.14), 6.797 (1.64), 6.817 (1.70), 7.142 (4.59), 7.144 (4.93), 7.155 (1.73), 7.174 (1.82), 7.631 (5.15), 7.647 (3.07), 7.666 (1.51), 8.032 (5.23), 8.034 (4.97), 8.721 (0.74), 8.736 (1.62), 8.751 (0.72). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.95 мин, m/z = 404 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 13; GP G (условия А с НАТУ)
73	 <p>8-метил-2-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.553 (0.45), 1.565 (0.44), 1.569 (0.64), 1.575 (0.59), 1.582 (0.55), 1.592 (0.54), 1.778 (0.53), 1.783 (0.50), 1.795 (0.78), 1.799 (0.76), 1.814 (0.87), 1.829 (0.64), 1.839 (0.56), 1.846 (0.61), 1.852 (0.71), 1.861 (0.63), 1.869 (0.44), 1.872 (0.48), 1.878 (0.40), 2.447 (16.00), 2.516 (3.10), 2.520 (2.64), 2.523 (2.11), 2.545 (14.47), 2.640 (0.70), 2.855 (0.56), 2.871 (2.48), 2.880 (3.75), 2.886 (4.01), 2.895 (3.17), 2.910 (0.61), 3.216 (1.07), 3.222 (1.06), 3.228 (1.94), 3.234 (1.83), 3.240 (1.07), 3.246 (1.09), 3.589 (0.49), 3.604 (1.05), 3.618 (1.21), 3.632 (0.68), 3.738 (0.62), 3.752 (1.07), 3.764 (1.01), 3.780 (0.65), 3.931 (1.00), 3.944 (1.49), 3.956 (0.97), 5.344 (6.08), 7.179 (0.82), 7.189 (0.84), 7.195 (1.46), 7.204 (1.53), 7.232 (1.59), 7.235 (1.70), 7.247 (0.92), 7.251 (0.85), 7.569 (4.61), 7.970 (0.70), 7.982 (1.47), 7.995 (0.70), 8.350 (1.35), 8.353 (1.41), 8.359 (1.39), 8.362 (1.34). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.97 мин, m/z = 407 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 14-1; GP G (условия А с НАТУ)

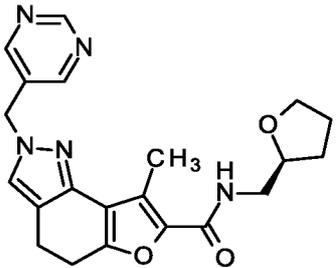
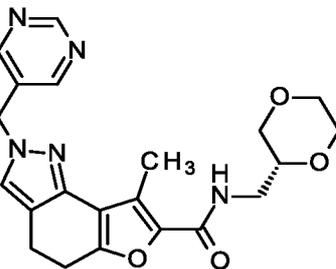
74	 <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.448 (16.00), 2.516 (2.61), 2.520 (2.32), 2.523 (1.83), 2.545 (15.44), 2.756 (0.61), 2.856 (0.63), 2.871 (2.55), 2.881 (3.74), 2.887 (4.03), 2.897 (3.26), 2.912 (0.66), 3.166 (0.73), 3.181 (0.92), 3.187 (1.38), 3.193 (1.51), 3.205 (2.18), 3.209 (1.57), 3.221 (0.76), 3.229 (1.69), 3.233 (1.45), 3.245 (0.91), 3.260 (0.70), 3.421 (0.42), 3.426 (0.53), 3.443 (1.13), 3.448 (1.19), 3.465 (0.95), 3.470 (0.85), 3.517 (0.78), 3.522 (0.90), 3.539 (1.11), 3.545 (1.12), 3.561 (0.56), 3.567 (0.71), 3.609 (1.65), 3.622 (0.66), 3.630 (1.48), 3.634 (1.32), 3.685 (1.19), 3.690 (1.07), 3.708 (1.22), 3.713 (1.94), 3.738 (0.86), 5.344 (6.31), 7.179 (0.87), 7.189 (0.89), 7.194 (1.54), 7.204 (1.61), 7.231 (1.69), 7.235 (1.76), 7.247 (0.95), 7.250 (0.89), 7.570 (4.92), 8.050 (0.76), 8.062 (1.61), 8.074 (0.74), 8.350 (1.45), 8.353 (1.47), 8.359 (1.45), 8.362 (1.36). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.89 мин, m/z = 423 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 14-1; GP G (условия А с НАТУ)
75	 <p>8-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.549 (0.49), 1.566 (0.69), 1.574 (0.51), 1.582 (0.59), 1.589 (0.43), 1.774 (0.55), 1.779 (0.70), 1.794 (1.25), 1.813 (1.39), 1.830 (1.34), 1.841 (0.76), 1.851 (0.60), 1.858 (0.85), 1.872 (0.59), 1.879 (0.42), 2.433 (13.98), 2.456 (16.00), 2.520 (3.90), 2.525 (2.46), 2.830 (0.41), 2.849 (2.59), 2.860 (4.40), 2.865 (4.69), 2.877 (3.24), 2.894 (0.46), 3.210 (1.11), 3.215 (1.10), 3.225 (2.09), 3.231 (1.99), 3.240 (1.13), 3.246 (1.14), 3.581 (0.45), 3.598 (0.95), 3.601 (0.95), 3.618 (1.29), 3.636 (0.68), 3.731 (0.63), 3.748 (1.18), 3.764 (0.96), 3.766 (0.97), 3.784 (0.64), 3.925 (1.00), 3.942 (1.52), 3.957 (0.93), 5.273 (6.06), 7.216 (2.01), 7.236 (2.24), 7.543 (1.49), 7.549 (1.49), 7.563 (1.29), 7.569 (1.32), 7.606 (4.89), 7.965 (0.73), 7.980 (1.52), 7.995 (0.70), 8.396 (2.09), 8.401 (2.08). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.14 мин, m/z = 407 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточные соединения 15-1 + 15-2; GP G (условия А с НАТУ)

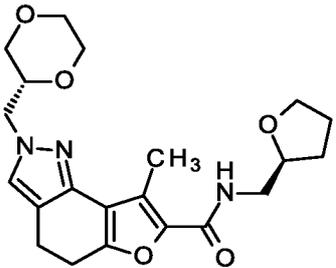
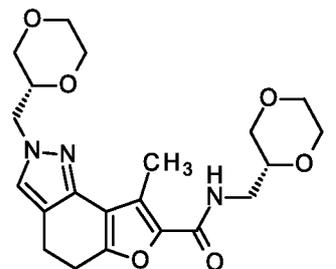
76	 <p><i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.934 (0.41), 0.951 (0.41), 2.433 (14.10), 2.457 (16.00), 2.520 (2.84), 2.525 (1.89), 2.758 (0.65), 2.831 (0.44), 2.851 (2.62), 2.861 (4.30), 2.866 (4.57), 2.878 (3.32), 2.896 (0.51), 3.159 (0.61), 3.179 (1.76), 3.193 (1.50), 3.203 (1.69), 3.208 (2.23), 3.213 (0.98), 3.232 (1.93), 3.244 (0.92), 3.263 (0.61), 3.419 (0.50), 3.440 (1.10), 3.446 (1.18), 3.467 (0.98), 3.474 (0.94), 3.510 (0.83), 3.515 (0.90), 3.538 (1.12), 3.544 (1.17), 3.565 (0.46), 3.571 (0.73), 3.605 (1.80), 3.611 (1.50), 3.621 (0.66), 3.629 (1.35), 3.635 (1.45), 3.681 (1.26), 3.687 (1.05), 3.710 (2.19), 3.716 (1.92), 3.740 (0.92), 5.273 (6.01), 7.215 (2.01), 7.236 (2.28), 7.543 (1.50), 7.549 (1.51), 7.563 (1.34), 7.569 (1.35), 7.607 (5.08), 8.042 (0.74), 8.057 (1.56), 8.072 (0.71), 8.396 (2.09), 8.401 (2.06). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.06 мин, <i>m/z</i> = 423 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточные соединения 15-1 + 15-2; GP G (условия А с НАТУ)
77	 <p>2-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.934 (0.47), 0.951 (0.46), 1.551 (0.52), 1.567 (0.72), 1.575 (0.54), 1.583 (0.62), 1.591 (0.46), 1.778 (1.26), 1.796 (1.31), 1.813 (1.44), 1.831 (1.37), 1.841 (0.78), 1.851 (0.63), 1.858 (0.89), 1.874 (0.60), 2.334 (0.75), 2.338 (0.46), 2.390 (13.42), 2.423 (0.76), 2.447 (16.00), 2.520 (3.99), 2.525 (2.47), 2.676 (0.71), 2.837 (0.53), 2.857 (2.69), 2.868 (4.27), 2.874 (4.52), 2.886 (3.28), 2.904 (0.53), 3.212 (1.18), 3.217 (1.17), 3.227 (2.20), 3.232 (2.10), 3.242 (1.20), 3.248 (1.20), 3.583 (0.46), 3.599 (0.99), 3.602 (1.00), 3.619 (1.32), 3.637 (0.69), 3.733 (0.63), 3.750 (1.21), 3.765 (0.99), 3.767 (1.00), 3.785 (0.63), 3.927 (1.04), 3.943 (1.54), 3.959 (0.95), 5.284 (6.01), 7.032 (1.85), 7.051 (2.30), 7.199 (2.63), 7.218 (2.06), 7.526 (5.01), 7.967 (0.78), 7.982 (1.59), 7.997 (0.75). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.21 мин, <i>m/z</i> = 421 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточные соединения 16-1 + 16-2; GP G (условия А с НАТУ)

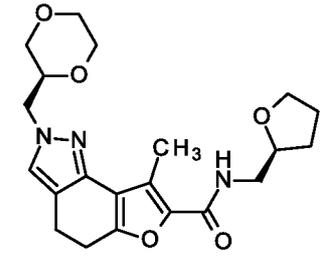
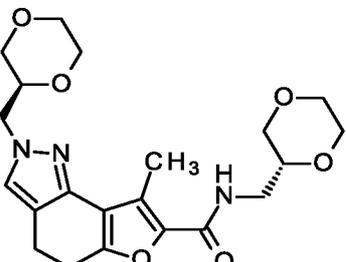
78	 <p>2-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.334 (1.11), 2.390 (14.00), 2.448 (16.00), 2.520 (6.19), 2.525 (3.81), 2.545 (0.60), 2.676 (1.08), 2.838 (0.60), 2.858 (2.77), 2.869 (4.25), 2.876 (4.53), 2.887 (3.37), 2.906 (0.59), 3.160 (0.63), 3.180 (1.85), 3.194 (1.57), 3.205 (1.77), 3.209 (2.29), 3.233 (2.13), 3.246 (0.97), 3.264 (0.65), 3.310 (0.62), 3.414 (0.42), 3.420 (0.52), 3.441 (1.14), 3.447 (1.23), 3.469 (0.99), 3.474 (0.98), 3.511 (0.84), 3.517 (0.90), 3.539 (1.18), 3.545 (1.22), 3.566 (0.47), 3.572 (0.76), 3.591 (0.40), 3.607 (1.90), 3.612 (1.64), 3.621 (0.71), 3.630 (1.46), 3.636 (1.54), 3.681 (1.33), 3.688 (1.11), 3.710 (2.33), 3.716 (2.12), 3.741 (0.97), 5.284 (6.21), 7.032 (1.93), 7.051 (2.39), 7.199 (2.70), 7.218 (2.15), 7.527 (5.15), 8.046 (0.80), 8.061 (1.70), 8.076 (0.78). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>1</sub> = 1.12 мин, m/z = 437 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточные соединения 16-1 + 16-2; GP G (условия А с НАТУ)
79	 <p>8-метил-2-[(2-метилпиридин-4-ил)метил]-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.863 (0.42), 1.549 (0.48), 1.566 (0.67), 1.574 (0.48), 1.582 (0.57), 1.774 (0.54), 1.779 (0.70), 1.795 (1.25), 1.813 (1.34), 1.831 (1.21), 1.841 (0.70), 1.851 (0.57), 1.858 (0.80), 1.873 (0.54), 2.337 (0.42), 2.430 (14.56), 2.447 (16.00), 2.518 (5.59), 2.523 (3.77), 2.674 (0.96), 2.679 (0.42), 2.881 (2.49), 2.892 (6.10), 2.902 (3.00), 3.212 (1.09), 3.217 (1.02), 3.228 (2.01), 3.232 (1.92), 3.243 (1.05), 3.248 (1.09), 3.582 (0.48), 3.598 (0.93), 3.602 (0.93), 3.619 (1.21), 3.637 (0.64), 3.732 (0.64), 3.749 (1.09), 3.764 (0.89), 3.767 (0.93), 3.784 (0.64), 3.927 (0.93), 3.943 (1.41), 3.958 (0.86), 5.302 (5.46), 6.929 (1.21), 6.941 (1.21), 7.052 (2.33), 7.634 (4.66), 7.970 (0.64), 7.986 (1.37), 8.001 (0.64), 8.375 (2.04), 8.388 (1.98). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>1</sub> = 0.96 мин, m/z = 407 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 17-2; GP G (условия А с НАТУ)

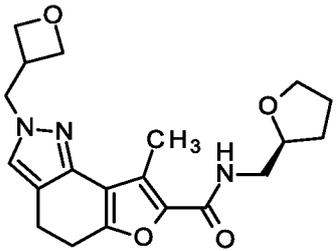
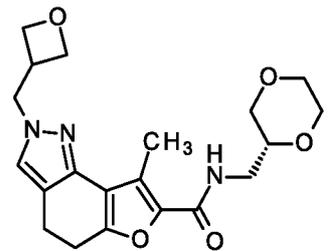
80	 <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2-метилпиридин-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.932 (1.10), 0.948 (1.16), 2.336 (1.10), 2.430 (15.02), 2.447 (16.00), 2.518 (14.21), 2.523 (9.82), 2.678 (1.10), 2.882 (2.43), 2.893 (5.78), 2.903 (3.06), 3.161 (0.58), 3.180 (1.85), 3.194 (1.39), 3.204 (1.56), 3.209 (1.91), 3.215 (0.87), 3.232 (2.14), 3.245 (0.87), 3.264 (0.58), 3.280 (0.40), 3.419 (0.52), 3.440 (1.04), 3.446 (1.10), 3.467 (0.92), 3.473 (0.87), 3.510 (0.75), 3.516 (0.87), 3.538 (1.04), 3.544 (1.10), 3.565 (0.40), 3.571 (0.69), 3.606 (1.62), 3.621 (0.58), 3.630 (1.27), 3.636 (1.33), 3.680 (1.10), 3.687 (0.92), 3.710 (1.96), 3.715 (1.79), 3.741 (0.87), 5.302 (5.49), 6.928 (1.21), 6.941 (1.21), 7.051 (2.37), 7.635 (4.91), 8.050 (0.69), 8.066 (1.44), 8.081 (0.64), 8.375 (2.14), 8.388 (2.08), 8.550 (0.52). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>1</sub> = 0.87 мин, <i>m/z</i> = 423 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 17-2; GP G (условия А с НАТУ)
81	 <p>2-[(2,6-диметилпиридин-4-ил)метил]-8-метил-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.552 (0.55), 1.569 (0.78), 1.576 (0.58), 1.585 (0.65), 1.598 (0.48), 1.776 (0.57), 1.781 (0.77), 1.797 (1.32), 1.814 (1.48), 1.832 (1.42), 1.843 (0.82), 1.853 (0.65), 1.861 (0.90), 1.875 (0.61), 1.882 (0.46), 2.168 (0.42), 2.221 (13.16), 2.389 (0.54), 2.414 (15.51), 2.453 (16.00), 2.520 (3.79), 2.524 (2.35), 2.880 (3.01), 2.890 (7.62), 2.899 (3.44), 3.215 (1.26), 3.220 (1.20), 3.230 (2.24), 3.235 (2.16), 3.245 (1.20), 3.250 (1.24), 3.584 (0.47), 3.600 (1.01), 3.603 (1.02), 3.621 (1.33), 3.638 (0.69), 3.734 (0.67), 3.751 (1.23), 3.766 (1.02), 3.769 (1.02), 3.787 (0.63), 3.929 (1.05), 3.945 (1.56), 3.961 (0.97), 5.274 (6.86), 6.704 (2.85), 7.002 (2.87), 7.595 (5.09), 7.968 (0.77), 7.983 (1.59), 7.997 (0.74). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>1</sub> = 1.28 мин, <i>m/z</i> = 421 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточные соединения 18-1 + 18-2; GP G (условия А с НАТУ)

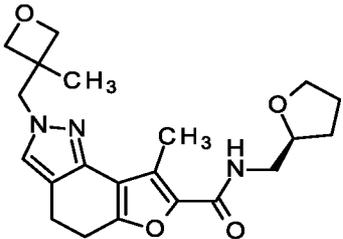
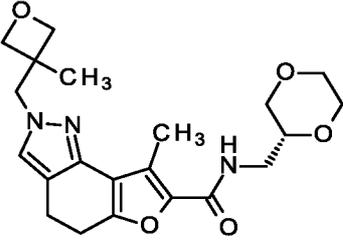
82	 <p>2-[(2,6-диметилпиридин-4-ил)метил]-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.221 (13.56), 2.414 (15.49), 2.453 (16.00), 2.520 (4.13), 2.524 (2.58), 2.881 (3.06), 2.891 (7.44), 2.901 (3.45), 3.163 (0.61), 3.182 (1.98), 3.198 (1.57), 3.206 (1.72), 3.211 (2.13), 3.234 (2.35), 3.248 (0.99), 3.267 (0.62), 3.416 (0.42), 3.421 (0.52), 3.442 (1.14), 3.448 (1.21), 3.469 (0.99), 3.475 (0.96), 3.512 (0.84), 3.518 (0.91), 3.541 (1.16), 3.546 (1.23), 3.567 (0.48), 3.573 (0.76), 3.593 (0.44), 3.608 (1.87), 3.624 (0.75), 3.633 (1.61), 3.638 (1.47), 3.684 (1.34), 3.690 (1.12), 3.712 (2.37), 3.718 (2.08), 3.742 (1.00), 5.275 (6.96), 6.703 (2.98), 7.003 (3.00), 7.596 (5.07), 8.048 (0.79), 8.063 (1.68), 8.078 (0.79). ЖХ-МС (Метод А); <i>R</i> <sub>t</sub> = 1.22 мин, <i>m/z</i> = 437 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточные соединения 18-1 + 18-2; GP G (условия А с НАТУ)
83	 <p>8-метил-2-(пиримидин-2-илметил)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.548 (0.47), 1.564 (0.68), 1.572 (0.51), 1.580 (0.58), 1.588 (0.41), 1.772 (0.54), 1.778 (0.72), 1.793 (1.24), 1.811 (1.38), 1.829 (1.34), 1.840 (0.74), 1.850 (0.60), 1.857 (0.82), 1.872 (0.56), 1.879 (0.41), 2.414 (16.00), 2.467 (1.30), 2.518 (4.59), 2.523 (3.09), 2.895 (11.10), 3.208 (1.11), 3.213 (1.11), 3.223 (2.08), 3.228 (2.00), 3.238 (1.15), 3.243 (1.15), 3.580 (0.45), 3.597 (0.93), 3.600 (0.95), 3.617 (1.28), 3.635 (0.68), 3.730 (0.64), 3.747 (1.15), 3.763 (0.97), 3.765 (0.97), 3.783 (0.64), 3.924 (0.99), 3.941 (1.50), 3.956 (0.93), 5.496 (7.08), 7.433 (1.67), 7.445 (3.32), 7.458 (1.71), 7.610 (5.07), 7.961 (0.72), 7.976 (1.46), 7.992 (0.70), 8.786 (8.57), 8.798 (8.36). ЖХ-МС (Метод А); <i>R</i> <sub>t</sub> = 0.88 мин, <i>m/z</i> = 394 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 19; GP G (условия А с НАТУ)
84	 <p><i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиримидин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.336 (0.49), 2.414 (16.00), 2.518 (5.91), 2.523 (4.08), 2.679 (0.51), 2.716 (0.54), 2.897 (10.22), 2.902 (3.47), 3.157 (0.57), 3.178 (1.62), 3.191 (1.44), 3.202 (1.59), 3.206 (2.13), 3.226 (1.44), 3.231 (1.64), 3.242 (0.92), 3.260 (0.57), 3.412 (0.44), 3.418 (0.51), 3.439 (1.05), 3.445 (1.13), 3.466 (0.92), 3.472 (0.87), 3.509 (0.80), 3.514 (0.90), 3.537 (1.08), 3.543 (1.10), 3.564 (0.49), 3.570 (0.72), 3.604 (1.67), 3.610 (1.31), 3.619 (0.67), 3.628 (1.31), 3.634 (1.34), 3.680 (1.18), 3.687 (1.00), 3.710 (2.03), 3.715 (1.75), 3.739 (0.87), 5.496 (6.73), 7.433 (1.62), 7.445 (3.31), 7.458 (1.62), 7.611 (5.09), 8.040 (0.67), 8.055 (1.44), 8.070 (0.67), 8.786 (8.68), 8.798 (7.76). ЖХ-МС (Метод А); <i>R</i> <sub>t</sub> = 0.79 мин, <i>m/z</i> = 410 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 19; GP G (условия А с НАТУ)

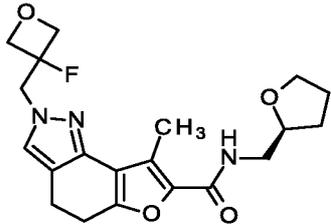
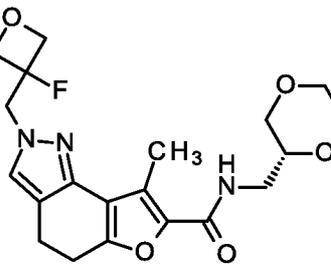
<p>85</p>  <p>8-метил-2-(пиримидин-5-илметил)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.934 (0.59), 0.946 (0.59), 1.548 (0.47), 1.560 (0.68), 1.565 (0.80), 1.571 (0.74), 1.577 (0.65), 1.583 (0.59), 1.587 (0.56), 1.762 (0.44), 1.774 (0.77), 1.779 (0.71), 1.791 (1.09), 1.794 (0.98), 1.805 (1.04), 1.809 (1.15), 1.826 (0.86), 1.834 (0.77), 1.839 (0.71), 1.842 (0.95), 1.848 (1.06), 1.857 (0.95), 1.865 (0.59), 1.870 (0.71), 1.874 (0.62), 1.882 (0.50), 1.887 (0.47), 2.074 (0.44), 2.368 (0.56), 2.452 (16.00), 2.514 (4.82), 2.518 (4.91), 2.522 (4.14), 2.529 (7.04), 2.627 (0.59), 2.785 (1.09), 2.801 (0.77), 2.847 (0.47), 2.862 (2.78), 2.871 (3.90), 2.876 (4.67), 2.885 (3.52), 2.899 (0.71), 3.210 (1.04), 3.217 (1.33), 3.222 (2.22), 3.229 (2.34), 3.234 (1.72), 3.241 (1.33), 3.585 (0.65), 3.600 (1.42), 3.614 (1.66), 3.628 (1.01), 3.734 (0.86), 3.747 (1.39), 3.759 (1.36), 3.761 (1.21), 3.776 (0.89), 3.926 (1.06), 3.939 (1.51), 3.951 (0.98), 5.377 (6.12), 5.606 (2.54), 7.439 (2.78), 7.680 (4.55), 7.972 (0.71), 7.984 (1.36), 7.996 (0.62), 8.139 (0.56), 8.543 (4.50), 8.741 (9.97), 9.104 (1.95), 9.128 (4.26). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.85 мин, m/z = 394 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 20; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>86</p>  <p><i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиримидин-5-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.934 (1.40), 0.947 (1.27), 2.368 (0.80), 2.452 (16.00), 2.514 (7.15), 2.518 (7.24), 2.522 (5.97), 2.530 (3.22), 2.642 (0.85), 2.786 (0.47), 2.847 (0.51), 2.863 (2.50), 2.872 (3.68), 2.878 (4.11), 2.886 (3.22), 2.902 (0.59), 3.161 (0.72), 3.176 (0.80), 3.182 (1.65), 3.188 (1.48), 3.201 (2.16), 3.205 (1.74), 3.216 (0.76), 3.224 (1.82), 3.229 (1.40), 3.241 (0.89), 3.256 (0.72), 3.417 (0.55), 3.422 (0.63), 3.439 (1.23), 3.444 (1.35), 3.461 (1.06), 3.466 (1.02), 3.512 (0.80), 3.517 (0.93), 3.536 (1.19), 3.541 (1.14), 3.557 (0.59), 3.562 (0.72), 3.605 (1.82), 3.618 (0.72), 3.625 (1.44), 3.630 (1.48), 3.680 (1.27), 3.686 (1.10), 3.704 (1.23), 3.709 (1.99), 3.734 (0.93), 5.378 (6.18), 5.605 (1.10), 7.440 (1.19), 7.680 (4.40), 8.051 (0.72), 8.063 (1.44), 8.075 (0.63), 8.542 (1.86), 8.741 (9.99), 9.105 (0.85), 9.128 (4.36). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.77 мин, m/z = 410 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 20; GP G (условия А с НАТУ)</p>

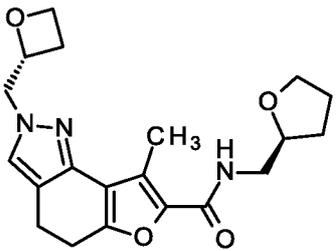
<p>87</p>  <p>2-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.845 (1.29), 0.863 (3.16), 0.881 (1.88), 1.312 (0.59), 1.331 (0.70), 1.352 (0.82), 1.375 (0.53), 1.395 (0.47), 1.481 (0.47), 1.513 (0.53), 1.534 (0.53), 1.553 (0.82), 1.562 (0.53), 1.570 (0.88), 1.577 (0.64), 1.585 (0.70), 1.599 (0.59), 1.615 (0.47), 1.761 (0.47), 1.782 (0.94), 1.797 (1.35), 1.815 (1.41), 1.833 (1.29), 1.844 (0.76), 1.858 (0.70), 1.862 (0.76), 1.876 (0.53), 2.318 (0.76), 2.470 (16.00), 2.518 (9.67), 2.523 (6.86), 2.633 (1.00), 2.660 (0.76), 2.740 (0.47), 2.758 (0.53), 2.762 (0.47), 2.829 (0.70), 2.848 (2.29), 2.860 (2.93), 2.869 (3.05), 2.882 (2.81), 2.900 (0.64), 3.214 (1.00), 3.219 (1.00), 3.230 (1.99), 3.234 (2.81), 3.245 (1.17), 3.250 (1.17), 3.259 (1.35), 3.263 (1.41), 3.287 (1.58), 3.419 (0.47), 3.440 (0.94), 3.446 (1.00), 3.467 (0.88), 3.473 (0.76), 3.510 (0.70), 3.516 (0.82), 3.539 (0.94), 3.545 (0.94), 3.565 (0.59), 3.572 (0.59), 3.584 (0.70), 3.603 (1.35), 3.620 (2.17), 3.639 (1.11), 3.719 (2.05), 3.734 (0.88), 3.748 (2.23), 3.751 (2.11), 3.766 (1.00), 3.769 (1.05), 3.772 (0.88), 3.787 (0.64), 3.817 (0.41), 3.824 (0.53), 3.829 (0.53), 3.835 (0.47), 3.841 (0.64), 3.929 (0.94), 3.945 (1.41), 3.961 (0.82), 4.036 (0.47), 4.072 (1.70), 4.084 (1.88), 4.088 (1.82), 4.097 (1.58), 7.348 (0.47), 7.461 (4.51), 7.966 (0.64), 7.981 (1.35), 7.996 (0.64), 8.548 (0.59).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.93 мин, m/z = 402 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 21; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>88</p>  <p>N,2-бис[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.932 (0.74), 0.948 (0.72), 2.470 (16.00), 2.518 (4.16), 2.523 (2.85), 2.831 (0.61), 2.849 (2.29), 2.862 (3.03), 2.871 (3.22), 2.884 (3.03), 2.902 (0.67), 3.164 (0.57), 3.183 (1.87), 3.197 (1.44), 3.207 (1.57), 3.211 (2.00), 3.235 (2.76), 3.247 (0.94), 3.259 (1.42), 3.263 (1.50), 3.282 (0.43), 3.287 (1.39), 3.415 (0.59), 3.422 (0.65), 3.442 (1.63), 3.448 (1.59), 3.469 (1.41), 3.474 (1.31), 3.512 (1.24), 3.516 (1.24), 3.540 (1.78), 3.545 (1.96), 3.566 (0.76), 3.573 (1.11), 3.610 (1.91), 3.615 (2.05), 3.633 (1.46), 3.639 (1.78), 3.654 (0.43), 3.685 (1.22), 3.691 (1.04), 3.714 (3.11), 3.719 (3.61), 3.747 (2.18), 3.753 (1.18), 3.818 (0.44), 3.824 (0.55), 3.829 (0.57), 3.834 (0.52), 3.841 (0.67), 3.848 (0.48), 4.072 (1.79), 4.085 (2.05), 4.089 (2.02), 4.097 (1.72), 7.462 (4.83), 8.045 (0.70), 8.059 (1.50), 8.074 (0.68).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.85 мин, m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 21; GP G (условия А с НАТУ)</p>

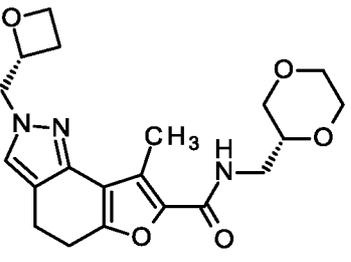
89	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 1.553 (0.46), 1.569 (0.67), 1.577 (0.48), 1.585 (0.56), 1.598 (0.41), 1.775 (0.51), 1.782 (0.67), 1.797 (1.16), 1.815 (1.30), 1.832 (1.24), 1.844 (0.68), 1.853 (0.55), 1.858 (0.66), 1.862 (0.78), 1.876 (0.52), 1.879 (0.51), 2.075 (2.92), 2.470 (16.00), 2.518 (3.51), 2.523 (2.43), 2.633 (0.48), 2.829 (0.63), 2.846 (2.29), 2.860 (3.13), 2.869 (3.30), 2.882 (3.02), 2.900 (0.68), 3.214 (1.01), 3.220 (1.01), 3.230 (2.02), 3.235 (2.83), 3.245 (1.15), 3.250 (1.15), 3.259 (1.45), 3.263 (1.37), 3.288 (1.38), 3.419 (0.44), 3.440 (0.93), 3.446 (1.04), 3.468 (0.87), 3.473 (0.81), 3.510 (0.72), 3.516 (0.85), 3.539 (1.00), 3.545 (1.00), 3.565 (0.44), 3.572 (0.61), 3.584 (0.45), 3.600 (0.91), 3.603 (0.96), 3.620 (2.01), 3.639 (1.13), 3.644 (0.83), 3.719 (1.88), 3.725 (1.28), 3.734 (0.74), 3.748 (2.29), 3.751 (2.10), 3.754 (1.77), 3.766 (0.97), 3.769 (0.97), 3.771 (0.78), 3.787 (0.63), 3.817 (0.42), 3.824 (0.53), 3.829 (0.55), 3.834 (0.49), 3.841 (0.67), 3.848 (0.46), 3.929 (0.96), 3.946 (1.43), 3.961 (0.89), 4.072 (1.77), 4.084 (2.02), 4.088 (1.98), 4.097 (1.68), 7.461 (4.72), 7.964 (0.66), 7.979 (1.39), 7.995 (0.64). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.95$ мин, $m/z = 402$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	Промежуточное соединение 22; GP G (условия А с НАТУ)
90	 <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 2.318 (0.63), 2.470 (16.00), 2.518 (7.91), 2.523 (5.63), 2.679 (0.67), 2.831 (0.56), 2.849 (2.25), 2.861 (2.99), 2.871 (3.16), 2.884 (2.92), 2.902 (0.63), 3.162 (0.56), 3.182 (1.65), 3.197 (1.34), 3.207 (1.51), 3.211 (2.04), 3.218 (0.81), 3.235 (2.99), 3.249 (0.88), 3.259 (1.41), 3.263 (1.37), 3.287 (1.37), 3.415 (0.56), 3.421 (0.60), 3.442 (1.58), 3.448 (1.55), 3.469 (1.37), 3.475 (1.27), 3.512 (1.13), 3.516 (1.13), 3.518 (1.09), 3.540 (1.65), 3.545 (1.83), 3.567 (0.70), 3.573 (0.98), 3.610 (1.83), 3.616 (1.90), 3.633 (1.41), 3.639 (1.69), 3.685 (1.16), 3.691 (0.95), 3.714 (2.92), 3.719 (3.45), 3.747 (2.04), 3.817 (0.42), 3.824 (0.53), 3.829 (0.56), 3.835 (0.49), 3.841 (0.67), 4.072 (1.76), 4.085 (2.00), 4.089 (1.90), 4.097 (1.65), 7.462 (4.64), 8.044 (0.67), 8.059 (1.41), 8.074 (0.67). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.85$ мин, $m/z = 418$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	Промежуточное соединение 22; GP G (условия А с НАТУ)

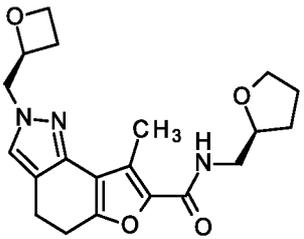
<p>91</p>  <p>8-метил-2-(оксетан-3-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.550 (0.48), 1.567 (0.65), 1.574 (0.48), 1.583 (0.58), 1.595 (0.41), 1.780 (0.69), 1.795 (1.16), 1.814 (1.34), 1.831 (1.27), 1.842 (0.72), 1.852 (0.62), 1.859 (0.79), 1.874 (0.55), 2.074 (4.15), 2.459 (16.00), 2.518 (7.40), 2.523 (4.97), 2.586 (0.51), 2.821 (0.69), 2.839 (2.50), 2.852 (3.32), 2.861 (3.53), 2.874 (3.12), 2.892 (0.72), 3.210 (1.10), 3.216 (1.06), 3.226 (2.09), 3.231 (1.95), 3.241 (1.16), 3.246 (1.16), 3.357 (0.79), 3.376 (0.96), 3.395 (0.65), 3.582 (0.45), 3.598 (0.93), 3.601 (0.93), 3.619 (1.23), 3.636 (0.69), 3.732 (0.62), 3.749 (1.10), 3.764 (0.93), 3.766 (0.93), 3.785 (0.58), 3.926 (0.93), 3.943 (1.44), 3.958 (0.86), 4.342 (3.84), 4.360 (3.73), 4.402 (2.57), 4.418 (5.31), 4.433 (2.78), 4.620 (3.19), 4.635 (3.29), 4.639 (3.56), 4.655 (2.67), 7.530 (4.45), 7.960 (0.65), 7.974 (1.37), 7.990 (0.65). ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 0.90</math> мин, <math>m/z = 372</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 23; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>92</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(оксетан-3-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 0.932 (0.46), 0.949 (0.46), 2.459 (16.00), 2.518 (4.36), 2.523 (3.04), 2.771 (0.42), 2.822 (0.61), 2.839 (2.33), 2.841 (2.34), 2.853 (3.10), 2.862 (3.38), 2.876 (3.08), 2.893 (0.72), 3.159 (0.59), 3.180 (1.55), 3.193 (1.44), 3.204 (1.64), 3.209 (2.10), 3.213 (0.92), 3.229 (1.51), 3.233 (1.75), 3.245 (0.92), 3.263 (0.61), 3.357 (0.74), 3.361 (0.63), 3.376 (0.98), 3.391 (0.59), 3.395 (0.65), 3.413 (0.61), 3.420 (0.52), 3.440 (1.07), 3.447 (1.16), 3.468 (0.96), 3.474 (0.90), 3.510 (0.81), 3.516 (0.89), 3.538 (1.11), 3.544 (1.13), 3.565 (0.48), 3.571 (0.76), 3.606 (1.66), 3.611 (1.40), 3.621 (0.65), 3.630 (1.27), 3.636 (1.33), 3.682 (1.18), 3.688 (1.00), 3.711 (2.03), 3.717 (1.73), 3.741 (0.87), 4.343 (3.82), 4.361 (3.75), 4.402 (2.71), 4.418 (5.63), 4.433 (2.95), 4.620 (3.41), 4.635 (3.43), 4.639 (3.86), 4.655 (2.95), 7.530 (4.80), 8.038 (0.66), 8.053 (1.42), 8.068 (0.66). ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 0.81</math> мин, <math>m/z = 388</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 23; GP G (условия А с НАТУ)</p>

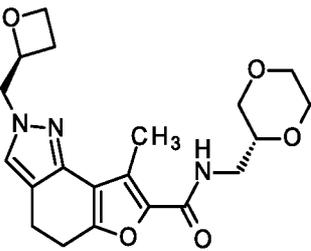
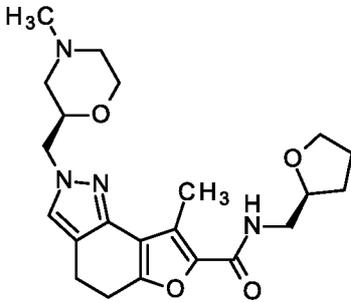
<p>93</p>  <p>8-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.165 (12.32), 1.554 (0.41), 1.569 (0.61), 1.576 (0.55), 1.582 (0.49), 1.592 (0.51), 1.778 (0.47), 1.783 (0.47), 1.795 (0.73), 1.798 (0.67), 1.810 (0.69), 1.813 (0.77), 1.826 (0.57), 1.838 (0.51), 1.842 (0.45), 1.846 (0.57), 1.852 (0.65), 1.861 (0.61), 1.874 (0.45), 1.878 (0.41), 2.074 (0.77), 2.368 (0.41), 2.457 (16.00), 2.514 (3.16), 2.518 (3.26), 2.522 (2.65), 2.843 (0.59), 2.858 (2.28), 2.867 (3.18), 2.874 (3.40), 2.884 (3.01), 2.899 (0.65), 3.216 (1.02), 3.221 (1.00), 3.228 (1.87), 3.233 (1.73), 3.240 (1.00), 3.246 (1.04), 3.588 (0.45), 3.604 (0.98), 3.618 (1.12), 3.632 (0.65), 3.737 (0.59), 3.749 (0.88), 3.751 (1.02), 3.763 (1.00), 3.766 (0.83), 3.768 (0.71), 3.780 (0.65), 3.931 (0.96), 3.944 (1.38), 3.956 (0.92), 4.214 (5.05), 4.225 (5.37), 4.259 (6.92), 4.595 (4.36), 4.606 (3.91), 7.527 (4.25), 7.961 (0.63), 7.973 (1.30), 7.985 (0.65). ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 0.97</math> мин, <math>m/z = 386</math> [M+H]<math>^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 24; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>94</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.165 (12.23), 2.368 (0.41), 2.457 (16.00), 2.514 (3.62), 2.518 (3.68), 2.522 (2.98), 2.627 (0.43), 2.844 (0.58), 2.857 (2.16), 2.859 (2.23), 2.869 (3.02), 2.876 (3.28), 2.886 (2.87), 2.900 (0.66), 3.166 (0.66), 3.181 (0.79), 3.186 (1.24), 3.193 (1.35), 3.205 (1.97), 3.209 (1.41), 3.221 (0.66), 3.229 (1.50), 3.233 (1.33), 3.245 (0.84), 3.260 (0.62), 3.425 (0.47), 3.442 (0.99), 3.447 (1.05), 3.464 (0.84), 3.469 (0.77), 3.517 (0.69), 3.521 (0.77), 3.539 (1.01), 3.544 (1.03), 3.561 (0.49), 3.567 (0.64), 3.609 (1.35), 3.622 (0.56), 3.629 (1.29), 3.634 (1.14), 3.684 (1.03), 3.690 (0.90), 3.708 (1.03), 3.713 (1.67), 3.738 (0.75), 4.213 (5.16), 4.225 (5.33), 4.259 (6.77), 4.594 (4.31), 4.606 (4.09), 7.527 (4.16), 8.041 (0.64), 8.053 (1.37), 8.065 (0.62). ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 0.89</math> мин, <math>m/z = 402</math> [M+H]<math>^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 24; GP G (условия А с НАТУ)</p>

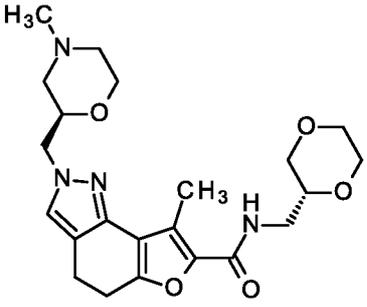
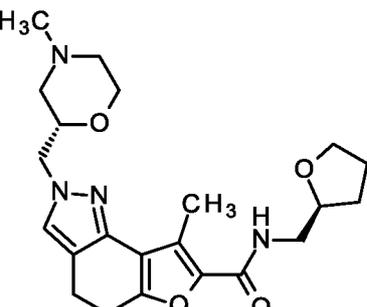
<p>95</p>  <p>2-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.552 (0.46), 1.569 (0.66), 1.576 (0.48), 1.584 (0.55), 1.776 (0.52), 1.781 (0.66), 1.797 (1.17), 1.815 (1.31), 1.832 (1.23), 1.843 (0.69), 1.853 (0.55), 1.858 (0.66), 1.861 (0.77), 1.875 (0.52), 2.074 (5.27), 2.468 (16.00), 2.518 (3.51), 2.523 (2.37), 2.839 (0.52), 2.857 (2.39), 2.858 (2.51), 2.869 (3.77), 2.876 (3.91), 2.888 (3.08), 2.906 (0.52), 3.214 (1.06), 3.219 (1.06), 3.230 (1.99), 3.234 (1.89), 3.245 (1.08), 3.250 (1.11), 3.583 (0.43), 3.599 (0.91), 3.603 (0.88), 3.620 (1.20), 3.638 (0.65), 3.733 (0.60), 3.748 (0.88), 3.751 (1.11), 3.765 (0.91), 3.768 (0.92), 3.786 (0.62), 3.929 (0.94), 3.945 (1.42), 3.961 (0.86), 4.591 (1.31), 4.614 (4.08), 4.642 (1.37), 4.669 (3.22), 4.766 (1.80), 4.788 (1.42), 4.819 (1.77), 4.842 (1.42), 7.525 (3.83), 7.976 (0.66), 7.992 (1.37), 8.006 (0.65).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.96 мин, m/z = 390 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 25; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>96</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.075 (2.02), 2.468 (16.00), 2.518 (5.30), 2.523 (3.70), 2.839 (0.51), 2.859 (2.32), 2.871 (3.49), 2.878 (3.74), 2.890 (3.01), 2.908 (0.55), 3.162 (0.55), 3.181 (1.81), 3.197 (1.40), 3.206 (1.52), 3.211 (1.97), 3.216 (0.83), 3.234 (1.95), 3.248 (0.85), 3.266 (0.55), 3.421 (0.46), 3.442 (1.01), 3.448 (1.08), 3.469 (0.87), 3.475 (0.85), 3.511 (0.76), 3.517 (0.83), 3.540 (1.03), 3.546 (1.06), 3.566 (0.44), 3.573 (0.69), 3.608 (1.54), 3.624 (0.62), 3.632 (1.33), 3.639 (1.19), 3.684 (1.15), 3.690 (0.94), 3.712 (2.00), 3.719 (1.65), 3.742 (0.83), 4.591 (1.31), 4.615 (3.40), 4.642 (1.38), 4.664 (2.04), 4.669 (3.08), 4.766 (1.77), 4.788 (1.40), 4.818 (1.77), 4.841 (1.45), 7.527 (3.88), 8.055 (0.67), 8.070 (1.40), 8.085 (0.62).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.87 мин, m/z = 406 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 25; GP G (условия А с НАТУ)</p>

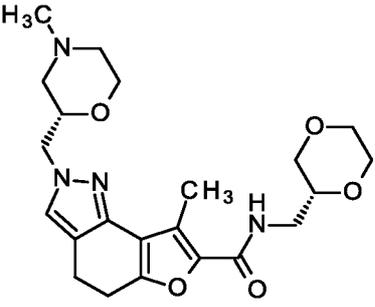
97	 <p data-bbox="320 459 762 582">8-метил-2-[(2R)-оксетан-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 1.554 (0.44), 1.570 (0.62), 1.578 (0.46), 1.586 (0.52), 1.777 (0.49), 1.783 (0.65), 1.798 (1.12), 1.817 (1.24), 1.834 (1.18), 1.846 (0.67), 1.855 (0.55), 1.863 (0.75), 1.877 (0.51), 2.324 (0.73), 2.329 (0.99), 2.334 (0.73), 2.397 (0.43), 2.419 (0.54), 2.425 (0.66), 2.430 (0.49), 2.437 (0.45), 2.442 (0.59), 2.447 (0.73), 2.473 (16.00), 2.520 (3.45), 2.525 (2.20), 2.620 (0.51), 2.634 (0.56), 2.640 (0.55), 2.647 (0.46), 2.655 (0.42), 2.662 (0.77), 2.667 (1.01), 2.671 (1.08), 2.676 (0.78), 2.680 (0.42), 2.859 (2.24), 2.870 (4.52), 2.875 (4.03), 2.885 (2.86), 3.216 (1.06), 3.220 (1.04), 3.231 (1.97), 3.236 (1.90), 3.246 (1.06), 3.251 (1.12), 3.585 (0.42), 3.601 (0.85), 3.605 (0.85), 3.622 (1.15), 3.639 (0.63), 3.735 (0.59), 3.750 (0.84), 3.752 (1.02), 3.767 (0.86), 3.770 (0.86), 3.788 (0.57), 3.930 (0.90), 3.947 (1.37), 3.962 (0.83), 4.241 (0.55), 4.252 (0.60), 4.277 (1.53), 4.288 (1.54), 4.307 (2.04), 4.323 (2.45), 4.330 (0.82), 4.337 (0.88), 4.344 (1.57), 4.359 (1.24), 4.460 (0.64), 4.474 (0.67), 4.478 (0.83), 4.481 (0.89), 4.492 (0.73), 4.495 (0.76), 4.499 (0.72), 4.513 (0.52), 4.955 (0.63), 4.966 (0.61), 4.970 (0.73), 4.974 (0.66), 4.985 (0.58), 7.498 (4.43), 7.967 (0.61), 7.983 (1.26), 7.997 (0.59). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.91$ мин, $m/z = 372$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	Промежуточное соединение 26; GP G (условия А с НАТУ)
----	---	--	--

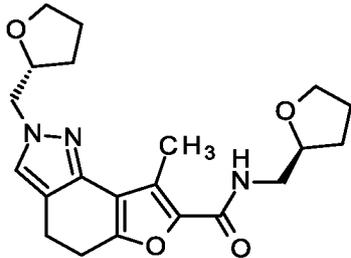
98	 <p data-bbox="319 465 766 582"><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2R)-оксетан-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.320 (0.43), 2.324 (0.96), 2.329 (1.33), 2.334 (0.99), 2.338 (0.48), 2.397 (0.47), 2.402 (0.40), 2.407 (0.45), 2.414 (0.40), 2.419 (0.56), 2.425 (0.72), 2.430 (0.52), 2.436 (0.49), 2.442 (0.63), 2.447 (0.78), 2.473 (16.00), 2.520 (7.23), 2.525 (4.50), 2.620 (0.60), 2.634 (0.63), 2.640 (0.61), 2.647 (0.51), 2.655 (0.48), 2.662 (0.91), 2.666 (1.29), 2.671 (1.42), 2.676 (1.05), 2.680 (0.57), 2.841 (0.43), 2.860 (2.36), 2.872 (4.67), 2.876 (3.98), 2.887 (2.95), 2.905 (0.46), 3.165 (0.55), 3.184 (1.80), 3.199 (1.43), 3.208 (1.54), 3.212 (1.86), 3.233 (1.50), 3.236 (1.74), 3.248 (0.91), 3.266 (0.57), 3.416 (0.42), 3.422 (0.50), 3.443 (1.03), 3.450 (1.14), 3.471 (0.92), 3.477 (0.89), 3.514 (0.79), 3.519 (0.87), 3.542 (1.05), 3.548 (1.09), 3.569 (0.45), 3.574 (0.70), 3.610 (1.59), 3.625 (0.66), 3.634 (1.37), 3.639 (1.28), 3.686 (1.15), 3.692 (0.99), 3.715 (1.98), 3.720 (1.67), 3.743 (0.86), 4.241 (0.59), 4.253 (0.65), 4.277 (1.56), 4.288 (1.65), 4.308 (1.83), 4.323 (2.05), 4.328 (1.02), 4.336 (0.96), 4.344 (1.63), 4.359 (1.17), 4.460 (0.67), 4.474 (0.71), 4.477 (0.91), 4.480 (0.95), 4.492 (0.77), 4.495 (0.83), 4.499 (0.80), 4.513 (0.56), 4.955 (0.66), 4.966 (0.66), 4.970 (0.79), 4.974 (0.74), 4.985 (0.64), 4.989 (0.40), 7.499 (4.71), 8.047 (0.64), 8.062 (1.40), 8.077 (0.65). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.83 мин, m/z = 388 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 26; GP G (условия А с НАТУ)
----	--	---	---

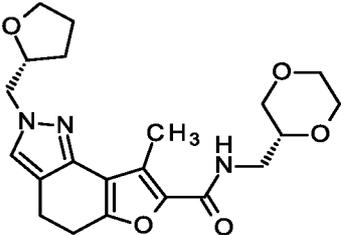
99	 <p>8-метил-2-[(2S)-оксетан-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 1.555 (0.43), 1.571 (0.61), 1.579 (0.45), 1.587 (0.55), 1.777 (0.50), 1.783 (0.67), 1.798 (1.12), 1.816 (1.25), 1.834 (1.19), 1.845 (0.66), 1.855 (0.55), 1.863 (0.75), 1.877 (0.51), 2.320 (0.54), 2.398 (0.40), 2.420 (0.53), 2.426 (0.64), 2.431 (0.45), 2.437 (0.40), 2.442 (0.54), 2.447 (0.68), 2.472 (16.00), 2.520 (6.06), 2.525 (3.97), 2.619 (0.49), 2.634 (0.54), 2.640 (0.54), 2.647 (0.42), 2.655 (0.42), 2.662 (0.98), 2.859 (2.22), 2.870 (4.53), 2.875 (4.12), 2.885 (2.91), 3.215 (0.94), 3.222 (0.97), 3.230 (1.76), 3.237 (1.69), 3.245 (0.98), 3.253 (0.99), 3.585 (0.41), 3.601 (0.84), 3.605 (0.83), 3.622 (1.15), 3.640 (0.62), 3.735 (0.58), 3.752 (1.02), 3.768 (0.87), 3.770 (0.87), 3.788 (0.57), 3.930 (0.90), 3.946 (1.33), 3.962 (0.84), 4.241 (0.56), 4.252 (0.60), 4.276 (1.53), 4.288 (1.61), 4.308 (1.92), 4.322 (2.27), 4.329 (0.83), 4.336 (0.90), 4.344 (1.64), 4.359 (1.30), 4.460 (0.65), 4.474 (0.68), 4.477 (0.85), 4.481 (0.90), 4.492 (0.75), 4.495 (0.78), 4.499 (0.73), 4.513 (0.52), 4.955 (0.63), 4.966 (0.61), 4.970 (0.74), 4.974 (0.68), 4.985 (0.58), 7.498 (4.56), 7.966 (0.59), 7.982 (1.27), 7.997 (0.58). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.91$ мин, $m/z = 372$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	Промежуточное соединение 27; GP G (условия А с НАТУ)
----	---	--	---

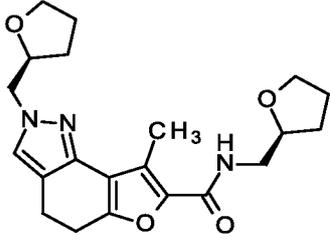
<p><b>100</b></p>  <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2S)-оксетан-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.324 (0.84), 2.329 (1.19), 2.334 (0.85), 2.397 (0.42), 2.419 (0.52), 2.425 (0.65), 2.430 (0.48), 2.436 (0.42), 2.442 (0.56), 2.447 (0.70), 2.473 (16.00), 2.520 (4.46), 2.525 (2.91), 2.619 (0.53), 2.634 (0.56), 2.640 (0.56), 2.647 (0.45), 2.655 (0.43), 2.662 (0.82), 2.667 (1.16), 2.671 (1.28), 2.676 (0.91), 2.681 (0.47), 2.859 (2.33), 2.871 (4.57), 2.877 (3.93), 2.887 (2.96), 2.905 (0.42), 3.163 (0.57), 3.184 (1.49), 3.197 (1.36), 3.208 (1.54), 3.213 (1.95), 3.220 (0.76), 3.236 (2.21), 3.251 (0.83), 3.269 (0.58), 3.423 (0.47), 3.444 (0.99), 3.450 (1.08), 3.471 (0.89), 3.477 (0.85), 3.513 (0.75), 3.519 (0.81), 3.541 (1.03), 3.548 (1.07), 3.568 (0.44), 3.574 (0.69), 3.609 (1.57), 3.625 (0.60), 3.633 (1.29), 3.640 (1.24), 3.686 (1.12), 3.692 (0.94), 3.715 (1.95), 3.721 (1.62), 3.744 (0.82), 4.241 (0.58), 4.253 (0.62), 4.277 (1.55), 4.288 (1.63), 4.308 (1.87), 4.323 (2.12), 4.329 (0.93), 4.336 (0.92), 4.344 (1.65), 4.360 (1.24), 4.460 (0.66), 4.474 (0.69), 4.477 (0.87), 4.481 (0.90), 4.492 (0.76), 4.495 (0.79), 4.499 (0.75), 4.513 (0.53), 4.955 (0.65), 4.966 (0.64), 4.970 (0.76), 4.974 (0.69), 4.985 (0.61), 7.499 (4.64), 8.046 (0.64), 8.061 (1.38), 8.075 (0.63).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.83 мин, m/z = 388 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 27; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p><b>101</b></p>  <p>8-метил-2-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-<i>N</i>-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.504 (0.51), 1.553 (0.44), 1.569 (0.57), 1.577 (0.44), 1.585 (0.51), 1.722 (0.76), 1.749 (1.14), 1.775 (1.14), 1.781 (0.83), 1.797 (1.14), 1.815 (1.27), 1.832 (1.21), 1.844 (0.70), 1.853 (0.57), 1.862 (0.83), 1.876 (0.51), 1.936 (0.44), 1.957 (0.83), 1.964 (0.83), 1.985 (0.57), 1.992 (0.57), 2.156 (11.37), 2.170 (1.02), 2.318 (1.14), 2.469 (16.00), 2.518 (14.79), 2.523 (10.03), 2.547 (1.21), 2.575 (0.76), 2.635 (0.76), 2.782 (1.08), 2.828 (0.57), 2.846 (2.22), 2.858 (2.79), 2.867 (2.98), 2.881 (2.73), 2.898 (0.63), 3.214 (0.89), 3.220 (0.89), 3.229 (1.65), 3.235 (1.59), 3.244 (0.89), 3.250 (0.95), 3.422 (0.44), 3.428 (0.57), 3.449 (1.02), 3.456 (1.02), 3.478 (0.57), 3.483 (0.44), 3.600 (0.89), 3.620 (1.21), 3.638 (0.63), 3.734 (0.63), 3.754 (1.90), 3.766 (1.33), 3.769 (1.40), 3.777 (1.14), 3.786 (1.33), 3.929 (0.89), 3.945 (1.33), 3.961 (0.83), 4.083 (2.86), 4.098 (2.79), 7.457 (4.32), 7.962 (0.63), 7.977 (1.33), 7.991 (0.63), 8.463 (0.44), 8.552 (0.76).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.92 мин, m/z = 415 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 28; GP G (условия А с НАТУ)</p>

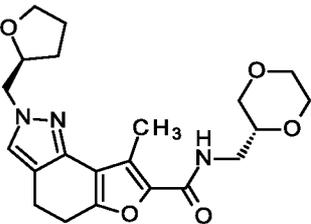
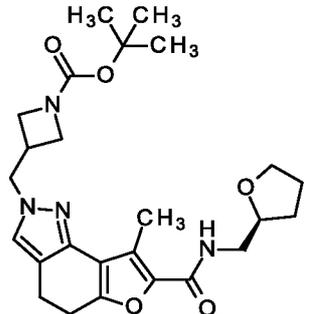
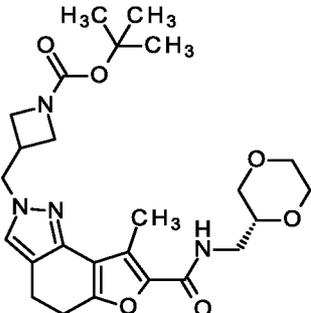
<p>102</p>  <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[[[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.932 (2.38), 0.935 (0.71), 0.948 (2.38), 0.953 (0.40), 1.352 (0.48), 1.721 (0.71), 1.748 (1.03), 1.774 (0.79), 1.936 (0.40), 1.957 (0.79), 1.964 (0.79), 1.985 (0.55), 2.155 (11.33), 2.170 (1.19), 2.318 (1.43), 2.469 (16.00), 2.518 (15.37), 2.523 (11.25), 2.543 (1.98), 2.573 (0.63), 2.635 (0.71), 2.754 (1.19), 2.782 (1.35), 2.829 (0.48), 2.847 (1.98), 2.859 (2.61), 2.869 (2.85), 2.883 (2.61), 2.900 (0.55), 3.162 (0.48), 3.182 (1.50), 3.196 (1.19), 3.207 (1.35), 3.211 (1.74), 3.218 (0.71), 3.235 (1.90), 3.249 (0.79), 3.268 (0.63), 3.283 (0.40), 3.422 (0.87), 3.428 (0.63), 3.442 (1.03), 3.449 (1.82), 3.456 (1.11), 3.469 (0.95), 3.476 (1.19), 3.512 (0.71), 3.518 (0.79), 3.540 (1.03), 3.547 (0.95), 3.567 (0.48), 3.573 (0.71), 3.608 (1.35), 3.633 (1.19), 3.638 (1.11), 3.684 (1.03), 3.691 (0.87), 3.713 (1.74), 3.748 (1.03), 3.753 (1.27), 3.784 (1.11), 4.085 (2.77), 4.099 (2.69), 7.459 (4.20), 8.041 (0.63), 8.056 (1.35), 8.071 (0.63), 8.464 (0.55), 8.551 (0.71). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.85 мин, m/z = 431 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 28; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>103</p>  <p>8-метил-2-[[[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил]-<i>N</i>-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.553 (0.47), 1.569 (0.68), 1.577 (0.50), 1.586 (0.57), 1.593 (0.42), 1.721 (0.81), 1.749 (1.17), 1.775 (1.15), 1.782 (0.73), 1.797 (1.15), 1.815 (1.28), 1.832 (1.25), 1.844 (0.68), 1.853 (0.55), 1.858 (0.65), 1.862 (0.76), 1.876 (0.52), 1.936 (0.47), 1.956 (0.86), 1.964 (0.86), 1.985 (0.52), 1.992 (0.44), 2.155 (12.45), 2.318 (0.50), 2.323 (1.10), 2.327 (1.57), 2.332 (1.10), 2.336 (0.47), 2.469 (16.00), 2.518 (5.22), 2.523 (3.78), 2.546 (0.76), 2.574 (0.70), 2.635 (0.84), 2.665 (1.75), 2.669 (1.88), 2.673 (1.17), 2.678 (0.50), 2.827 (0.63), 2.846 (2.27), 2.858 (2.98), 2.867 (3.21), 2.881 (2.95), 2.898 (0.65), 3.214 (1.04), 3.219 (1.02), 3.230 (1.98), 3.234 (1.91), 3.245 (1.04), 3.249 (1.12), 3.422 (0.44), 3.428 (0.57), 3.450 (1.02), 3.456 (1.02), 3.478 (0.60), 3.483 (0.47), 3.584 (0.42), 3.600 (0.86), 3.603 (0.89), 3.620 (1.20), 3.638 (0.65), 3.734 (0.65), 3.751 (1.91), 3.754 (1.93), 3.760 (1.33), 3.766 (1.38), 3.769 (1.44), 3.778 (1.20), 3.786 (1.38), 3.929 (0.94), 3.945 (1.44), 3.960 (0.89), 4.083 (3.11), 4.098 (3.00), 7.457 (4.49), 7.962 (0.65), 7.977 (1.41), 7.993 (0.65). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.92 мин, m/z = 415 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 29; GP G (условия А с НАТУ)</p>

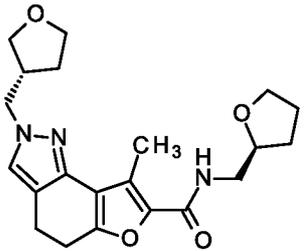
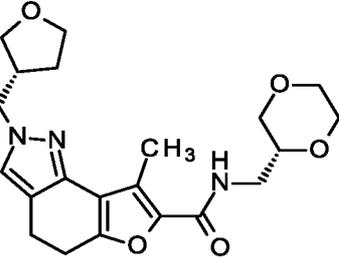
<p>104</p>	 <p><i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[[[(2<i>S</i>)-4-метилморфолин-2-ил]метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.932 (1.04), 0.948 (1.04), 1.721 (0.75), 1.748 (1.04), 1.774 (0.81), 1.936 (0.43), 1.956 (0.81), 1.964 (0.84), 1.984 (0.52), 1.992 (0.43), 2.155 (12.28), 2.169 (0.46), 2.318 (0.55), 2.322 (1.18), 2.327 (1.70), 2.332 (1.24), 2.336 (0.55), 2.469 (16.00), 2.518 (7.24), 2.523 (5.02), 2.543 (1.27), 2.575 (0.66), 2.635 (0.84), 2.665 (1.87), 2.669 (2.08), 2.673 (1.30), 2.678 (0.58), 2.829 (0.55), 2.846 (2.08), 2.860 (2.65), 2.869 (3.08), 2.882 (2.80), 2.900 (0.63), 3.164 (0.52), 3.182 (1.79), 3.198 (1.35), 3.206 (1.50), 3.211 (1.85), 3.231 (1.38), 3.235 (1.64), 3.247 (0.86), 3.265 (0.55), 3.415 (0.40), 3.422 (0.86), 3.428 (0.61), 3.442 (1.07), 3.449 (1.96), 3.456 (1.10), 3.469 (0.95), 3.476 (1.24), 3.483 (0.52), 3.512 (0.75), 3.518 (0.84), 3.540 (1.01), 3.547 (1.04), 3.567 (0.43), 3.573 (0.69), 3.608 (1.47), 3.623 (0.58), 3.632 (1.27), 3.639 (1.18), 3.685 (1.10), 3.691 (0.92), 3.713 (1.90), 3.719 (1.59), 3.748 (1.12), 3.753 (1.33), 3.760 (1.24), 3.769 (0.58), 3.778 (1.07), 3.784 (1.15), 4.084 (3.03), 4.099 (2.91), 7.459 (4.47), 8.042 (0.66), 8.057 (1.44), 8.072 (0.66).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.85 мин, m/z = 431 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 29; GP G (условия А с НАТУ)</p>
------------	---	--	---

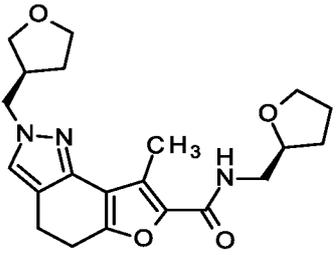
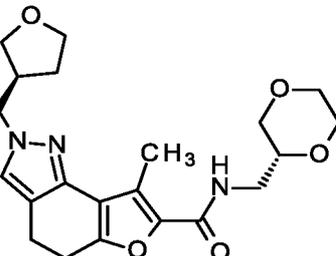
<p>105</p>  <p>8-метил-2-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  [м.д.]: 1.553 (0.60), 1.570 (0.87), 1.573 (0.78), 1.585 (0.89), 1.591 (0.83), 1.600 (0.74), 1.615 (0.49), 1.622 (0.60), 1.753 (0.69), 1.770 (2.25), 1.775 (0.87), 1.782 (0.96), 1.787 (2.86), 1.796 (1.34), 1.806 (1.92), 1.815 (1.36), 1.823 (0.89), 1.832 (1.23), 1.843 (0.67), 1.853 (0.54), 1.861 (0.78), 1.876 (0.51), 1.878 (0.51), 1.886 (0.51), 1.903 (0.65), 1.917 (0.58), 1.934 (0.78), 1.950 (0.62), 2.318 (0.42), 2.470 (16.00), 2.518 (5.13), 2.523 (3.62), 2.828 (0.49), 2.848 (2.34), 2.858 (3.46), 2.866 (3.75), 2.878 (3.03), 2.897 (0.51), 3.214 (1.03), 3.219 (1.03), 3.229 (1.94), 3.234 (1.87), 3.244 (1.03), 3.249 (1.07), 3.584 (0.42), 3.596 (0.76), 3.599 (0.96), 3.603 (0.91), 3.613 (1.41), 3.616 (1.52), 3.620 (1.32), 3.633 (1.70), 3.638 (0.78), 3.650 (0.71), 3.724 (0.78), 3.734 (0.67), 3.741 (1.70), 3.744 (0.87), 3.748 (0.98), 3.751 (1.16), 3.757 (1.14), 3.761 (1.36), 3.766 (0.98), 3.769 (0.96), 3.777 (0.65), 3.786 (0.65), 3.929 (0.91), 3.944 (1.41), 3.960 (0.87), 4.038 (0.69), 4.054 (1.12), 4.074 (1.72), 4.088 (1.27), 4.098 (2.16), 4.104 (0.58), 4.111 (0.67), 4.121 (1.14), 4.124 (1.14), 4.130 (1.12), 4.140 (0.47), 7.463 (4.66), 7.959 (0.62), 7.974 (1.34), 7.989 (0.62).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 1.00</math> мин,  <math>m/z = 386</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 30;  GP G (условия А с НАТУ)</p>
--	--	--

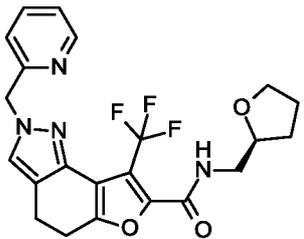
106	 <p data-bbox="319 448 734 571"><i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2<i>R</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.932 (0.41), 0.948 (0.41), 1.573 (0.49), 1.589 (0.56), 1.601 (0.51), 1.605 (0.48), 1.622 (0.58), 1.752 (0.59), 1.769 (2.11), 1.786 (2.63), 1.805 (1.69), 1.822 (0.66), 1.903 (0.60), 1.917 (0.54), 1.933 (0.78), 1.950 (0.65), 2.470 (16.00), 2.518 (2.48), 2.523 (1.67), 2.829 (0.53), 2.847 (2.30), 2.860 (3.47), 2.867 (3.73), 2.879 (3.09), 2.898 (0.57), 3.163 (0.56), 3.182 (1.85), 3.197 (1.42), 3.206 (1.54), 3.211 (1.99), 3.231 (1.50), 3.235 (1.77), 3.247 (0.86), 3.266 (0.54), 3.421 (0.47), 3.442 (1.00), 3.448 (1.11), 3.469 (0.90), 3.475 (0.86), 3.512 (0.78), 3.518 (0.87), 3.540 (1.04), 3.547 (1.07), 3.567 (0.43), 3.573 (0.70), 3.596 (0.85), 3.608 (1.61), 3.613 (2.31), 3.623 (0.70), 3.633 (2.99), 3.638 (1.34), 3.650 (0.91), 3.685 (1.14), 3.691 (0.95), 3.713 (1.95), 3.719 (1.65), 3.740 (2.35), 3.757 (0.95), 3.760 (1.29), 3.777 (0.57), 4.038 (0.72), 4.055 (1.11), 4.074 (1.71), 4.088 (1.26), 4.098 (2.17), 4.104 (0.63), 4.111 (0.69), 4.121 (1.09), 4.124 (1.08), 4.130 (1.11), 4.140 (0.47), 7.464 (4.73), 8.038 (0.66), 8.053 (1.41), 8.068 (0.65). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.93 мин, <i>m/z</i> = 402 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 30; GP G (условия А с НАТУ)
-----	--	--	---

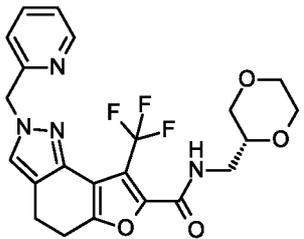
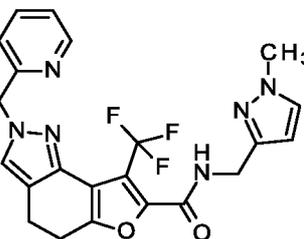
107	 <p>8-метил-N,2-бис[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [м.д.]: 1.553 (0.61), 1.562 (0.40), 1.570 (0.92), 1.577 (0.61), 1.585 (0.83), 1.592 (0.77), 1.600 (0.78), 1.605 (0.60), 1.608 (0.43), 1.615 (0.53), 1.622 (0.62), 1.752 (0.68), 1.769 (2.23), 1.775 (0.83), 1.782 (0.99), 1.786 (2.83), 1.796 (1.32), 1.799 (1.21), 1.806 (1.93), 1.815 (1.37), 1.822 (0.92), 1.832 (1.24), 1.844 (0.67), 1.853 (0.54), 1.858 (0.63), 1.861 (0.77), 1.876 (0.53), 1.878 (0.51), 1.886 (0.55), 1.903 (0.67), 1.917 (0.58), 1.933 (0.77), 1.950 (0.64), 2.470 (16.00), 2.518 (2.86), 2.523 (1.94), 2.828 (0.49), 2.848 (2.39), 2.858 (3.44), 2.865 (3.66), 2.878 (2.99), 2.896 (0.52), 3.213 (1.00), 3.219 (1.00), 3.228 (1.87), 3.235 (1.77), 3.244 (1.02), 3.250 (1.06), 3.584 (0.43), 3.596 (0.76), 3.599 (0.97), 3.603 (0.91), 3.613 (1.41), 3.616 (1.50), 3.620 (1.32), 3.633 (1.75), 3.638 (0.78), 3.650 (0.74), 3.724 (0.77), 3.734 (0.68), 3.740 (1.75), 3.744 (0.85), 3.748 (0.97), 3.751 (1.17), 3.757 (1.18), 3.760 (1.39), 3.766 (0.98), 3.769 (0.97), 3.771 (0.76), 3.777 (0.66), 3.786 (0.64), 3.928 (0.92), 3.944 (1.43), 3.960 (0.86), 4.038 (0.69), 4.054 (1.10), 4.074 (1.73), 4.088 (1.27), 4.098 (2.20), 4.104 (0.56), 4.111 (0.67), 4.123 (1.17), 4.130 (1.12), 4.140 (0.47), 7.463 (4.55), 7.959 (0.63), 7.974 (1.33), 7.989 (0.62). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.00 мин, m/z = 386 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 31; GP G (условия А с НАТУ)
-----	---	--	---

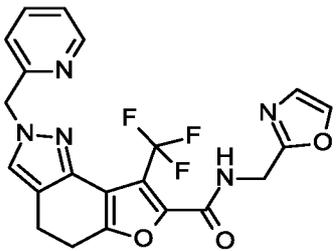
108	 <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.573 (0.46), 1.589 (0.54), 1.601 (0.48), 1.605 (0.45), 1.622 (0.55), 1.753 (0.57), 1.769 (2.00), 1.786 (2.48), 1.806 (1.61), 1.822 (0.63), 1.903 (0.57), 1.917 (0.52), 1.934 (0.75), 1.950 (0.61), 2.470 (16.00), 2.518 (4.39), 2.523 (3.12), 2.829 (0.50), 2.849 (2.30), 2.860 (3.16), 2.867 (3.50), 2.879 (2.88), 2.898 (0.52), 3.162 (0.55), 3.182 (1.59), 3.196 (1.36), 3.206 (1.46), 3.211 (1.98), 3.217 (0.79), 3.235 (1.77), 3.248 (0.82), 3.266 (0.55), 3.422 (0.45), 3.442 (0.95), 3.448 (1.04), 3.469 (0.84), 3.475 (0.80), 3.511 (0.75), 3.517 (0.84), 3.540 (1.00), 3.546 (1.04), 3.566 (0.41), 3.573 (0.68), 3.596 (0.80), 3.608 (1.55), 3.613 (2.29), 3.623 (0.64), 3.633 (2.75), 3.638 (1.32), 3.650 (0.86), 3.685 (1.07), 3.691 (0.89), 3.713 (1.86), 3.719 (1.59), 3.723 (1.11), 3.740 (2.27), 3.757 (0.91), 3.760 (1.25), 3.777 (0.54), 4.038 (0.70), 4.055 (1.07), 4.074 (1.63), 4.088 (1.21), 4.098 (2.07), 4.104 (0.59), 4.111 (0.66), 4.121 (1.04), 4.124 (1.05), 4.130 (1.05), 4.140 (0.45), 7.464 (4.64), 8.038 (0.63), 8.053 (1.36), 8.069 (0.61). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.92 мин, m/z = 402 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 31; GP G (условия А с НАТУ)
109	 <p><i>tert</i>-бутил 3-[(8-метил-7-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.352 (16.00), 1.362 (1.66), 1.384 (0.80), 1.814 (0.44), 1.831 (0.40), 2.468 (5.19), 2.518 (3.21), 2.523 (2.18), 2.841 (0.76), 2.853 (1.03), 2.862 (1.12), 2.874 (0.95), 3.227 (0.63), 3.231 (0.60), 3.619 (0.41), 3.943 (0.48), 4.249 (0.93), 4.267 (0.90), 7.554 (1.43), 7.976 (0.48). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.15 мин, m/z = 471 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 32; GP G (условия А с НАТУ)
110	 <p><i>tert</i>-бутил 3-[(7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]карбамоил]-8-метил-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.932 (0.48), 0.948 (0.49), 1.339 (0.44), 1.352 (16.00), 1.362 (1.21), 2.468 (5.30), 2.518 (4.27), 2.523 (2.99), 2.843 (0.75), 2.855 (1.01), 2.864 (1.10), 2.876 (0.95), 3.180 (0.51), 3.194 (0.46), 3.205 (0.51), 3.209 (0.70), 3.233 (0.59), 3.606 (0.53), 3.630 (0.44), 3.637 (0.46), 3.682 (0.70), 3.689 (0.57), 3.712 (0.70), 3.717 (0.60), 4.249 (0.93), 4.268 (0.92), 7.556 (1.45), 8.055 (0.49). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.08 мин, m/z = 485 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 32; GP G (условия А с НАТУ)

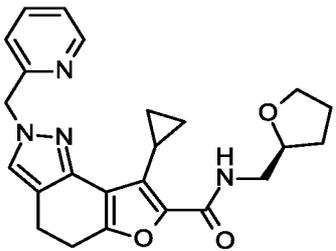
<p>111</p>  <p>8-метил-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2-[(3<i>R</i>)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.555 (0.52), 1.567 (0.76), 1.570 (0.80), 1.586 (1.06), 1.598 (1.15), 1.615 (1.05), 1.632 (0.62), 1.777 (0.55), 1.783 (0.74), 1.799 (1.28), 1.817 (1.48), 1.834 (1.34), 1.846 (0.77), 1.855 (0.63), 1.862 (0.86), 1.869 (0.40), 1.880 (0.87), 1.895 (0.75), 1.900 (1.00), 1.907 (0.40), 1.915 (0.92), 1.921 (0.58), 1.925 (0.50), 1.931 (0.65), 1.945 (0.56), 2.324 (0.60), 2.329 (0.84), 2.333 (0.61), 2.474 (16.00), 2.520 (3.69), 2.525 (2.32), 2.597 (0.77), 2.666 (1.11), 2.671 (1.32), 2.675 (0.87), 2.686 (0.76), 2.704 (0.57), 2.832 (0.73), 2.850 (2.69), 2.863 (3.64), 2.871 (3.91), 2.884 (3.17), 2.901 (0.71), 3.215 (1.12), 3.220 (1.14), 3.231 (2.17), 3.235 (2.12), 3.246 (1.24), 3.250 (1.26), 3.467 (1.17), 3.481 (1.18), 3.489 (1.48), 3.502 (1.40), 3.585 (0.60), 3.596 (0.74), 3.605 (1.16), 3.616 (1.66), 3.622 (1.52), 3.634 (1.52), 3.639 (1.03), 3.645 (1.63), 3.653 (0.91), 3.663 (1.72), 3.667 (1.49), 3.684 (1.18), 3.734 (1.08), 3.753 (2.48), 3.767 (2.16), 3.773 (1.47), 3.788 (1.14), 3.931 (1.01), 3.947 (1.53), 3.962 (0.93), 4.030 (2.50), 4.047 (2.64), 7.537 (4.72), 7.962 (0.73), 7.977 (1.49), 7.992 (0.69). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.11 мин, m/z = 386 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 33; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>112</p>  <p><i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(3<i>R</i>)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.584 (0.44), 1.598 (0.66), 1.617 (0.70), 1.632 (0.55), 1.900 (0.61), 1.914 (0.68), 1.920 (0.47), 1.931 (0.58), 1.945 (0.52), 2.324 (0.59), 2.329 (0.79), 2.334 (0.57), 2.475 (16.00), 2.520 (2.94), 2.525 (1.90), 2.545 (0.44), 2.667 (1.05), 2.671 (1.21), 2.676 (0.79), 2.681 (0.62), 2.686 (0.68), 2.704 (0.51), 2.756 (0.46), 2.833 (0.65), 2.851 (2.44), 2.864 (3.31), 2.872 (3.55), 2.885 (3.01), 2.903 (0.67), 3.164 (0.57), 3.184 (1.72), 3.198 (1.45), 3.208 (1.56), 3.213 (2.13), 3.218 (0.93), 3.236 (1.85), 3.249 (0.88), 3.268 (0.57), 3.423 (0.47), 3.444 (1.04), 3.450 (1.12), 3.467 (1.34), 3.471 (1.11), 3.477 (1.13), 3.481 (1.38), 3.489 (1.47), 3.503 (1.37), 3.514 (0.82), 3.519 (0.88), 3.542 (1.08), 3.548 (1.12), 3.569 (0.46), 3.575 (0.72), 3.596 (0.91), 3.616 (2.44), 3.625 (0.74), 3.634 (2.72), 3.640 (1.56), 3.645 (1.80), 3.653 (1.03), 3.663 (1.72), 3.667 (1.46), 3.684 (2.13), 3.692 (1.03), 3.714 (2.06), 3.721 (1.78), 3.733 (0.82), 3.747 (1.48), 3.753 (1.38), 3.767 (1.19), 3.773 (0.63), 3.787 (0.51), 4.028 (2.30), 4.031 (2.33), 4.047 (2.47), 7.538 (4.60), 8.042 (0.68), 8.057 (1.45), 8.072 (0.67). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.03 мин, m/z = 402 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 33; GP G (условия А с НАТУ)</p>

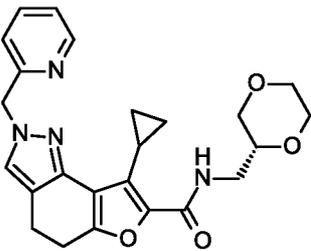
<p>113</p>  <p>8-метил-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2-[(3<i>S</i>)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.556 (0.45), 1.572 (0.67), 1.578 (0.63), 1.591 (0.80), 1.595 (0.64), 1.600 (0.73), 1.609 (0.50), 1.616 (0.72), 1.628 (0.55), 1.781 (0.52), 1.786 (0.50), 1.798 (0.76), 1.800 (0.72), 1.812 (0.73), 1.816 (0.85), 1.833 (0.63), 1.842 (0.57), 1.845 (0.51), 1.849 (0.60), 1.855 (0.70), 1.864 (0.64), 1.872 (0.43), 1.878 (0.50), 1.881 (0.41), 1.889 (0.63), 1.900 (0.40), 1.905 (0.69), 1.916 (0.71), 1.921 (0.45), 1.924 (0.40), 1.929 (0.60), 1.940 (0.56), 2.370 (0.41), 2.474 (16.00), 2.516 (3.32), 2.520 (3.05), 2.523 (2.45), 2.671 (0.50), 2.686 (0.67), 2.700 (0.51), 2.837 (0.64), 2.849 (2.48), 2.861 (2.84), 2.871 (2.97), 2.883 (3.02), 2.897 (0.64), 3.218 (1.05), 3.224 (1.07), 3.230 (1.98), 3.236 (1.83), 3.242 (1.08), 3.248 (1.09), 3.471 (1.18), 3.482 (1.20), 3.488 (1.46), 3.499 (1.38), 3.591 (0.48), 3.604 (1.16), 3.606 (1.11), 3.618 (2.14), 3.634 (1.72), 3.649 (1.68), 3.664 (1.63), 3.667 (1.45), 3.681 (1.22), 3.738 (0.91), 3.749 (1.02), 3.754 (2.31), 3.766 (2.11), 3.770 (1.39), 3.782 (1.08), 3.933 (1.01), 3.947 (1.48), 3.959 (0.95), 4.029 (2.12), 4.032 (2.12), 4.044 (2.23), 4.047 (2.06), 7.537 (4.47), 7.962 (0.71), 7.974 (1.42), 7.986 (0.67). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.95 мин, m/z = 386 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 34; GP G (условия А с НАТУ)</p>
<p>114</p>  <p><i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(3<i>S</i>)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.589 (0.42), 1.601 (0.65), 1.616 (0.68), 1.628 (0.52), 1.904 (0.59), 1.916 (0.67), 1.920 (0.45), 1.929 (0.57), 1.940 (0.54), 2.474 (16.00), 2.516 (2.23), 2.520 (2.03), 2.523 (1.64), 2.671 (0.50), 2.686 (0.64), 2.701 (0.49), 2.757 (0.48), 2.787 (0.51), 2.838 (0.59), 2.850 (2.36), 2.862 (2.62), 2.873 (2.73), 2.884 (2.78), 2.896 (0.59), 3.169 (0.67), 3.184 (0.82), 3.189 (1.26), 3.196 (1.41), 3.209 (1.93), 3.212 (1.42), 3.223 (0.70), 3.232 (1.59), 3.236 (1.36), 3.248 (0.88), 3.263 (0.66), 3.423 (0.41), 3.428 (0.50), 3.445 (1.05), 3.451 (1.12), 3.468 (1.02), 3.471 (1.59), 3.481 (1.22), 3.488 (1.46), 3.498 (1.33), 3.519 (0.72), 3.524 (0.84), 3.542 (1.06), 3.547 (1.11), 3.563 (0.57), 3.568 (0.73), 3.602 (0.92), 3.618 (2.18), 3.625 (0.72), 3.632 (2.69), 3.649 (1.97), 3.663 (1.68), 3.666 (1.44), 3.680 (1.22), 3.689 (1.16), 3.694 (1.00), 3.717 (1.85), 3.738 (1.36), 3.749 (0.86), 3.754 (1.26), 3.765 (1.23), 3.770 (0.63), 3.781 (0.54), 4.029 (2.01), 4.033 (2.03), 4.044 (2.13), 4.048 (1.95), 7.537 (4.37), 8.041 (0.67), 8.053 (1.41), 8.065 (0.65). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.87 мин, m/z = 402 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 34; GP G (условия А с НАТУ)</p>

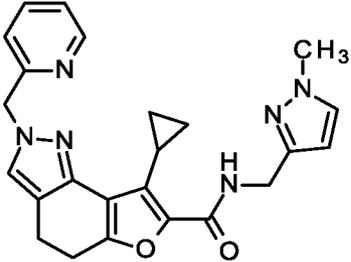
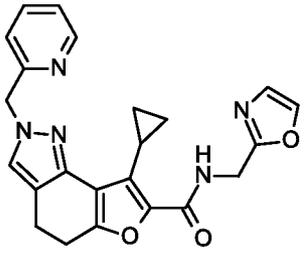
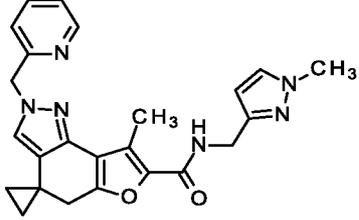
115	 <p>2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.933 (3.11), 0.937 (0.93), 0.950 (3.17), 0.954 (0.48), 1.540 (1.10), 1.543 (1.05), 1.553 (0.88), 1.556 (0.98), 1.560 (1.57), 1.568 (1.46), 1.576 (1.20), 1.584 (0.96), 1.589 (1.38), 1.606 (0.88), 1.773 (0.73), 1.779 (0.54), 1.788 (1.31), 1.794 (1.67), 1.809 (3.02), 1.827 (2.97), 1.841 (1.47), 1.845 (1.94), 1.861 (1.65), 1.866 (0.90), 1.870 (1.12), 1.878 (1.26), 1.883 (1.12), 1.889 (1.49), 1.900 (0.96), 1.904 (1.11), 1.907 (1.12), 1.911 (1.03), 1.921 (0.84), 1.925 (0.72), 1.928 (0.77), 1.942 (0.50), 2.521 (1.53), 2.525 (0.99), 2.872 (1.16), 2.878 (1.27), 2.889 (1.90), 2.896 (5.95), 2.913 (5.18), 2.932 (0.60), 2.944 (5.64), 2.947 (5.37), 2.962 (7.25), 2.971 (2.05), 2.980 (1.63), 2.987 (1.48), 3.255 (4.67), 3.271 (9.18), 3.285 (4.82), 3.598 (1.06), 3.614 (2.18), 3.617 (2.45), 3.634 (2.94), 3.652 (1.73), 3.741 (1.44), 3.757 (2.61), 3.762 (1.75), 3.774 (2.52), 3.777 (2.23), 3.779 (1.92), 3.795 (1.51), 3.920 (0.70), 3.936 (2.17), 3.952 (3.64), 3.967 (2.29), 3.983 (0.53), 5.395 (16.00), 7.073 (4.20), 7.093 (4.39), 7.294 (2.04), 7.297 (2.10), 7.306 (2.14), 7.309 (2.29), 7.313 (2.45), 7.316 (2.17), 7.325 (2.35), 7.328 (2.21), 7.683 (10.56), 7.755 (2.55), 7.759 (2.67), 7.774 (4.44), 7.778 (4.46), 7.793 (2.25), 7.798 (2.19), 8.531 (2.64), 8.534 (3.06), 8.536 (3.05), 8.538 (2.75), 8.543 (2.71), 8.546 (3.14), 8.548 (2.90), 8.550 (2.60), 8.701 (1.55), 8.716 (3.28), 8.730 (1.54). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.03 мин, m/z = 445 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 35; GP G (условия А с НАТУ)
-----	---	---	--

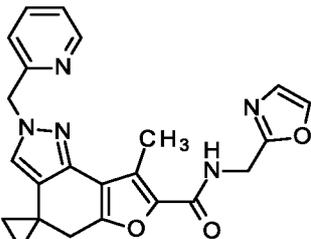
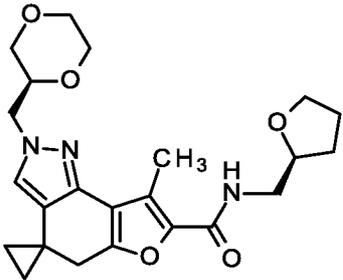
116	 <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиридин-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.933 (1.04), 0.950 (1.03), 2.077 (2.72), 2.521 (1.33), 2.525 (0.86), 2.873 (1.27), 2.878 (1.36), 2.890 (2.09), 2.897 (5.95), 2.914 (5.08), 2.948 (5.43), 2.950 (5.29), 2.965 (7.34), 2.974 (2.20), 2.984 (1.65), 2.990 (1.54), 3.189 (0.74), 3.198 (2.95), 3.204 (1.47), 3.222 (4.51), 3.226 (4.28), 3.238 (3.86), 3.250 (5.98), 3.265 (3.52), 3.281 (2.24), 3.299 (1.28), 3.315 (0.83), 3.424 (0.97), 3.430 (1.17), 3.451 (2.54), 3.457 (2.74), 3.478 (2.27), 3.484 (2.11), 3.526 (1.94), 3.531 (2.15), 3.554 (2.65), 3.561 (2.72), 3.581 (1.09), 3.587 (1.89), 3.614 (3.08), 3.621 (3.08), 3.629 (2.03), 3.645 (3.40), 3.661 (0.62), 3.667 (0.76), 3.696 (2.91), 3.703 (2.40), 3.725 (4.83), 3.731 (3.83), 3.754 (2.05), 5.396 (16.00), 7.076 (4.28), 7.096 (4.49), 7.294 (2.13), 7.297 (2.19), 7.306 (2.23), 7.309 (2.33), 7.313 (2.44), 7.316 (2.29), 7.325 (2.40), 7.328 (2.30), 7.684 (10.66), 7.755 (2.73), 7.759 (2.71), 7.774 (4.31), 7.779 (4.51), 7.793 (2.37), 7.798 (2.39), 8.531 (2.76), 8.534 (3.11), 8.536 (3.19), 8.538 (2.82), 8.543 (2.80), 8.546 (3.18), 8.548 (2.99), 8.550 (2.65), 8.737 (1.65), 8.753 (3.49), 8.767 (1.63). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.95 мин, m/z = 461 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 35; GP G (условия А с НАТУ)
117	 <p><i>N</i>-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.933 (0.62), 0.950 (0.63), 2.520 (0.93), 2.525 (0.60), 2.873 (0.44), 2.882 (0.59), 2.891 (2.02), 2.908 (1.88), 2.932 (2.04), 2.934 (1.93), 2.949 (2.41), 2.959 (0.67), 2.967 (0.51), 2.975 (0.46), 3.783 (16.00), 4.346 (2.83), 4.361 (2.80), 5.393 (5.38), 6.116 (2.74), 6.122 (2.67), 7.071 (1.43), 7.091 (1.49), 7.292 (0.70), 7.296 (0.71), 7.305 (0.74), 7.308 (0.78), 7.311 (0.84), 7.314 (0.76), 7.323 (0.79), 7.326 (0.74), 7.584 (2.36), 7.590 (2.35), 7.681 (3.53), 7.753 (0.84), 7.757 (0.83), 7.772 (1.41), 7.777 (1.44), 7.791 (0.75), 7.796 (0.74), 8.530 (0.92), 8.532 (1.03), 8.534 (1.07), 8.536 (0.94), 8.542 (0.94), 8.544 (1.03), 8.546 (1.01), 8.548 (0.86), 9.067 (0.59), 9.082 (1.22), 9.097 (0.57). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.92 мин, m/z = 457 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 35; GP G (условия А с НАТУ)

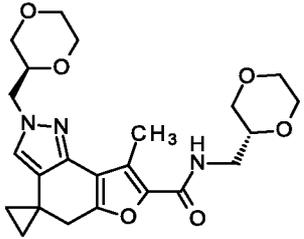
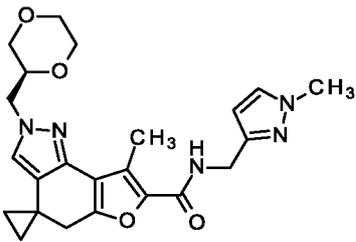
<p>118</p>  <p><i>N</i>-(1,3-оксазол-2-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: -0.009 (1.60), 0.008 (1.47), 2.334 (0.93), 2.520 (4.59), 2.525 (2.92), 2.676 (0.96), 2.882 (1.28), 2.887 (1.40), 2.899 (2.16), 2.905 (5.94), 2.923 (4.98), 2.959 (5.37), 2.962 (5.23), 2.977 (7.19), 2.985 (2.23), 2.996 (1.64), 3.001 (1.52), 4.538 (8.49), 4.552 (8.52), 5.399 (16.00), 5.761 (0.88), 7.082 (4.12), 7.102 (4.37), 7.170 (11.02), 7.172 (10.94), 7.295 (2.09), 7.297 (2.09), 7.307 (2.21), 7.309 (2.31), 7.314 (2.48), 7.316 (2.28), 7.326 (2.38), 7.328 (2.26), 7.693 (10.48), 7.757 (2.48), 7.761 (2.60), 7.776 (4.34), 7.780 (4.39), 7.795 (2.16), 7.800 (2.11), 8.069 (11.85), 8.071 (11.53), 8.531 (2.63), 8.534 (3.09), 8.536 (3.12), 8.538 (2.80), 8.543 (2.72), 8.546 (3.17), 8.548 (2.97), 8.550 (2.65), 9.348 (1.62), 9.363 (3.51), 9.378 (1.60).</p> <p>ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.90 мин, m/z = 444 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 35; GP G (условия А с НАТУ)</p>
--	---	---

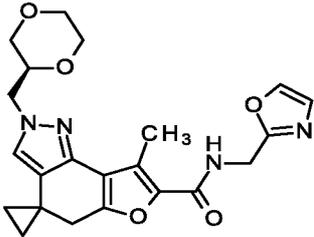
119	 <p>8-циклопропил-2-(пиридин-2-илметил)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 0.742 (1.46), 0.751 (4.78), 0.757 (4.41), 0.765 (2.92), 0.773 (4.55), 0.779 (4.85), 0.788 (1.54), 0.919 (0.54), 0.933 (4.71), 0.937 (1.40), 0.950 (4.80), 0.954 (0.72), 1.354 (1.58), 1.362 (4.70), 1.368 (6.05), 1.376 (6.27), 1.382 (4.32), 1.391 (1.60), 1.559 (1.17), 1.569 (0.93), 1.572 (1.06), 1.576 (1.65), 1.583 (1.21), 1.592 (1.39), 1.599 (0.93), 1.604 (1.07), 1.621 (0.83), 1.766 (0.69), 1.772 (0.51), 1.780 (1.29), 1.786 (1.66), 1.802 (2.88), 1.819 (3.23), 1.837 (2.76), 1.851 (1.75), 1.857 (1.26), 1.859 (1.33), 1.864 (1.57), 1.868 (1.89), 1.883 (1.28), 1.885 (1.20), 1.890 (0.95), 1.900 (0.82), 1.906 (0.74), 1.921 (0.47), 2.406 (0.51), 2.424 (0.49), 2.521 (1.67), 2.526 (1.18), 2.785 (0.75), 2.796 (1.52), 2.811 (5.92), 2.826 (6.97), 2.838 (7.69), 2.852 (8.56), 2.870 (1.59), 2.880 (0.95), 2.897 (0.76), 2.911 (1.60), 2.920 (1.62), 2.926 (1.09), 2.934 (3.09), 2.942 (1.18), 2.947 (1.46), 2.956 (1.50), 2.970 (0.61), 3.232 (4.29), 3.248 (8.46), 3.263 (4.60), 3.589 (1.07), 3.605 (2.25), 3.609 (2.29), 3.626 (3.04), 3.643 (1.65), 3.740 (1.48), 3.754 (2.14), 3.757 (2.75), 3.771 (2.34), 3.775 (2.39), 3.792 (1.58), 3.923 (0.67), 3.939 (2.32), 3.955 (3.64), 3.971 (2.28), 3.986 (0.50), 5.351 (16.00), 7.035 (4.22), 7.054 (4.42), 7.291 (2.18), 7.294 (2.14), 7.303 (2.25), 7.306 (2.30), 7.310 (2.54), 7.313 (2.32), 7.322 (2.48), 7.325 (2.32), 7.621 (11.82), 7.757 (2.77), 7.761 (2.84), 7.776 (4.50), 7.780 (4.43), 7.795 (2.31), 7.800 (2.40), 7.947 (1.69), 7.961 (3.60), 7.976 (1.67), 8.531 (2.88), 8.533 (3.13), 8.535 (3.32), 8.538 (2.85), 8.543 (2.92), 8.545 (3.24), 8.547 (3.13), 8.550 (2.70). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.20$ мин, $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	Промежуточное соединение 36; GP G (условия А с НАТУ)
-----	--	---	--

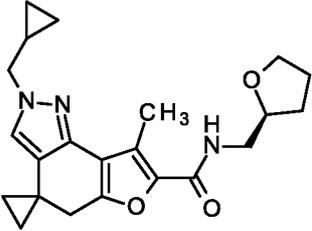
120	 <p>8-циклопропил-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.745 (1.34), 0.754 (4.47), 0.760 (4.12), 0.768 (2.85), 0.776 (4.36), 0.782 (4.47), 0.791 (1.46), 0.919 (1.07), 0.933 (9.18), 0.937 (2.96), 0.950 (9.25), 0.954 (1.54), 1.356 (1.59), 1.364 (4.49), 1.370 (5.68), 1.378 (5.96), 1.385 (4.22), 1.393 (1.60), 2.406 (1.01), 2.424 (0.96), 2.521 (1.86), 2.525 (1.19), 2.785 (0.78), 2.797 (1.51), 2.813 (6.08), 2.827 (7.05), 2.839 (7.68), 2.854 (7.94), 2.871 (1.60), 2.882 (0.93), 2.894 (0.76), 2.908 (1.52), 2.916 (1.55), 2.922 (0.99), 2.930 (2.89), 2.938 (1.02), 2.943 (1.79), 2.952 (1.42), 2.959 (0.99), 2.966 (0.61), 2.975 (0.64), 3.166 (0.60), 3.181 (1.27), 3.191 (2.84), 3.200 (2.05), 3.215 (6.73), 3.219 (4.09), 3.229 (3.02), 3.243 (6.41), 3.258 (2.12), 3.277 (1.23), 3.292 (0.69), 3.420 (0.90), 3.426 (1.11), 3.446 (2.48), 3.453 (2.66), 3.474 (2.15), 3.480 (2.08), 3.519 (1.82), 3.524 (1.98), 3.547 (2.54), 3.553 (2.65), 3.568 (0.61), 3.574 (1.00), 3.580 (1.72), 3.611 (3.49), 3.626 (2.14), 3.635 (2.91), 3.642 (3.30), 3.650 (1.68), 3.658 (0.59), 3.665 (0.74), 3.691 (2.95), 3.698 (2.40), 3.720 (5.07), 3.747 (2.15), 5.352 (16.00), 7.034 (4.23), 7.054 (4.43), 7.292 (2.10), 7.294 (2.05), 7.304 (2.23), 7.306 (2.29), 7.311 (2.45), 7.323 (2.38), 7.622 (11.28), 7.757 (2.29), 7.762 (2.29), 7.776 (4.04), 7.781 (4.08), 7.795 (2.06), 7.800 (2.02), 8.031 (1.76), 8.047 (3.74), 8.061 (1.72), 8.533 (3.11), 8.535 (3.11), 8.543 (2.78), 8.545 (3.12), 8.547 (2.96). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.12 мин, m/z = 435 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 36; GP G (условия А с НАТУ)
-----	--	--	--

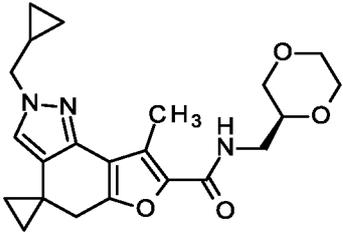
121	 <p>8-циклопропил-<i>N</i>-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.000 (6.25), 0.742 (0.51), 0.751 (1.57), 0.757 (1.47), 0.765 (1.00), 0.773 (1.51), 0.779 (1.59), 0.788 (0.52), 0.933 (0.41), 0.949 (0.42), 1.356 (0.56), 1.364 (1.57), 1.370 (2.01), 1.379 (2.06), 1.384 (1.47), 1.393 (0.54), 2.520 (0.75), 2.525 (0.49), 2.789 (0.56), 2.809 (2.16), 2.819 (3.21), 2.826 (3.43), 2.838 (2.94), 2.856 (0.47), 2.920 (0.51), 2.928 (0.53), 2.942 (1.02), 2.956 (0.50), 2.965 (0.48), 3.775 (16.00), 4.325 (2.72), 4.341 (2.75), 5.351 (5.32), 5.760 (5.02), 6.106 (2.67), 6.112 (2.81), 7.031 (1.44), 7.051 (1.51), 7.290 (0.71), 7.292 (0.73), 7.302 (0.76), 7.304 (0.81), 7.308 (0.83), 7.311 (0.78), 7.321 (0.80), 7.323 (0.79), 7.559 (2.39), 7.565 (2.41), 7.619 (3.92), 7.755 (0.80), 7.760 (0.85), 7.774 (1.44), 7.779 (1.47), 7.793 (0.75), 7.798 (0.73), 8.353 (0.61), 8.368 (1.33), 8.383 (0.60), 8.529 (0.93), 8.532 (1.06), 8.534 (1.12), 8.536 (0.95), 8.541 (0.96), 8.544 (1.08), 8.546 (1.06), 8.548 (0.89). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.98 мин, m/z = 429 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 36; GP G (условия А с НАТУ)
122	 <p>8-циклопропил-<i>N</i>-(1,3-оксазол-2-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.75-0.79 (m, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H), 2.79-2.95 (m, 5H), 4.50 (d, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.97 мин, m/z = 416 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 36; GP G (условия А с НАТУ)
123	 <p>8'-метил-<i>N</i>-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метил]-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол]-7'-карбоксамид</p>	ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.96 мин, m/z = 429 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 38; GP G (условия А с НАТУ)

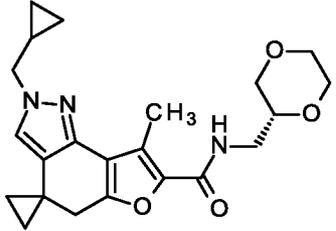
124	 <p>8'-метил-N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.80-0.92 (m, 2H), 1.03-1.14 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 4.56 (d, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.75-7.82 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.96 мин, m/z = 416 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 38; GP G (условия А с НАТУ)
125	 <p>2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.787 (4.84), 0.806 (7.12), 0.826 (2.28), 0.852 (2.57), 0.871 (10.06), 0.919 (1.91), 0.934 (13.80), 0.951 (13.28), 1.331 (0.88), 1.532 (0.59), 1.552 (1.61), 1.569 (2.20), 1.577 (1.76), 1.585 (1.98), 1.598 (1.69), 1.613 (1.25), 1.783 (2.50), 1.799 (4.40), 1.817 (4.92), 1.834 (4.33), 1.847 (2.79), 1.864 (2.64), 1.879 (2.13), 1.896 (1.47), 1.917 (0.88), 1.960 (1.61), 2.024 (1.10), 2.329 (4.48), 2.357 (4.77), 2.389 (0.73), 2.407 (1.83), 2.424 (1.83), 2.449 (1.61), 2.667 (4.92), 2.671 (4.92), 2.764 (1.25), 2.788 (2.64), 2.832 (11.52), 2.844 (11.60), 2.887 (2.13), 2.927 (0.66), 2.943 (1.17), 2.960 (1.47), 2.976 (1.17), 2.992 (0.88), 3.031 (1.03), 3.076 (0.81), 3.220 (7.56), 3.236 (9.54), 3.249 (7.85), 3.273 (4.11), 3.412 (1.54), 3.433 (3.60), 3.439 (3.60), 3.461 (3.16), 3.466 (2.94), 3.506 (2.57), 3.512 (2.57), 3.535 (3.60), 3.540 (3.60), 3.568 (2.06), 3.585 (1.54), 3.604 (3.96), 3.619 (6.97), 3.639 (5.14), 3.711 (7.93), 3.735 (7.71), 3.750 (4.33), 3.769 (3.52), 3.786 (1.98), 3.818 (2.28), 3.823 (2.28), 3.836 (2.57), 3.913 (1.17), 3.930 (3.08), 3.946 (4.40), 3.961 (2.79), 3.977 (0.88), 3.988 (1.76), 4.005 (1.39), 4.023 (5.28), 4.042 (7.71), 4.056 (4.84), 4.080 (1.54), 4.092 (1.17), 7.180 (0.73), 7.272 (3.01), 7.279 (16.00), 7.953 (2.28), 7.969 (4.48), 7.983 (2.13), 8.553 (0.81). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.05 мин, m/z = 428 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 40-1; GP G (условия А с НАТУ)

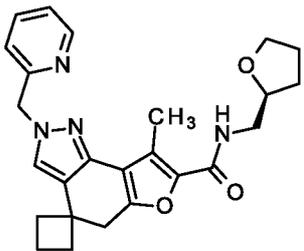
126	 <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуру[2,3-<i>g</i>]индазол]-7'-карбоксамид</p>	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: -0.149 (0.44), 0.146 (0.45), 0.767 (0.69), 0.775 (0.52), 0.788 (2.74), 0.797 (2.52), 0.802 (2.88), 0.808 (4.49), 0.827 (1.32), 0.853 (1.40), 0.862 (1.48), 0.873 (6.54), 0.935 (1.70), 0.938 (0.58), 0.951 (1.72), 1.960 (1.28), 2.320 (0.84), 2.325 (1.96), 2.329 (2.76), 2.334 (1.99), 2.339 (0.88), 2.521 (10.84), 2.525 (6.87), 2.542 (1.04), 2.662 (1.04), 2.667 (3.37), 2.671 (2.93), 2.676 (2.08), 2.681 (0.93), 2.764 (1.01), 2.790 (1.21), 2.833 (7.63), 2.845 (7.47), 2.889 (1.10), 3.154 (0.60), 3.170 (1.21), 3.184 (3.46), 3.203 (3.42), 3.208 (3.76), 3.213 (3.92), 3.219 (5.43), 3.237 (4.54), 3.244 (3.61), 3.249 (4.64), 3.273 (3.37), 3.284 (1.20), 3.381 (0.45), 3.406 (0.90), 3.412 (1.13), 3.416 (1.07), 3.423 (1.24), 3.433 (2.27), 3.439 (2.71), 3.443 (2.80), 3.449 (2.70), 3.460 (2.19), 3.467 (2.28), 3.470 (2.69), 3.477 (2.10), 3.507 (1.73), 3.512 (3.28), 3.519 (2.27), 3.534 (2.41), 3.541 (4.61), 3.548 (2.84), 3.562 (1.17), 3.568 (2.37), 3.574 (1.81), 3.595 (1.00), 3.610 (5.15), 3.615 (4.89), 3.625 (1.85), 3.640 (4.53), 3.655 (0.98), 3.688 (2.73), 3.695 (2.62), 3.712 (6.99), 3.741 (5.19), 3.800 (0.58), 3.806 (0.58), 3.813 (0.87), 3.818 (1.23), 3.824 (1.28), 3.830 (1.13), 3.837 (1.55), 3.842 (1.17), 3.854 (0.77), 3.860 (0.66), 3.988 (1.15), 4.006 (0.72), 4.025 (3.57), 4.044 (4.58), 4.057 (3.28), 4.080 (1.10), 4.092 (0.84), 7.181 (1.00), 7.281 (16.00), 8.032 (1.52), 8.047 (3.27), 8.062 (1.47). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.07$ мин, $m/z = 444$ [M+H] $^+$ .	Промежуточное соединение 40-1; GP G (условия А с НАТУ)
127	 <p>2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-<i>N</i>-[(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуру[2,3-<i>g</i>]индазол]-7'-карбоксамид</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 0.76-0.89 (m, 4H), 2.82-2.83 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H), 3.43 (dt, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.32 (d, 2H), 6.10 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.37 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.93$ мин, $m/z = 438$ [M+H] $^+$ .	Промежуточное соединение 40-1; GP G (условия А с НАТУ)

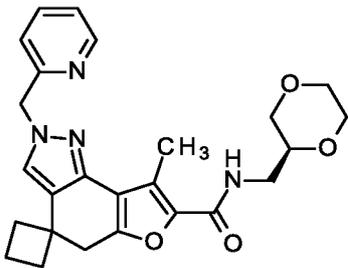
128	 <p>2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: -0.008 (3.17), 0.008 (3.27), 0.772 (0.78), 0.779 (0.61), 0.793 (2.96), 0.803 (2.76), 0.807 (3.10), 0.813 (4.60), 0.835 (1.23), 0.861 (1.23), 0.873 (1.60), 0.884 (6.94), 0.889 (4.83), 0.902 (0.89), 0.936 (2.04), 0.952 (2.01), 1.302 (1.53), 1.320 (3.57), 1.335 (1.06), 1.339 (1.63), 1.354 (0.44), 1.753 (0.51), 2.329 (1.91), 2.334 (1.43), 2.338 (0.75), 2.520 (6.77), 2.525 (4.36), 2.671 (2.01), 2.676 (1.60), 2.754 (0.78), 2.766 (6.23), 2.794 (1.46), 2.801 (1.29), 2.844 (7.66), 2.857 (7.52), 2.887 (1.43), 2.901 (1.36), 2.911 (0.44), 2.931 (0.99), 2.948 (0.99), 3.222 (2.38), 3.246 (2.89), 3.250 (2.86), 3.275 (2.89), 3.369 (0.71), 3.397 (0.61), 3.407 (0.85), 3.413 (0.99), 3.434 (2.21), 3.440 (2.45), 3.462 (1.97), 3.468 (2.14), 3.508 (1.67), 3.514 (1.84), 3.524 (0.61), 3.536 (2.31), 3.543 (2.31), 3.564 (1.06), 3.569 (1.40), 3.615 (2.49), 3.642 (1.97), 3.662 (0.48), 3.709 (4.63), 3.715 (4.29), 3.738 (4.02), 3.744 (3.40), 3.803 (0.61), 3.811 (0.65), 3.816 (0.95), 3.822 (1.33), 3.828 (1.50), 3.833 (1.53), 3.840 (1.84), 3.846 (1.23), 3.857 (0.99), 3.992 (1.23), 4.009 (0.82), 4.028 (3.68), 4.045 (4.05), 4.049 (4.29), 4.062 (3.44), 4.085 (1.29), 4.097 (0.99), 4.476 (0.92), 4.487 (8.07), 4.503 (8.10), 4.517 (0.78), 4.557 (1.63), 4.572 (1.63), 5.761 (0.51), 7.090 (1.67), 7.144 (10.72), 7.146 (10.55), 7.162 (2.28), 7.164 (2.25), 7.289 (16.00), 8.036 (10.49), 8.038 (10.76), 8.055 (2.35), 8.057 (2.35), 8.560 (2.31), 8.710 (1.70), 8.724 (3.68), 8.739 (1.60), 9.003 (0.61). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 0.91$ мин, $m/z = 425$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	Промежуточное соединение 40-1; GP G (условия А с НАТУ)
-----	---	--	--

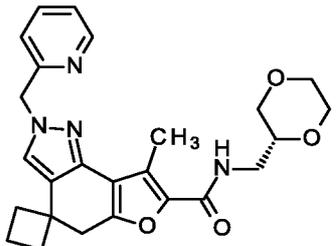
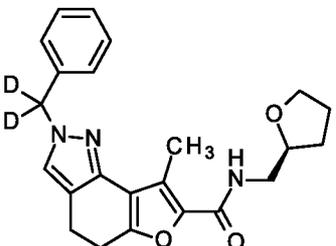
129	 <p>2'-(циклопропилметил)-8'-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.311 (1.22), 0.322 (4.85), 0.326 (4.06), 0.334 (4.44), 0.337 (4.62), 0.348 (1.74), 0.466 (0.60), 0.470 (0.46), 0.483 (2.15), 0.493 (4.10), 0.497 (4.21), 0.503 (2.19), 0.509 (2.08), 0.513 (4.36), 0.518 (4.02), 0.528 (1.39), 0.590 (0.43), 0.791 (1.87), 0.804 (4.62), 0.809 (5.94), 0.817 (3.40), 0.826 (1.17), 0.852 (1.23), 0.860 (3.05), 0.868 (5.91), 0.873 (4.21), 0.886 (1.77), 0.931 (0.63), 0.948 (0.64), 1.149 (0.46), 1.161 (0.83), 1.167 (0.91), 1.179 (1.23), 1.187 (1.13), 1.191 (0.90), 1.199 (1.82), 1.207 (0.89), 1.211 (1.05), 1.219 (1.13), 1.231 (0.97), 1.237 (0.64), 1.304 (0.93), 1.323 (2.17), 1.342 (0.92), 1.551 (0.98), 1.560 (0.76), 1.563 (0.87), 1.567 (1.36), 1.575 (1.00), 1.584 (1.15), 1.591 (0.86), 1.596 (0.88), 1.613 (0.76), 1.761 (0.60), 1.767 (0.46), 1.775 (1.08), 1.782 (1.39), 1.797 (2.44), 1.815 (2.77), 1.832 (2.48), 1.846 (1.45), 1.854 (1.26), 1.858 (1.35), 1.863 (1.58), 1.877 (1.16), 1.884 (0.88), 1.895 (0.78), 1.898 (0.68), 1.901 (0.68), 1.915 (0.46), 2.518 (3.56), 2.523 (2.41), 2.763 (3.55), 2.835 (15.26), 2.933 (0.49), 2.950 (0.48), 3.219 (3.05), 3.234 (6.16), 3.249 (3.31), 3.301 (0.72), 3.582 (0.86), 3.598 (1.86), 3.601 (1.85), 3.618 (2.48), 3.637 (1.39), 3.732 (1.21), 3.746 (1.79), 3.750 (2.24), 3.764 (1.95), 3.767 (1.94), 3.785 (1.29), 3.861 (7.98), 3.879 (7.87), 3.911 (0.59), 3.927 (1.92), 3.943 (2.97), 3.959 (1.85), 3.974 (0.47), 4.294 (0.77), 4.312 (0.76), 7.083 (0.96), 7.344 (16.00), 7.940 (1.36), 7.955 (2.84), 7.970 (1.31), 8.594 (1.39). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.19 мин, m/z = 382 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 41; GP G (условия А с НАТУ)
-----	--	--	---

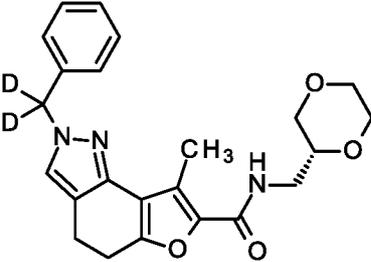
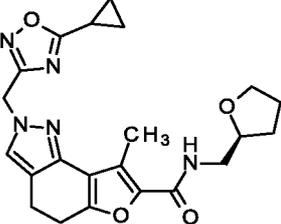
<p>130</p>  <p>2'-(циклопропилметил)-N-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>  [м.д.]: 0.311 (1.27), 0.322 (4.94), 0.326 (4.05), 0.334 (4.49), 0.338 (4.45), 0.348 (1.71), 0.467 (0.58), 0.483 (2.14), 0.494 (4.10), 0.498 (4.18), 0.503 (2.17), 0.509 (2.05), 0.514 (4.24), 0.518 (3.90), 0.529 (1.41), 0.792 (1.89), 0.805 (4.69), 0.810 (5.82), 0.818 (3.36), 0.827 (1.05), 0.852 (1.19), 0.862 (3.02), 0.870 (5.83), 0.874 (4.09), 0.888 (1.71), 1.162 (0.58), 1.168 (0.74), 1.173 (0.84), 1.180 (1.15), 1.187 (1.09), 1.190 (0.97), 1.199 (1.80), 1.208 (0.82), 1.211 (1.01), 1.219 (1.06), 1.231 (0.84), 1.305 (0.81), 1.323 (1.94), 1.342 (0.85), 1.903 (0.69), 1.988 (0.71), 2.075 (4.47), 2.332 (1.06), 2.518 (4.50), 2.523 (3.36), 2.678 (0.44), 2.763 (3.27), 2.836 (14.91), 2.935 (0.45), 2.952 (0.44), 3.154 (0.51), 3.168 (1.05), 3.183 (3.10), 3.187 (1.82), 3.202 (3.22), 3.207 (3.47), 3.212 (3.39), 3.230 (2.96), 3.236 (3.38), 3.246 (2.02), 3.264 (1.10), 3.275 (0.46), 3.280 (0.64), 3.415 (0.76), 3.421 (0.97), 3.442 (2.13), 3.448 (2.28), 3.469 (2.04), 3.475 (1.80), 3.511 (1.66), 3.516 (1.83), 3.539 (2.25), 3.546 (2.21), 3.566 (0.98), 3.572 (1.50), 3.592 (0.75), 3.607 (3.25), 3.623 (1.39), 3.632 (2.69), 3.637 (2.51), 3.647 (0.71), 3.653 (0.74), 3.687 (2.45), 3.693 (2.04), 3.715 (3.96), 3.741 (1.85), 3.861 (7.90), 3.879 (7.81), 4.295 (0.70), 4.312 (0.70), 7.079 (0.81), 7.346 (16.00), 8.021 (1.36), 8.036 (2.92), 8.051 (1.36), 8.597 (1.30).  ЖХ-МС (Метод А); <math>R_t = 1.11</math> мин,  <math>m/z = 398</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 41;  GP G (условия А с НАТУ)</p>
---	---	--

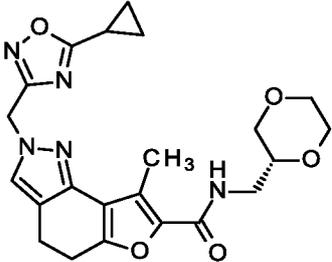
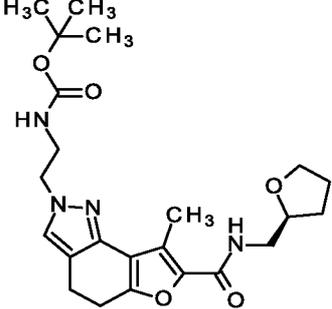
131	 <p>2'-(циклопропилметил)-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) $\delta$ [м.д.]: 0.311 (1.20), 0.322 (4.83), 0.325 (4.02), 0.334 (4.42), 0.337 (4.60), 0.347 (1.71), 0.483 (1.77), 0.493 (3.93), 0.497 (4.25), 0.502 (2.14), 0.509 (2.01), 0.513 (4.30), 0.518 (4.02), 0.528 (1.38), 0.791 (1.80), 0.804 (4.58), 0.809 (5.93), 0.817 (3.43), 0.827 (1.05), 0.852 (1.08), 0.861 (2.95), 0.869 (5.80), 0.874 (4.22), 0.887 (1.74), 0.931 (1.09), 0.948 (1.08), 1.167 (0.54), 1.179 (1.03), 1.187 (1.00), 1.199 (1.73), 1.207 (0.76), 1.211 (0.94), 1.218 (0.99), 1.230 (0.57), 1.236 (0.44), 2.074 (0.50), 2.332 (1.56), 2.336 (0.73), 2.518 (7.23), 2.522 (4.63), 2.673 (1.55), 2.678 (0.67), 2.836 (15.20), 3.153 (0.53), 3.167 (1.09), 3.182 (3.12), 3.186 (1.90), 3.202 (3.21), 3.206 (3.48), 3.211 (3.46), 3.214 (2.67), 3.230 (2.99), 3.235 (3.44), 3.245 (1.83), 3.264 (1.14), 3.279 (0.74), 3.292 (0.46), 3.415 (0.81), 3.420 (0.98), 3.441 (2.04), 3.447 (2.28), 3.468 (1.88), 3.475 (1.79), 3.510 (1.64), 3.516 (1.82), 3.539 (2.17), 3.545 (2.23), 3.565 (0.88), 3.572 (1.44), 3.592 (0.67), 3.607 (3.26), 3.622 (1.20), 3.631 (2.64), 3.637 (2.56), 3.646 (0.51), 3.653 (0.60), 3.686 (2.36), 3.693 (2.00), 3.715 (3.97), 3.740 (1.70), 3.861 (7.98), 3.879 (7.89), 7.345 (16.00), 8.021 (1.40), 8.036 (2.94), 8.052 (1.32). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.11$ мин, $m/z = 398$ [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 41; GP G (условия А с НАТУ)
-----	--	--	---

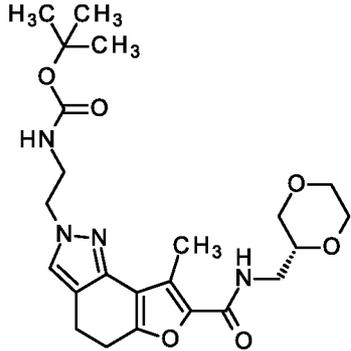
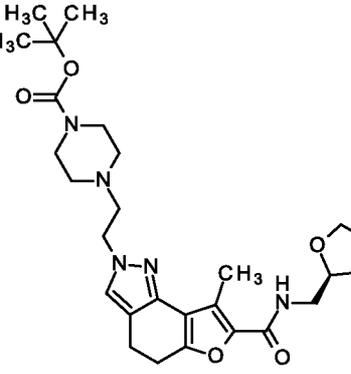
132	 <p data-bbox="320 459 738 582">8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-N'-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p data-bbox="777 190 1209 1099"><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.552 (0.51), 1.569 (0.70), 1.576 (0.53), 1.585 (0.59), 1.597 (0.48), 1.779 (0.56), 1.785 (0.73), 1.800 (1.27), 1.818 (1.40), 1.836 (1.14), 1.851 (0.81), 1.859 (0.60), 1.863 (0.66), 1.868 (0.81), 1.883 (0.56), 1.890 (0.43), 1.948 (0.41), 1.954 (0.47), 1.967 (0.60), 1.977 (0.50), 1.990 (0.59), 2.013 (0.82), 2.032 (0.67), 2.051 (0.43), 2.075 (0.66), 2.089 (0.52), 2.103 (2.79), 2.118 (2.66), 2.125 (2.11), 2.143 (0.75), 2.434 (16.00), 2.520 (1.60), 2.525 (1.11), 3.037 (7.64), 3.219 (1.83), 3.234 (3.56), 3.249 (1.92), 3.586 (0.45), 3.602 (0.98), 3.605 (1.00), 3.623 (1.30), 3.641 (0.71), 3.737 (0.65), 3.751 (0.92), 3.754 (1.20), 3.769 (1.03), 3.772 (1.03), 3.790 (0.67), 3.931 (1.01), 3.947 (1.55), 3.963 (0.96), 5.405 (6.33), 7.054 (1.84), 7.073 (1.92), 7.297 (0.90), 7.299 (0.95), 7.309 (0.96), 7.311 (1.04), 7.315 (1.07), 7.318 (1.00), 7.328 (1.03), 7.330 (1.02), 7.760 (1.13), 7.765 (1.20), 7.779 (1.94), 7.784 (1.95), 7.798 (0.99), 7.803 (0.99), 7.923 (7.80), 7.960 (0.73), 7.975 (1.55), 7.990 (0.72), 8.541 (1.25), 8.543 (1.40), 8.545 (1.46), 8.548 (1.28), 8.553 (1.30), 8.555 (1.48), 8.557 (1.37), 8.560 (1.20). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 1.14 мин, m/z = 433 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p data-bbox="1219 190 1431 309">Промежуточное соединение 42; GP G (условия А с НАТУ)</p>
-----	---	---	---

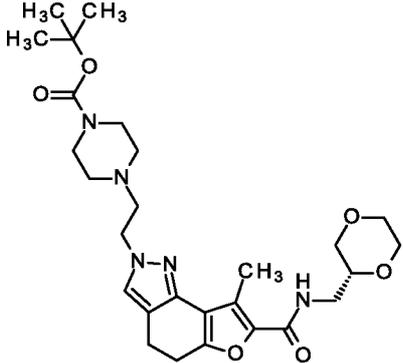
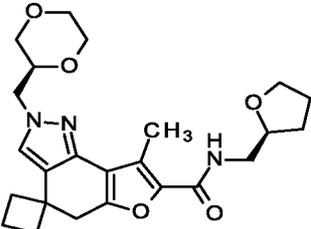
133	 <p data-bbox="320 479 735 600"><i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.919 (0.41), 0.933 (3.38), 0.937 (1.08), 0.950 (3.45), 0.954 (0.54), 1.955 (0.42), 1.969 (0.58), 1.978 (0.49), 1.992 (0.63), 2.014 (0.80), 2.034 (0.56), 2.051 (0.43), 2.075 (0.61), 2.104 (3.09), 2.119 (2.64), 2.144 (0.84), 2.407 (0.41), 2.424 (0.80), 2.434 (16.00), 2.520 (2.37), 2.525 (1.61), 3.037 (7.40), 3.169 (0.53), 3.185 (1.61), 3.203 (1.56), 3.210 (1.77), 3.214 (2.22), 3.229 (1.40), 3.239 (1.61), 3.245 (0.95), 3.264 (0.49), 3.419 (0.40), 3.425 (0.50), 3.446 (1.04), 3.452 (1.15), 3.473 (0.96), 3.479 (0.90), 3.514 (0.81), 3.520 (0.91), 3.543 (1.12), 3.549 (1.14), 3.569 (0.44), 3.576 (0.75), 3.597 (0.40), 3.612 (1.51), 3.619 (0.96), 3.628 (0.67), 3.636 (1.44), 3.642 (1.14), 3.691 (1.19), 3.697 (1.02), 3.719 (2.04), 3.745 (0.88), 5.406 (6.12), 7.054 (1.81), 7.073 (1.88), 7.297 (0.89), 7.300 (0.92), 7.309 (0.91), 7.312 (1.01), 7.316 (1.08), 7.318 (0.96), 7.328 (1.03), 7.331 (0.96), 7.760 (1.16), 7.765 (1.17), 7.779 (1.85), 7.784 (1.87), 7.799 (1.00), 7.803 (1.02), 7.925 (7.76), 8.040 (0.71), 8.055 (1.54), 8.070 (0.70), 8.541 (1.16), 8.543 (1.37), 8.545 (1.36), 8.548 (1.26), 8.553 (1.23), 8.555 (1.43), 8.557 (1.28), 8.560 (1.19). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>1</sub> = 1.06 мин, m/z = 449 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 42; GP G (условия А с НАТУ)
-----	---	---	---

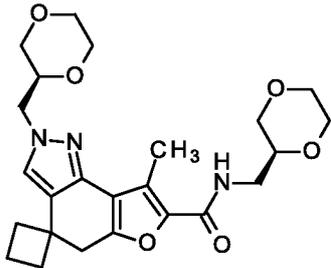
134	 <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.929 (1.25), 0.946 (1.29), 1.945 (0.40), 1.951 (0.44), 1.964 (0.61), 1.974 (0.51), 1.987 (0.65), 2.009 (0.82), 2.029 (0.60), 2.047 (0.46), 2.071 (0.66), 2.099 (3.19), 2.114 (2.75), 2.139 (0.89), 2.331 (0.43), 2.430 (16.00), 2.518 (2.15), 2.522 (1.33), 2.673 (0.41), 3.033 (7.60), 3.166 (0.56), 3.182 (1.65), 3.200 (1.60), 3.206 (1.82), 3.210 (2.28), 3.226 (1.48), 3.235 (1.62), 3.242 (1.02), 3.261 (0.55), 3.321 (0.53), 3.397 (0.90), 3.414 (0.76), 3.421 (0.77), 3.442 (1.10), 3.448 (1.35), 3.469 (1.06), 3.475 (1.01), 3.510 (0.88), 3.516 (0.97), 3.538 (1.17), 3.545 (1.19), 3.565 (0.47), 3.571 (0.79), 3.593 (0.43), 3.608 (1.60), 3.615 (1.01), 3.632 (1.51), 3.687 (1.23), 3.693 (1.05), 3.715 (2.16), 3.741 (0.94), 5.401 (6.37), 7.051 (1.81), 7.071 (1.91), 7.294 (0.88), 7.297 (0.92), 7.306 (0.94), 7.309 (1.03), 7.313 (1.11), 7.315 (1.00), 7.325 (1.06), 7.327 (0.99), 7.757 (1.09), 7.762 (1.10), 7.776 (1.87), 7.781 (1.92), 7.795 (1.00), 7.800 (0.99), 7.919 (8.03), 8.044 (0.73), 8.059 (1.60), 8.074 (0.75), 8.536 (1.21), 8.539 (1.32), 8.541 (1.44), 8.543 (1.22), 8.548 (1.25), 8.551 (1.39), 8.553 (1.38), 8.555 (1.16). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.04 мин, m/z = 449 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 42; GP G (условия А с НАТУ)
135	 <p>8-метил-2-[фенил(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)метил]-<i>N</i>-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.008 (1.48), 0.008 (1.41), 1.551 (0.47), 1.567 (0.67), 1.575 (0.51), 1.583 (0.56), 1.591 (0.39), 1.596 (0.41), 1.774 (0.51), 1.780 (0.66), 1.795 (1.14), 1.814 (1.31), 1.831 (1.24), 1.842 (0.69), 1.852 (0.54), 1.859 (0.79), 1.874 (0.52), 2.461 (16.00), 2.520 (3.60), 2.524 (2.32), 2.857 (2.40), 2.859 (2.49), 2.868 (4.57), 2.873 (4.85), 2.883 (3.13), 3.212 (1.05), 3.217 (1.05), 3.227 (2.00), 3.232 (1.91), 3.243 (1.09), 3.248 (1.12), 3.583 (0.41), 3.598 (0.90), 3.602 (0.88), 3.619 (1.22), 3.637 (0.66), 3.733 (0.62), 3.750 (1.11), 3.765 (0.90), 3.768 (0.94), 3.785 (0.64), 3.927 (0.96), 3.943 (1.44), 3.959 (0.90), 7.243 (1.99), 7.246 (2.72), 7.250 (1.37), 7.257 (0.90), 7.263 (5.04), 7.267 (3.88), 7.275 (0.56), 7.282 (2.04), 7.288 (0.51), 7.296 (1.37), 7.300 (1.69), 7.304 (0.73), 7.325 (0.69), 7.328 (2.38), 7.330 (3.41), 7.334 (1.35), 7.345 (2.14), 7.349 (3.63), 7.353 (0.88), 7.361 (0.54), 7.365 (1.31), 7.369 (0.75), 7.586 (5.49), 7.960 (0.67), 7.975 (1.41), 7.990 (0.64), 8.553 (0.51). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.20 мин, m/z = 394 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 44; GP G (условия А с НАТУ)

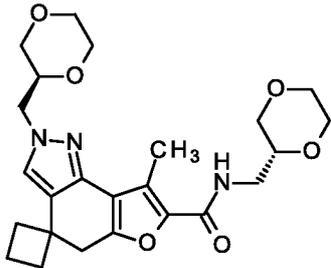
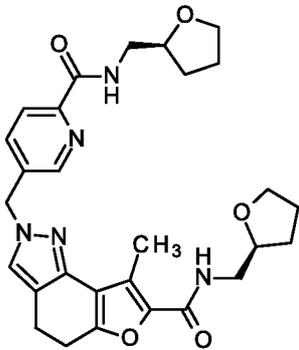
136	 <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(фенил(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.008 (2.18), 0.008 (2.03), 0.934 (0.52), 0.951 (0.52), 2.338 (0.47), 2.461 (16.00), 2.520 (5.04), 2.524 (3.29), 2.662 (0.47), 2.859 (2.50), 2.870 (4.40), 2.874 (4.65), 2.885 (3.09), 3.161 (0.57), 3.180 (1.71), 3.194 (1.43), 3.204 (1.56), 3.209 (2.05), 3.214 (0.91), 3.233 (1.81), 3.246 (0.87), 3.264 (0.57), 3.308 (0.54), 3.421 (0.45), 3.441 (0.99), 3.447 (1.09), 3.468 (0.89), 3.474 (0.87), 3.511 (0.77), 3.517 (0.84), 3.539 (1.04), 3.545 (1.06), 3.566 (0.42), 3.572 (0.69), 3.607 (1.66), 3.612 (1.26), 3.622 (0.59), 3.631 (1.29), 3.637 (1.31), 3.682 (1.14), 3.688 (0.96), 3.711 (2.00), 3.717 (1.73), 3.741 (0.84), 7.243 (1.90), 7.246 (2.62), 7.250 (1.34), 7.257 (0.91), 7.263 (4.72), 7.267 (3.81), 7.275 (0.57), 7.282 (1.93), 7.288 (0.47), 7.296 (1.24), 7.300 (1.63), 7.304 (0.69), 7.328 (2.28), 7.330 (3.29), 7.334 (1.31), 7.345 (2.13), 7.349 (3.56), 7.353 (0.87), 7.361 (0.52), 7.366 (1.29), 7.369 (0.72), 7.587 (5.27), 8.040 (0.69), 8.054 (1.46), 8.070 (0.67). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.13 мин, m/z = 410 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 44; GP G (условия А с НАТУ)
137	 <p>2-[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-8-метил-<i>N</i>-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.008 (2.11), 0.008 (1.94), 1.061 (0.62), 1.072 (2.54), 1.079 (2.63), 1.083 (2.23), 1.091 (2.63), 1.100 (0.92), 1.208 (0.88), 1.217 (2.42), 1.225 (2.01), 1.238 (2.80), 1.245 (1.94), 1.257 (0.62), 1.551 (0.50), 1.568 (0.69), 1.575 (0.52), 1.584 (0.57), 1.596 (0.43), 1.775 (0.55), 1.781 (0.71), 1.796 (1.23), 1.814 (1.37), 1.832 (1.33), 1.843 (0.73), 1.853 (0.59), 1.860 (0.81), 1.875 (0.55), 2.296 (0.45), 2.308 (0.88), 2.317 (1.02), 2.320 (1.00), 2.324 (1.21), 2.329 (3.08), 2.334 (1.16), 2.338 (1.02), 2.341 (1.00), 2.350 (0.85), 2.438 (16.00), 2.520 (4.91), 2.525 (3.13), 2.542 (0.47), 2.662 (0.45), 2.666 (1.00), 2.671 (1.40), 2.676 (1.00), 2.680 (0.45), 2.870 (2.70), 2.882 (5.71), 2.892 (3.27), 3.212 (1.09), 3.218 (1.09), 3.227 (2.01), 3.233 (1.94), 3.243 (1.11), 3.248 (1.11), 3.310 (0.55), 3.583 (0.45), 3.599 (0.95), 3.602 (0.92), 3.620 (1.28), 3.638 (0.69), 3.733 (0.64), 3.750 (1.16), 3.766 (0.95), 3.768 (0.97), 3.786 (0.64), 3.928 (1.00), 3.944 (1.49), 3.959 (0.92), 5.403 (8.01), 7.598 (4.98), 7.982 (0.71), 7.997 (1.52), 8.012 (0.71). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.08 мин, m/z = 424 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 45; GP G (условия А с НАТУ)

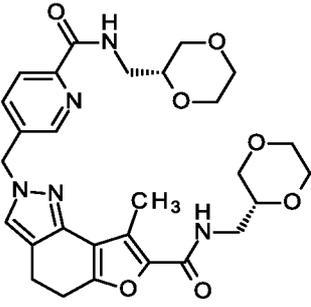
138	 <p>2-[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: -0.008 (1.49), 0.008 (1.41), 1.061 (0.65), 1.071 (2.66), 1.079 (2.75), 1.083 (2.38), 1.090 (2.84), 1.100 (1.17), 1.208 (0.93), 1.217 (2.51), 1.225 (2.19), 1.238 (2.92), 1.245 (2.12), 1.257 (0.71), 2.296 (0.45), 2.308 (0.95), 2.317 (1.08), 2.320 (1.06), 2.324 (1.15), 2.329 (3.10), 2.334 (1.13), 2.338 (1.04), 2.341 (1.13), 2.350 (0.89), 2.361 (0.45), 2.439 (16.00), 2.520 (4.72), 2.525 (3.07), 2.542 (0.56), 2.667 (0.91), 2.671 (1.26), 2.676 (0.93), 2.680 (0.43), 2.871 (2.77), 2.884 (5.76), 2.894 (3.33), 2.912 (0.41), 3.161 (0.61), 3.181 (1.93), 3.195 (1.56), 3.205 (1.71), 3.210 (2.25), 3.234 (2.08), 3.246 (0.97), 3.265 (0.63), 3.415 (0.41), 3.421 (0.50), 3.441 (1.10), 3.448 (1.19), 3.469 (0.95), 3.475 (0.93), 3.512 (0.82), 3.517 (0.89), 3.540 (1.15), 3.546 (1.19), 3.566 (0.48), 3.573 (0.76), 3.607 (1.80), 3.623 (0.69), 3.631 (1.47), 3.638 (1.43), 3.683 (1.28), 3.690 (1.08), 3.712 (2.27), 3.718 (1.91), 3.741 (0.93), 4.646 (1.02), 5.404 (8.25), 7.599 (5.15), 8.060 (0.78), 8.074 (1.65), 8.090 (0.76). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.00$ мин, $m/z = 440$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	Промежуточное соединение 45; GP G (условия А с НАТУ)
139	 <p>трет-бутил [2-(8-метил-7-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-2-ил)этил]карбамат</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: -0.008 (1.50), 0.008 (1.39), 1.157 (0.59), 1.174 (0.51), 1.234 (0.84), 1.301 (0.88), 1.365 (16.00), 1.569 (0.51), 1.577 (0.40), 1.585 (0.48), 1.783 (0.55), 1.798 (1.06), 1.816 (1.03), 1.834 (0.95), 1.846 (0.59), 1.863 (0.59), 1.878 (0.44), 2.076 (0.48), 2.324 (1.35), 2.329 (1.83), 2.333 (1.32), 2.477 (11.17), 2.524 (6.00), 2.666 (1.35), 2.671 (1.83), 2.676 (1.35), 2.824 (0.40), 2.842 (1.76), 2.854 (2.64), 2.862 (2.89), 2.874 (2.16), 2.892 (0.48), 3.215 (0.81), 3.219 (0.84), 3.230 (1.57), 3.234 (1.54), 3.250 (1.06), 3.272 (1.65), 3.286 (1.90), 3.371 (0.40), 3.603 (0.70), 3.622 (0.88), 3.640 (0.48), 3.735 (0.40), 3.752 (0.81), 3.769 (0.70), 3.930 (0.70), 3.946 (1.03), 3.962 (0.62), 4.061 (0.92), 4.077 (1.65), 4.093 (0.77), 6.942 (0.73), 7.445 (1.79), 7.963 (0.51), 7.978 (1.10), 7.994 (0.51). СВЭЖХ-МС (Метод 1); $R_t = 1.12$ мин, $m/z = 443$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ .	Промежуточное соединение 46; GP G (условия А с НАТУ)

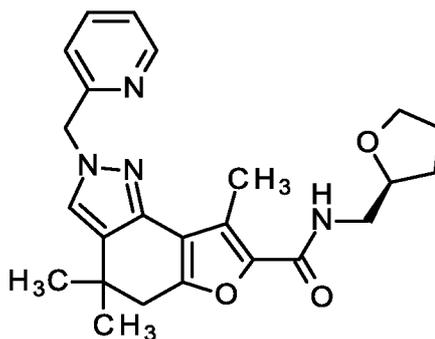
140	 <p><i>tert</i>-бутил [2-(7-{{(2R)-1,4-диоксан-2-илметил}карбамоил}-8-метил-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-2-ил)этил]карбамат</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.700 (0.41), 0.768 (0.50), 1.157 (1.52), 1.234 (1.24), 1.300 (1.05), 1.365 (16.00), 2.324 (1.24), 2.329 (1.66), 2.333 (1.24), 2.478 (11.48), 2.667 (1.27), 2.671 (1.63), 2.675 (1.21), 2.825 (0.44), 2.844 (1.74), 2.856 (2.65), 2.863 (2.84), 2.876 (2.10), 2.894 (0.44), 3.183 (1.16), 3.197 (1.02), 3.212 (1.54), 3.236 (1.41), 3.249 (0.88), 3.272 (1.79), 3.287 (1.93), 3.444 (0.80), 3.449 (0.83), 3.471 (0.69), 3.477 (0.66), 3.513 (0.55), 3.519 (0.58), 3.541 (0.77), 3.546 (0.83), 3.574 (0.47), 3.609 (1.32), 3.634 (1.10), 3.686 (0.88), 3.692 (0.77), 3.715 (1.63), 3.744 (0.72), 4.061 (0.94), 4.077 (1.71), 4.093 (0.80), 6.942 (0.74), 6.957 (0.41), 7.447 (1.82), 8.042 (0.58), 8.058 (1.10), 8.072 (0.55). СВЭЖХ-МС (Метод 1); R <sub>t</sub> = 1.05 мин, <i>m/z</i> = 461 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 46; GP G (условия А с НАТУ)
141	 <p><i>tert</i>-бутил 4-[2-(8-метил-7-{{(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил}карбамоил}-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол-2-ил)этил]пиперазин-1-карбоксилат</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.157 (0.64), 1.175 (1.25), 1.192 (0.64), 1.372 (1.34), 1.389 (16.00), 1.799 (2.29), 1.816 (0.60), 1.833 (0.52), 1.989 (2.21), 2.077 (6.46), 2.367 (0.85), 2.380 (1.23), 2.392 (0.89), 2.470 (4.93), 2.520 (1.02), 2.525 (0.64), 2.680 (0.56), 2.689 (0.75), 2.697 (1.00), 2.713 (0.54), 2.730 (0.63), 2.844 (0.85), 2.857 (1.23), 2.865 (1.31), 2.877 (1.04), 2.891 (0.72), 3.214 (0.43), 3.220 (0.41), 3.230 (0.73), 3.234 (0.70), 3.245 (0.46), 3.250 (0.47), 3.289 (1.13), 3.604 (0.45), 3.622 (0.49), 3.752 (0.49), 3.767 (0.40), 3.946 (0.50), 4.019 (0.53), 4.037 (0.52), 4.154 (0.46), 4.170 (0.93), 4.187 (0.44), 7.515 (1.53), 7.974 (0.54). СВЭЖХ-МС (Метод 1); R <sub>t</sub> = 1.23 мин, <i>m/z</i> = 514 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 47; GP G (условия А с НАТУ)

142	 <p><i>tert</i>-бутил 4-[2-(7-((2R)-1,4-диоксан-2-илметил)карбамоил)-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-2-ил)этил]пиперазин-1-карбоксилат</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.008 (0.88), 0.008 (0.86), 0.747 (0.64), 0.767 (0.68), 1.157 (2.55), 1.175 (1.98), 1.192 (1.10), 1.235 (0.97), 1.373 (0.53), 1.389 (16.00), 1.990 (1.91), 2.077 (8.25), 2.367 (0.85), 2.380 (1.23), 2.391 (0.90), 2.470 (5.29), 2.520 (4.61), 2.525 (2.87), 2.689 (0.40), 2.697 (0.96), 2.713 (0.50), 2.846 (0.83), 2.858 (1.16), 2.867 (1.25), 2.879 (0.99), 3.183 (0.57), 3.197 (0.50), 3.208 (0.57), 3.212 (0.73), 3.236 (0.64), 3.289 (1.16), 3.609 (0.59), 3.638 (0.46), 3.685 (0.40), 3.714 (0.72), 4.019 (0.44), 4.037 (0.46), 4.154 (0.44), 4.171 (0.90), 4.187 (0.42), 7.517 (1.47), 8.054 (0.53). СВЭЖХ-МС (Метод 1); R <sub>t</sub> = 1.16 мин, m/z = 530 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 47; GP G (условия А с НАТУ)
143	 <p>2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.554 (0.51), 1.563 (0.41), 1.567 (0.46), 1.570 (0.72), 1.578 (0.54), 1.586 (0.61), 1.594 (0.41), 1.599 (0.50), 1.780 (0.57), 1.786 (0.74), 1.801 (1.28), 1.819 (1.38), 1.837 (1.11), 1.852 (0.81), 1.860 (0.60), 1.864 (0.65), 1.869 (0.82), 1.884 (0.58), 1.886 (0.57), 1.891 (0.46), 1.901 (0.44), 1.907 (0.49), 1.922 (0.48), 1.929 (0.41), 1.947 (0.56), 1.965 (0.42), 1.971 (0.50), 1.982 (0.54), 2.002 (0.62), 2.020 (0.77), 2.038 (0.49), 2.069 (1.55), 2.086 (2.79), 2.105 (1.43), 2.131 (0.48), 2.462 (16.00), 2.518 (1.39), 2.523 (0.98), 2.627 (0.60), 3.016 (7.40), 3.221 (1.61), 3.236 (3.22), 3.250 (2.33), 3.273 (1.36), 3.278 (1.43), 3.302 (1.36), 3.423 (0.40), 3.429 (0.49), 3.450 (1.00), 3.456 (1.10), 3.477 (0.88), 3.483 (0.83), 3.525 (0.70), 3.531 (0.80), 3.554 (1.00), 3.560 (0.99), 3.581 (0.51), 3.587 (1.14), 3.603 (0.99), 3.606 (1.06), 3.623 (2.29), 3.641 (0.81), 3.652 (0.90), 3.721 (1.09), 3.728 (1.99), 3.737 (1.39), 3.751 (1.75), 3.755 (2.56), 3.769 (1.15), 3.772 (1.12), 3.790 (0.68), 3.861 (0.55), 3.867 (0.64), 3.877 (0.54), 3.885 (0.71), 3.891 (0.52), 3.932 (1.02), 3.948 (1.56), 3.963 (0.95), 4.092 (2.08), 4.097 (2.15), 4.109 (2.33), 7.735 (7.25), 7.955 (0.70), 7.970 (1.52), 7.985 (0.70). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.12 мин, m/z = 442 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 48; GP G (условия А с НАТУ)

144	 <p data-bbox="320 481 759 600"><i>N</i>,2'-бис[(2<i>S</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.003 (0.75), 0.931 (0.46), 0.948 (0.46), 1.929 (0.42), 1.934 (0.41), 1.948 (0.60), 1.959 (0.42), 1.962 (0.43), 1.971 (0.54), 1.983 (0.55), 1.987 (0.44), 2.002 (0.62), 2.019 (0.73), 2.038 (0.50), 2.068 (1.70), 2.084 (2.67), 2.099 (1.55), 2.113 (1.27), 2.133 (0.51), 2.462 (16.00), 2.518 (2.14), 2.523 (1.44), 2.627 (0.67), 3.016 (7.24), 3.172 (0.50), 3.187 (1.57), 3.191 (0.99), 3.206 (1.69), 3.211 (2.03), 3.215 (2.14), 3.221 (1.15), 3.229 (1.51), 3.240 (1.77), 3.249 (1.68), 3.264 (0.58), 3.273 (1.43), 3.278 (1.62), 3.302 (1.53), 3.425 (0.73), 3.429 (0.64), 3.452 (1.79), 3.473 (1.21), 3.477 (1.40), 3.480 (1.39), 3.514 (0.92), 3.520 (1.08), 3.525 (0.81), 3.531 (0.87), 3.543 (1.23), 3.549 (1.41), 3.553 (1.19), 3.559 (1.07), 3.569 (0.53), 3.575 (0.85), 3.580 (0.59), 3.587 (0.74), 3.597 (0.43), 3.613 (1.72), 3.620 (1.75), 3.628 (1.58), 3.637 (1.65), 3.642 (1.29), 3.652 (1.22), 3.693 (1.24), 3.699 (1.10), 3.720 (3.10), 3.727 (3.08), 3.749 (1.66), 3.755 (1.72), 3.861 (0.56), 3.867 (0.64), 3.877 (0.55), 3.884 (0.72), 3.891 (0.53), 4.093 (2.11), 4.097 (2.17), 4.109 (2.39), 7.589 (0.41), 7.737 (7.76), 8.036 (0.75), 8.052 (1.58), 8.066 (0.70). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>1</sub> = 1.03 мин, m/z = 458 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 48; GP G (условия А с НАТУ)
-----	--	--	--

145	 <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.931 (1.65), 0.934 (0.53), 0.947 (1.63), 1.929 (0.44), 1.934 (0.44), 1.947 (0.63), 1.957 (0.45), 1.961 (0.45), 1.970 (0.56), 1.982 (0.56), 2.000 (0.65), 2.018 (0.77), 2.037 (0.54), 2.059 (1.06), 2.068 (1.74), 2.084 (2.67), 2.101 (1.49), 2.111 (1.33), 2.132 (0.55), 2.461 (16.00), 2.518 (2.08), 2.523 (1.34), 2.626 (0.79), 2.991 (0.40), 3.015 (7.27), 3.169 (0.56), 3.186 (1.79), 3.203 (1.56), 3.211 (1.80), 3.216 (2.36), 3.233 (1.50), 3.239 (1.83), 3.248 (2.20), 3.267 (0.75), 3.272 (1.60), 3.276 (1.61), 3.301 (1.61), 3.311 (0.46), 3.316 (0.51), 3.385 (0.46), 3.425 (0.80), 3.428 (0.70), 3.451 (1.91), 3.473 (1.26), 3.476 (1.46), 3.478 (1.47), 3.514 (0.96), 3.520 (1.15), 3.523 (0.89), 3.529 (0.91), 3.542 (1.28), 3.549 (1.58), 3.558 (1.14), 3.569 (0.56), 3.575 (0.92), 3.585 (0.78), 3.597 (0.47), 3.612 (1.78), 3.620 (1.85), 3.627 (1.65), 3.636 (1.74), 3.642 (1.32), 3.651 (1.27), 3.692 (1.29), 3.698 (1.19), 3.720 (3.17), 3.726 (3.20), 3.748 (1.76), 3.754 (1.81), 3.860 (0.58), 3.867 (0.67), 3.876 (0.56), 3.884 (0.74), 3.891 (0.55), 4.092 (2.20), 4.097 (2.26), 4.109 (2.52), 7.589 (0.50), 7.735 (7.87), 8.038 (0.77), 8.053 (1.61), 8.067 (0.73). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.03 мин, m/z = 458 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 48; GP G (условия А с НАТУ)
146	 <p>8-метил-<i>N</i>-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2'-[(6-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}пиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.149 (0.50), -0.008 (4.09), 0.008 (4.34), 0.146 (0.50), 1.537 (0.62), 1.555 (0.99), 1.564 (0.99), 1.569 (0.99), 1.585 (1.24), 1.600 (0.62), 1.776 (1.12), 1.794 (1.98), 1.812 (1.98), 1.832 (1.98), 1.843 (1.49), 1.850 (1.36), 1.860 (1.74), 1.875 (1.12), 1.892 (0.74), 1.914 (0.50), 2.334 (2.98), 2.338 (1.36), 2.443 (15.01), 2.520 (16.00), 2.524 (10.42), 2.676 (3.10), 2.680 (1.36), 2.907 (8.06), 2.915 (3.22), 3.213 (1.12), 3.220 (1.12), 3.229 (1.98), 3.234 (2.11), 3.244 (1.12), 3.249 (1.24), 3.279 (0.74), 3.295 (0.99), 3.312 (3.97), 3.361 (2.23), 3.379 (0.74), 3.584 (0.99), 3.603 (1.98), 3.621 (2.60), 3.638 (1.49), 3.735 (1.24), 3.752 (2.23), 3.767 (1.98), 3.787 (1.12), 3.929 (1.12), 3.945 (1.61), 3.959 (1.49), 3.973 (1.24), 3.988 (0.87), 5.467 (4.84), 7.375 (1.36), 7.379 (1.36), 7.387 (1.36), 7.392 (1.36), 7.692 (4.71), 7.823 (2.36), 7.980 (0.74), 7.995 (1.61), 8.011 (0.74), 8.550 (2.23), 8.596 (2.23), 8.610 (2.23), 8.648 (0.62), 8.663 (1.24), 8.679 (0.62). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.07 мин, m/z = 520 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 49; GP G (условия А с НАТУ)

147	 <p data-bbox="322 510 762 667"><i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[(6-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]карбамоил}пиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2<i>H</i>-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид</p>	<p data-bbox="774 197 1208 676"><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: -0.149 (0.76), -0.008 (7.51), 0.008 (6.75), 0.146 (0.76), 2.324 (4.79), 2.329 (6.31), 2.333 (4.57), 2.445 (8.93), 2.524 (16.00), 2.666 (4.79), 2.671 (6.31), 2.675 (4.57), 2.908 (4.90), 3.181 (1.20), 3.197 (1.20), 3.211 (1.41), 3.218 (1.52), 3.234 (1.63), 3.248 (1.20), 3.440 (1.09), 3.467 (0.87), 3.515 (0.87), 3.544 (1.41), 3.571 (0.87), 3.605 (1.52), 3.632 (1.52), 3.656 (0.87), 3.676 (1.96), 3.712 (2.18), 3.744 (1.20), 5.467 (3.16), 7.379 (0.87), 7.391 (0.87), 7.693 (2.83), 7.822 (1.74), 8.059 (0.54), 8.073 (0.98), 8.549 (1.52), 8.601 (1.52), 8.613 (1.41), 8.738 (0.87).</p> <p data-bbox="774 683 1208 723">ЖХ-МС (Метод А); R<sub>1</sub> = 0.93 мин, m/z = 552 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	Промежуточное соединение 49; GP G (условия А с НАТУ)
-----	---	---	--

**Пример 148:****4,4,8-триметил-2-(пиридин-2-илметил)-*N*-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид**

5

В соответствии с GP G (условия В) 7-бром-4,4,8-триметил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол (Промежуточное соединение 37; 1.00 экв., 100 мг, 269 мкмоль) подвергали реакции с 1-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-ил]метанаминном (CAS № [7175-81-7]; 5.0 экв., 140 мкл, 1.30 ммоль),

10 гексакарбонил молибдена (CAS № [13939-06-5]; 2.0 экв., 142 мг, 537 мкмоль), карбонатом натрия (CAS № [497-19-8]; 3.0 экв., 85 мг, 810 мкмоль), тетрафторборатом три-*трет*-бутилфосфония (CAS № [131274-22-1]; 0.10 экв., 7.8 мг, 27 мкмоль) и ацетатом палладия(II) (CAS № [3375-31-3]; 0.20 экв., 12 мг, 54 мкмоль) при 140 °С в течение 6 часов и при к.т. в течение ночи. Добавляли

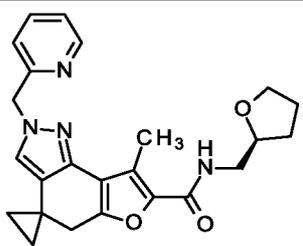
15 другие порции гексакарбонила молибдена (2.0 экв., 142 мг, 537 мкмоль), карбоната натрия (3.0 экв., 85 мг, 810 мкмоль), тетрафторбората три-*трет*-бутилфосфония (0.10 экв., 7.8 мг, 27 мкмоль) и ацетата палладия(II) (0.20 экв., 12 мг, 54 мкмоль), и смесь перемешивали при 140 °С в течение еще 4.5 ч.

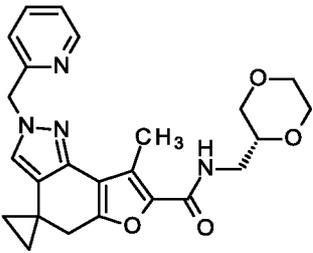
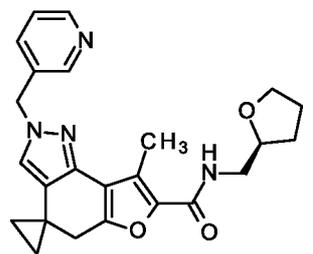
Реакционную смесь охлаждали до к.т., твердые вещества отфильтровывали на целите и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (5.3 мг, 4%).

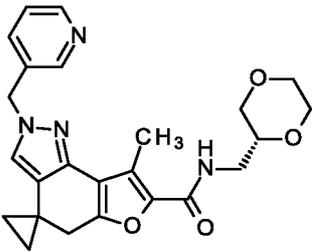
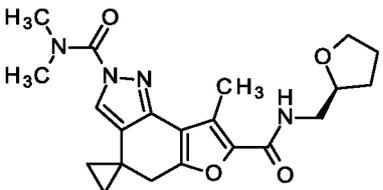
5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.26 (s, 6H), 1.55-1.61 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (dt, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.54 (ddd, 1H).

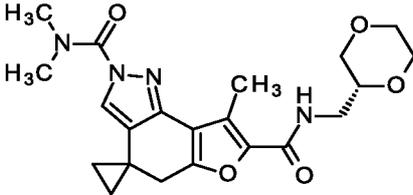
ЖХ-МС (Метод А):  $R_t = 1.09$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 421$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 **Таблица 3: Следующие Примеры (149 - 154) получали по аналогии с Примером 148, исходя из приведенных бромсодержащих промежуточных соединений и коммерчески доступных аминов.**

Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC	Аналитические данные	Промежуточно е соединение
149	 <p>8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 0.806 (1.08), 0.819 (2.86), 0.824 (3.50), 0.832 (1.98), 0.840 (0.76), 0.851 (0.46), 0.857 (0.70), 0.875 (2.92), 0.884 (3.64), 0.901 (1.04), 0.939 (0.72), 0.957 (0.40), 0.979 (0.40), 1.541 (0.72), 1.557 (0.96), 1.565 (0.80), 1.574 (0.88), 1.586 (0.70), 1.602 (0.52), 1.753 (0.42), 1.772 (0.92), 1.788 (1.58), 1.806 (1.72), 1.824 (1.52), 1.837 (0.98), 1.843 (0.82), 1.850 (0.86), 1.854 (0.96), 1.869 (0.72), 1.876 (0.54), 1.886 (0.44), 1.892 (0.42), 2.458 (16.00), 2.518 (1.36), 2.850 (8.32), 3.210 (1.92), 3.226 (3.72), 3.241 (2.02), 3.574 (0.54), 3.594 (1.20), 3.611 (1.52), 3.628 (0.80), 3.724 (0.72), 3.741 (1.36), 3.756 (1.16), 3.759 (1.20), 3.776 (0.70), 3.919 (1.12), 3.936 (1.68), 3.951 (1.04), 5.333 (7.30), 7.027 (2.00), 7.047 (2.10), 7.284 (1.04), 7.296 (1.20), 7.300 (1.26), 7.312 (1.24), 7.448 (6.90), 7.743 (1.12), 7.747 (1.14), 7.762 (1.90), 7.766 (1.92), 7.781 (0.98), 7.786 (1.02), 7.949 (0.82), 7.964 (1.72), 7.979 (0.82), 8.517 (1.60), 8.519 (1.66), 8.529 (1.70), 8.531 (1.68). ЖХ-МС (Метод А); $R_t = 1.03$ мин, $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	Промежуточное соединение 38, стадия 5

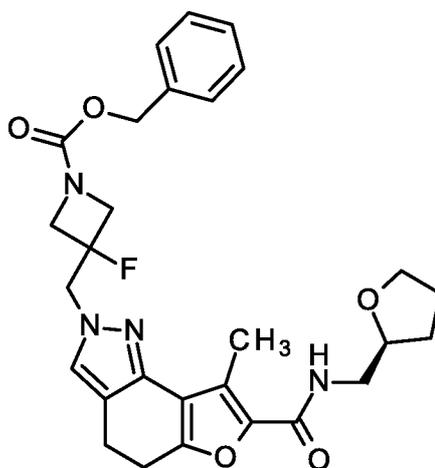
<p>150</p>  <p><i>N</i>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.811 (0.94), 0.824 (2.41), 0.829 (3.04), 0.837 (1.78), 0.846 (0.58), 0.872 (0.58), 0.880 (1.52), 0.888 (2.99), 0.907 (0.94), 2.463 (16.00), 2.518 (2.05), 2.523 (2.41), 2.855 (7.61), 2.902 (0.52), 3.150 (0.47), 3.164 (0.63), 3.178 (1.57), 3.183 (1.05), 3.199 (1.78), 3.202 (1.99), 3.207 (1.84), 3.212 (1.47), 3.227 (1.68), 3.231 (1.89), 3.242 (1.05), 3.261 (0.58), 3.411 (0.52), 3.417 (0.63), 3.438 (1.15), 3.444 (1.26), 3.465 (1.00), 3.471 (0.94), 3.507 (0.89), 3.513 (1.00), 3.535 (1.21), 3.542 (1.26), 3.562 (0.52), 3.568 (0.79), 3.589 (0.42), 3.604 (1.84), 3.619 (0.73), 3.629 (1.47), 3.634 (1.47), 3.681 (1.26), 3.687 (1.15), 3.710 (2.20), 3.738 (1.00), 5.337 (6.40), 7.033 (1.84), 7.052 (1.94), 7.286 (0.94), 7.289 (0.94), 7.298 (1.00), 7.301 (1.05), 7.305 (1.10), 7.307 (1.00), 7.317 (1.10), 7.319 (1.00), 7.452 (8.45), 7.747 (1.15), 7.752 (1.21), 7.766 (1.94), 7.771 (1.99), 7.785 (1.05), 7.790 (1.00), 7.824 (0.68), 8.034 (0.73), 8.049 (1.57), 8.064 (0.73), 8.519 (1.21), 8.521 (1.42), 8.523 (1.42), 8.525 (1.26), 8.531 (1.26), 8.533 (1.42), 8.535 (1.36), 8.537 (1.21). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.96 мин, m/z = 435 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 38, стадия 5</p>
<p>151</p>  <p>8'-метил-2'-(пиридин-3-илметил)-<i>N</i>-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.797 (0.89), 0.807 (2.43), 0.811 (2.84), 0.818 (1.54), 0.871 (1.29), 0.877 (2.84), 0.882 (2.12), 0.891 (0.89), 1.547 (0.44), 1.563 (0.62), 1.569 (0.57), 1.576 (0.50), 1.587 (0.52), 1.775 (0.52), 1.780 (0.49), 1.784 (0.42), 1.792 (0.76), 1.795 (0.69), 1.806 (0.71), 1.810 (0.81), 1.822 (0.57), 1.826 (0.59), 1.836 (0.52), 1.839 (0.49), 1.843 (0.52), 1.850 (0.62), 1.855 (0.49), 1.859 (0.59), 1.867 (0.42), 1.870 (0.47), 1.876 (0.42), 1.905 (0.49), 2.477 (16.00), 2.514 (2.84), 2.518 (2.90), 2.522 (2.38), 2.840 (7.25), 3.216 (1.29), 3.228 (2.57), 3.242 (1.34), 3.584 (0.45), 3.599 (0.99), 3.613 (1.14), 3.627 (0.71), 3.732 (0.60), 3.744 (0.91), 3.746 (1.04), 3.749 (0.69), 3.758 (1.04), 3.760 (0.87), 3.763 (0.72), 3.775 (0.69), 3.925 (0.96), 3.938 (1.49), 3.951 (0.96), 5.294 (5.81), 7.361 (1.06), 7.363 (1.04), 7.371 (1.11), 7.372 (1.02), 7.377 (1.16), 7.378 (1.18), 7.387 (1.24), 7.388 (1.18), 7.457 (8.21), 7.617 (0.77), 7.620 (1.23), 7.625 (0.82), 7.633 (0.69), 7.636 (1.06), 7.641 (0.72), 7.952 (0.65), 7.964 (1.43), 7.976 (0.65), 8.490 (1.66), 8.493 (3.27), 8.499 (2.97), 8.502 (1.58). ЖХ-МС (Метод А); R<sub>t</sub> = 0.99 мин, m/z = 419 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 39</p>

152	 <p><i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2'-(пиридин-3-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.797 (0.91), 0.808 (2.57), 0.811 (2.96), 0.819 (1.61), 0.872 (1.39), 0.879 (3.00), 0.883 (2.26), 0.893 (0.91), 0.934 (0.43), 0.947 (0.48), 1.270 (7.87), 1.294 (8.65), 2.368 (0.70), 2.477 (16.00), 2.514 (6.43), 2.518 (6.35), 2.522 (5.17), 2.627 (0.78), 2.841 (7.61), 3.168 (0.65), 3.183 (2.04), 3.195 (1.52), 3.202 (1.52), 3.206 (1.91), 3.214 (0.78), 3.226 (2.17), 3.239 (0.91), 3.254 (0.61), 3.417 (0.43), 3.422 (0.61), 3.439 (1.09), 3.444 (1.17), 3.461 (0.96), 3.466 (0.87), 3.512 (0.83), 3.517 (0.91), 3.534 (1.13), 3.539 (1.13), 3.556 (0.52), 3.561 (0.70), 3.605 (1.61), 3.610 (1.30), 3.617 (0.65), 3.625 (1.35), 3.630 (1.35), 3.683 (1.17), 3.688 (1.00), 3.707 (1.78), 3.711 (1.91), 3.734 (0.83), 5.294 (6.13), 7.361 (1.09), 7.371 (1.13), 7.377 (1.22), 7.387 (1.26), 7.458 (8.17), 7.617 (0.87), 7.621 (1.22), 7.625 (0.83), 7.633 (0.74), 7.637 (1.13), 7.641 (0.70), 8.033 (0.74), 8.045 (1.57), 8.057 (0.70), 8.490 (1.87), 8.493 (3.48), 8.499 (3.00), 8.502 (1.61). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 0.92 мин, m/z = 435 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 39
153	 <p><i>N</i>'',<i>N</i>'',8'-триметил-<i>N</i>''-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]спиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол]-2',7'(5'<i>H</i>)-дикарбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.918 (0.52), 0.938 (3.14), 0.944 (2.04), 0.961 (1.99), 0.967 (3.42), 0.987 (0.58), 1.555 (0.48), 1.571 (0.66), 1.579 (0.49), 1.587 (0.57), 1.600 (0.44), 1.779 (0.58), 1.785 (0.73), 1.800 (1.24), 1.819 (1.35), 1.836 (1.17), 1.850 (0.73), 1.858 (0.58), 1.862 (0.65), 1.867 (0.78), 1.881 (0.53), 1.888 (0.41), 1.898 (0.42), 2.520 (2.76), 2.525 (16.00), 2.904 (7.36), 3.146 (2.92), 3.227 (1.33), 3.229 (1.29), 3.243 (2.43), 3.260 (1.32), 3.585 (0.45), 3.602 (0.95), 3.605 (0.95), 3.622 (1.22), 3.640 (0.68), 3.735 (0.63), 3.750 (0.90), 3.752 (1.13), 3.767 (0.96), 3.770 (0.97), 3.788 (0.64), 3.935 (0.95), 3.951 (1.45), 3.966 (0.90), 7.829 (8.89), 8.061 (0.68), 8.076 (1.42), 8.090 (0.65). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.11 мин, m/z = 399 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 40-2

154	 <p><i>N</i><sup>7</sup>-[(2<i>R</i>)-1,4-диоксан-2-илметил]-<i>N</i><sup>2</sup>,<i>N</i><sup>2'</sup>,8'-триметилспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-<i>g</i>]индазол]-2',7'(5<i>H</i>)-дикарбоксимид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.919 (0.54), 0.940 (3.41), 0.945 (2.22), 0.962 (2.11), 0.968 (3.71), 0.989 (0.61), 2.526 (16.00), 2.905 (7.77), 3.146 (3.20), 3.177 (1.22), 3.188 (1.67), 3.196 (1.16), 3.212 (3.01), 3.216 (1.84), 3.227 (1.51), 3.241 (2.30), 3.258 (0.96), 3.277 (0.62), 3.418 (0.42), 3.424 (0.50), 3.445 (1.10), 3.452 (1.17), 3.472 (0.98), 3.479 (0.93), 3.514 (0.84), 3.519 (0.94), 3.542 (1.15), 3.548 (1.20), 3.569 (0.48), 3.575 (0.75), 3.610 (1.36), 3.615 (1.35), 3.623 (0.95), 3.638 (1.52), 3.690 (1.29), 3.696 (1.09), 3.719 (2.16), 3.745 (0.96), 7.830 (8.99), 8.136 (0.74), 8.150 (1.56), 8.166 (0.71). ЖХ-МС (Метод А); R <sub>t</sub> = 1.01 мин, <i>m/z</i> = 415 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 40-2
-----	---	--	-------------------------------

**Пример 155:**

бензил 3-фтор-3-[(8-метил-7-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат



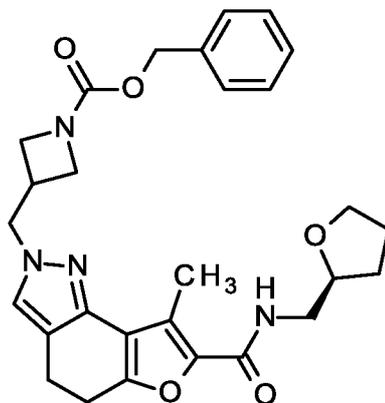
В соответствии с GP C (условия А) 8-метил-*N*-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-1*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксимид (Промежуточное соединение 43; 1.00 экв., 192 мг, 637 мкмоль) подвергали реакции с бензил 3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилатом (CAS № [1374658-54-4]; 1.50 экв., 229 мг, 956 мкмоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 250 мкл, 1.0 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 336 мг, 1.95 ммоль) в толуоле (6 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, гексан / EtOAc) указанного в заголовке соединения (219 мг, 64%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.53-1.60 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.81-2.91 (m, 4H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.91-4.05 (m, 3H), 4.30-4.37 (m, 2H), 4.62 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.30-7.38 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 8.00 (t, 1H).

5 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.20$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 523$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 156:**

**бензил 3-[(8-метил-7-{{(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил}карбамоил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат**



10

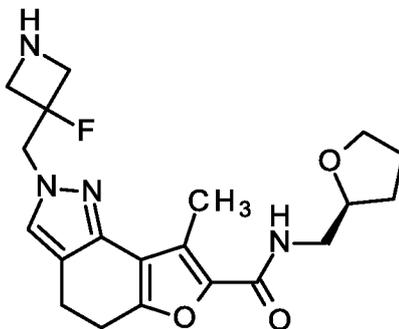
В соответствии с GP C (условия A) 8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид (Промежуточное соединение 43; 1.00 экв., 233 мг, 773 мкмоль) со стадии 1 подвергали реакции с бензил 3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилатом (CAS № [618446-42-7]; 15 1.50 экв., 208 мкл, 1.16 ммоль), три-*n*-бутилфосфином (CAS № [998-40-3]; 1.6 экв., 310 мкл, 1.2 ммоль) и TMAD (CAS № [10465-78-8]; 1.60 экв., 213 мг, 1.24 ммоль) в толуоле (15 мл) при к.т. в течение ночи с получением после колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , гексан/EtOAc) указанного в заголовке соединения (420 мг, чистота 80%, 86%).

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.53-1.61 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.81-2.90 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 3H), 3.91-3.97 (m, 3H), 4.29 (d, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.98 (t, 1H).

25 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.15$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 505$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 157:**

**2-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



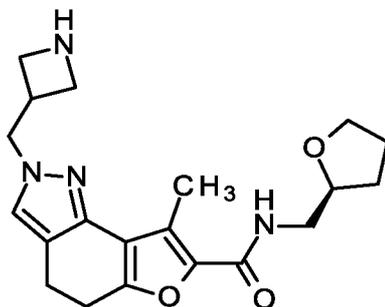
5           Перемешиваемый       раствор       бензил       3-фтор-3-[(8-метил-7-[(2S)-  
тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-2-  
ил)метил]азетидин-1-карбоксилата (Пример 155; 1.00 экв., 207 мг, 396 мкмоль) в  
этаноле (5 мл) 3 раза продували аргоном, обрабатывали палладием (10% на  
древесном угле; 10 мол.%, 4.2 мг, 3.9 мкмоль) и вакуумировали снова.  
10       Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали при  
комнатной температуре в течение ночи. Поскольку превращение не  
завершилось, смесь фильтровали через целит и остаток промывали этанолом и  
потом смесью этанола и дихлорметана (1:1). Фильтрат концентрировали при  
15       пониженном давлении и полученное вещество подвергали условиям  
гидрирования в соответствии с описанием выше и снова перемешивали в  
течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и остаток  
промывали этанолом и потом смесью этанола и дихлорметана (1:1). Фильтрат  
концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в  
заголовке сырого соединения (189 мг, чистота 78%, 99%). Небольшое  
20       количество сырого продукта (28 мг) подвергали препаративной ВЭЖХ с  
получением аналитически чистой фракции (5.8 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.53-1.61 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 3H),  
2.48 (s, 3H), 2.83-2.91 (m, 4H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.49-3.64 (m, 5H), 3.73-3.79 (m,  
1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.99 (t, 1H).

25           ЖХ-МС (Метод А):  $R_t = 0.89$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 389$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 158:**

**2-(азетидин-3-илметил)-8-метил-*N*-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2*H*-фуро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид**



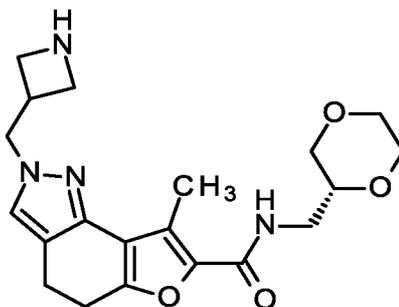
5 По аналогии с Примером 157 бензил 3-[(8-метил-7-{[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2*H*-фуро[2,3-*g*]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат (Пример 156; 1.00 экв., 350 мг, 694 мкмоль) гидрировали в присутствии палладия (10% на древесном угле; 10 мол.%, 7.4 мг, 7.0 мкмоль) и водного раствора хлористоводородной кислоты (1 н., 500 мкл) в  
10 этаноле (6 мл) при комнатной температуре с получением после колоночной хроматографии (Si-NH SiO<sub>2</sub>, ДХМ/MeOH) указанного в заголовке соединения (105 мг, 43%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.53-1.61 (m, 1H), 1.74-1.91 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.81-2.90 (m, 4H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 4H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.84 (t, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.97 (t, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 371 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 159:**

20 **2-(азетидин-3-илметил)-*N*-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид**



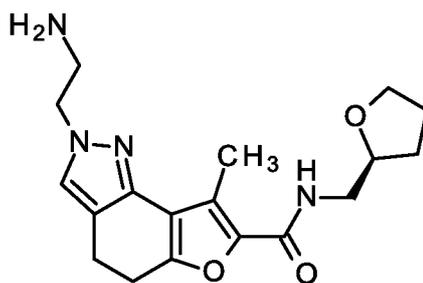
Смесь *трет*-бутил 3-[(7-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]карбамоил}-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилата (Пример 110; 1.0 экв., 27 мг, 56 мкмоль) в СРМЕ (2 мл) обрабатывали хлористоводородной кислотой (3 М в СРМЕ; CAS № [7647-01-0]; 10 экв., 180 мкл, 550 мкмоль) и перемешивали при к.т. в течение 18 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (3.7 мг, 17%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.46 (s, 3H), 2.81-2.89 (m, 4H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 5H), 3.41-3.57 (m, 4H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 3.82 (t, 1H), 4.24 (d, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 8.05 (t, 1H).

ЖХ-МС (Метод А): R<sub>t</sub> = 0.81 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 387 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 160:**

**2-(2-аминоэтил)-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид**



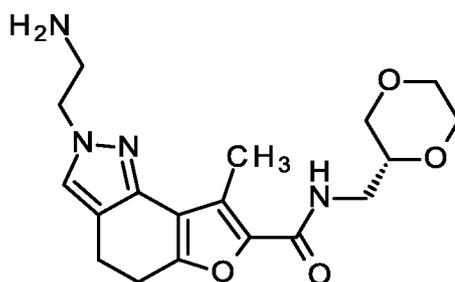
Смесь *трет*-бутил [2-(8-метил-7-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-2-ил)этил]карбамата (Пример 139; 1.00 экв., 118 мг, 265 мкмоль) в дихлорметане (1.5 мл) обрабатывали ТФУ (CAS № [76-05-1]; 10 экв., 200 мкл, 2.7 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (два раза), объединенные органические фазы фильтровали с использованием гидрофобного фильтра и концентрировали при пониженном давлении. Полученную ТФУ соль вносили в дихлорметан и обрабатывали 10% водным раствором гидроксида аммония при к.т. при перемешивании. Фазы разделяли, и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке сырого соединения (52 мг, 51%) в виде свободного основания.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.53-1.61 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 6H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.97 (t, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.82$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 345$   
5 [M+H] $^+$ .

**Пример 161:**

**2-(2-аминоэтил)-*N*-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид**



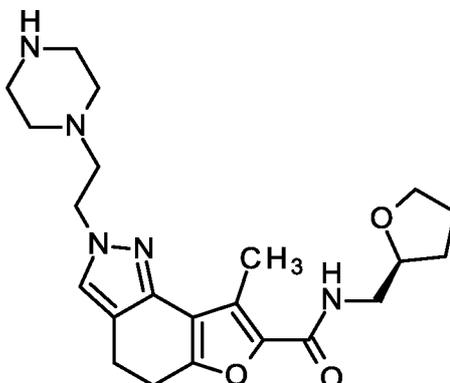
10 По аналогии с Примером 160 *трет*-бутил [2-(7-{\{[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]карбамоил}-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-2-ил)этил]карбамат (Пример 140; 1.0 экв., 64 мг, 139 мкмоль) подвергали реакции с ТФУ (CAS № [76-05-1]; 10 экв., 110 мкл, 1.4 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при к.т. в течение ночи с получением, после обработки реакционной смеси,  
15 указанного в заголовке сырого соединения (21 мг, 38%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.47 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 3H), 3.44 (dt, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 7.49 (s, 1H), 8.05 (t, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 0.75$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 361$   
20 [M+H] $^+$ .

**Пример 162:**

**8-метил-2-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



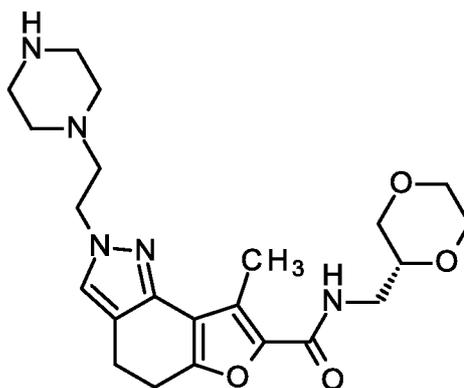
5 По аналогии с Примером 160 *tert*-бутил 4-[2-(8-метил-7-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-2-ил)этил]пиперазин-1-карбоксилат (Пример 141; 1.00 экв., 215 мг, 419 мкмоль) подвергали реакции с ТФУ (CAS № [76-05-1]; 10 экв., 320 мкл, 4.2 ммоль) в дихлорметане (2.5 мл) при к.т. в течение ночи с получением, после обработки  
10 реакционной смеси, указанного в заголовке сырого соединения (82 мг, 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.53-1.61 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 3H), 2.35 (br. s., 4H), 2.47 (s, 3H), 2.60-2.69 (m, 6H), 2.81-2.90 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.97 (t, 1H).

15 СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.86 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 414 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 163:**

**N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



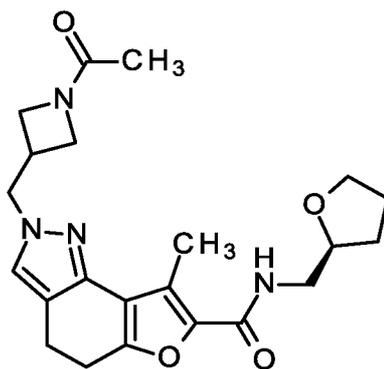
По аналогии с Примером 160 *трет*-бутил 4-[2-(7-{{(2R)-1,4-диоксан-2-илметил}карбамоил}-8-метил-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-2-ил)этил]пиперазин-1-карбоксилат (Пример 142; 1.00 экв., 151 мг, 285 мкмоль) подвергали реакции с ТФУ (CAS № [76-05-1]; 10 экв., 220 мкл, 2.9 ммоль) в дихлорметане (1.5 мл) при к.т. в течение ночи с получением, после обработки реакционной смеси, указанного в заголовке сырого соединения (30 мг, 21%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.35 (br. s., 4H), 2.47 (s, 3H), 2.62-2.69 (m, 6H), 2.81-2.91 (m, 4H), 3.16-3.26 (m, 3H), 3.45 (dt, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.05 (t, 1H).

СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.76 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 430 [M+H]<sup>+</sup>.

#### **Пример 164:**

**2-[(1-ацетилазетидин-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксаимид**

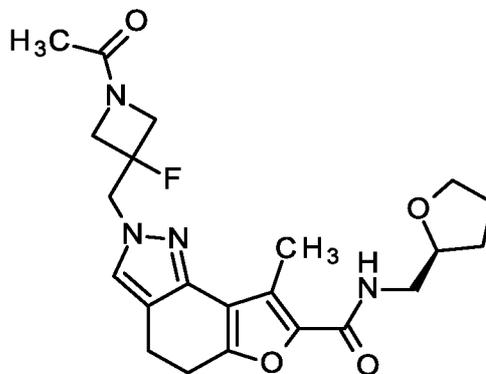


Раствор 2-(азетидин-3-илметил)-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2*H*-фууро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксаида (Пример 158; 1.00 экв., 60.0 мг, 162 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывали ацетилхлоридом (CAS № [75-36-5]; 1.0 экв., 12 мкл, 160 мкмоль) и триэтиламино (1.5 экв., 34 мкл, 240 мкмоль) и перемешивали при к.т. в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с использованием гидрофобного фильтра, концентрировали при пониженном давлении и полученное вещество подвергали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (1.6 мг, 2%).

ЖХ-МС (Метод А): R<sub>t</sub> = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 165:**

**2-[(1-ацетил-3-фторазетидин-3-ил)метил]-8-метил-*N*-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид**



5

Раствор 2-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]-8-метил-*N*-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*]индазол-7-карбоксамид (Пример 157; 1.00 экв., 53.0 мг, 136 мкмоль) в ДМФА (1.5 мл) обрабатывали ацетилхлоридом (CAS № [75-36-5]; 1.0 экв., 10 мкл, 140 мкмоль) и триэтиламино (1.5 экв., 29 мкл, 200 мкмоль) и перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с использованием гидрофобного фильтра, концентрировали при пониженном давлении и полученное вещество подвергали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 22%).

15

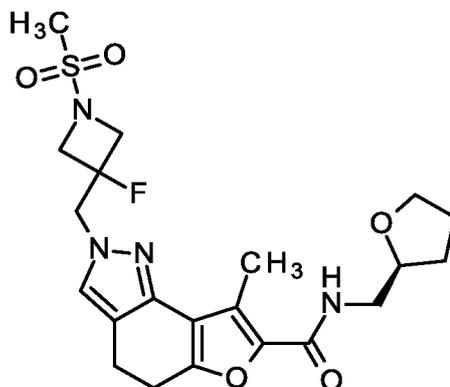
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.53-1.61 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.82-3.98 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 2H), 4.41-4.50 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.00 (t, 1H).

20

ЖХ-МС (Метод А): R<sub>t</sub> = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 431 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 166:**

**2-{{3-фтор-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил}метил}-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



5

Раствор 2-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид (Пример 157; 1.00 экв., 53.0 мг, 136 мкмоль) в ДМФА (1.5 мл) обрабатывали метансульфонилхлоридом (CAS № [124-63-0]; 1.0 экв., 11 мкл, 140 мкмоль) и триэтиламин (1.5 экв., 29 мкл, 200 мкмоль) и перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с использованием гидрофобного фильтра, концентрировали при пониженном давлении и полученное вещество подвергали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 18%).

15

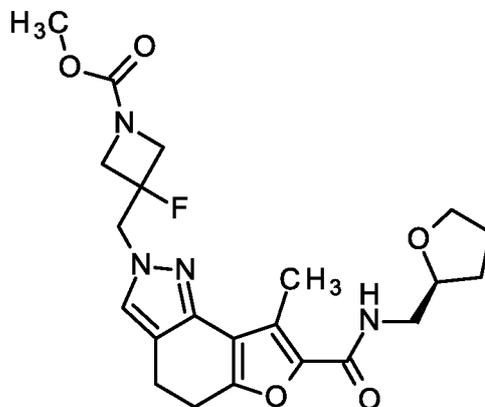
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [м.д.]: 1.53-1.61 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 2H), 4.19-4.26 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.00 (t, 1H).

20

ЖХ-МС (Метод А):  $R_t = 0.98$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 467$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 167:**

**метил 3-фтор-3-[(8-метил-7-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат**



5

Раствор 2-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид (Пример 157; 1.00 экв., 53.0 мг, 136 мкмоль) в ДМФА (1.5 мл) обрабатывали метилхлорформиатом (CAS № [79-22-1]; 1.0 экв., 11 мкл, 140 мкмоль) и триэтиламино (1.5 экв., 29 мкл, 200 мкмоль) и перемешивали при к.т. в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы фильтровали с использованием гидрофобного фильтра, концентрировали при пониженном давлении и полученное вещество подвергали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9.5 мг, 15%).

15

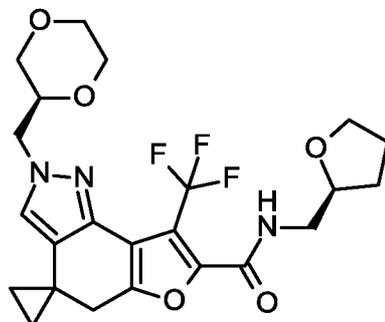
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [м.д.]: 1.53-1.61 (m, 1H), 1.76-1.91 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 3H), 4.26-4.33 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.00 (t, 1H).

20

ЖХ-МС (Метод А):  $R_t = 1.01$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 447$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 168:**

**2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид**



5

В соответствии с GP G (условия А) 2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоновую кислоту (Промежуточное соединение 50; 1.0 экв., 45 мг, 110 мкмоль) подвергали реакции с 1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метанамин

10 (CAS № [7175-81-7]; 1.5 экв., 17 мкл, 170 мкмоль), НАТУ (CAS № [148893-10-1]; 1.5 экв., 64 мг, 170 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (CAS № [7087-68-5]; 3.0 экв., 59 мкл, 340 мкмоль) в ДМФА (1.5 мл) при к.т. в течение 5 дней с получением после препаративной ВЭЖХ указанного в заголовке соединения (26 мг, 45%).

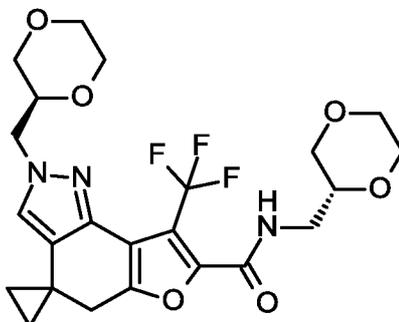
15  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.80-0.91 (m, 4H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 3H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 3H), 3.43 (dt, 1H), 3.53 (dt, 1H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.71-3.83 (m, 4H), 3.83-3.98 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 8.72 (t, 1H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: -55.15 (s, 3F).

20 СВЭЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.09$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 482$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 169:**

***N*-{[(2*R*)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2'-{[(2*S*)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоксамид**



5

В соответствии с GP G (условия А) 2'-{[(2*S*)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-*g*]индазол]-7'-карбоновую кислоту (Промежуточное соединение 50; 1.0 экв., 45 мг, 110 мкмоль) подвергали реакции с гидрохлоридом 1-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-ил]метанамина (1:1) (CAS № [1523541-84-5]; 1.2 экв., 21 мг, 140 мкмоль), НАТУ (CAS № [148893-10-1]; 1.5 экв., 64 мг, 170 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламином (CAS № [7087-68-5]; 3.0 экв., 59 мкл, 340 мкмоль) в ДМФА (1.5 мл) при к.т. в течение 5 дней с получением после препаративной ВЭЖХ указанного в заголовке соединения (29 мг, 50%).

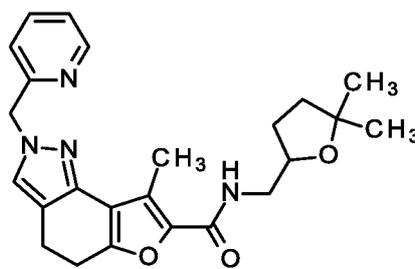
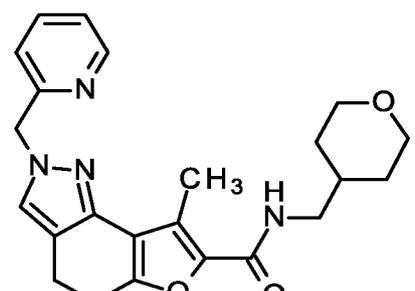
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.80-0.92 (m, 4H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.19-3.30 (m, 4H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 3H), 3.70-3.75 (m, 4H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 8.76 (t, 1H).

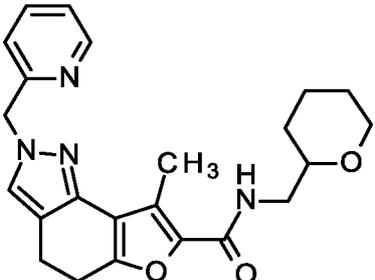
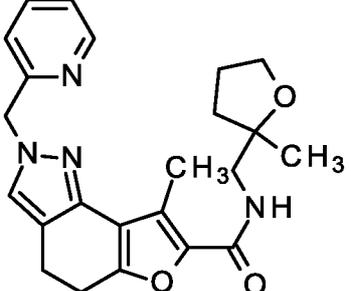
<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ [м.д.]: -54.99 (s, 3F).

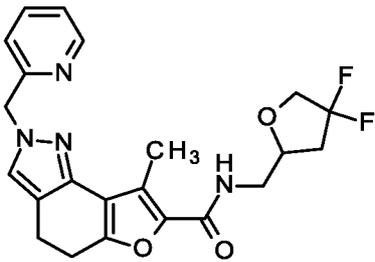
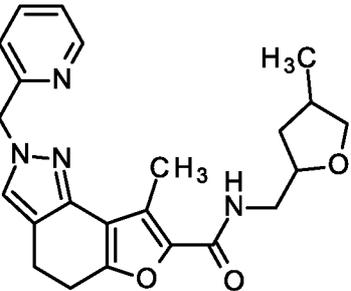
СВЭЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.00 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 498 [M+H]<sup>+</sup>.

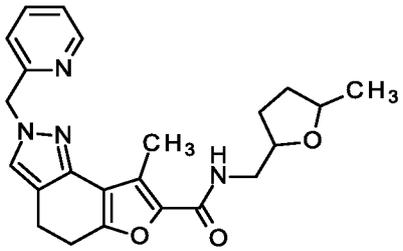
20

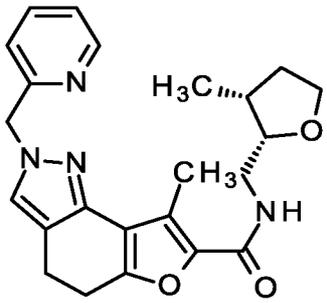
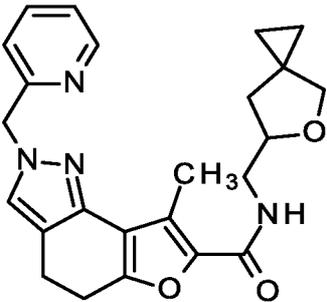
Таблица 4: Следующие Примеры (170 - 211) получали по аналогии с Примером 3, исходя из приведенных промежуточных соединений и коммерчески доступных аминов (или их солей), применяя указанную общую методику.

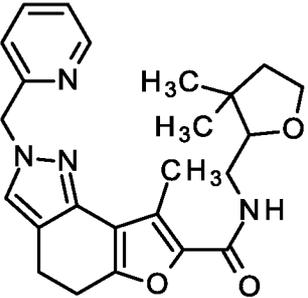
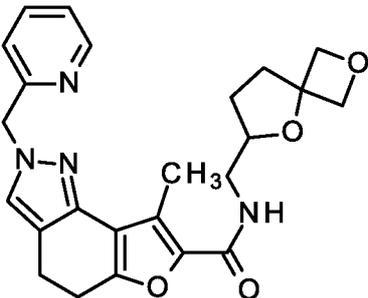
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC	Аналитические данные	Способы получения или разделения
170	 <p>N-[(2±)-5,5-диметилоксолан-2-ил]метил-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.863 (0.47), 0.881 (1.20), 0.899 (0.59), 1.139 (12.49), 1.151 (1.29), 1.200 (12.39), 1.219 (1.24), 1.234 (0.41), 1.649 (0.56), 1.657 (0.70), 1.673 (2.40), 1.679 (3.40), 1.683 (3.55), 1.702 (0.89), 1.718 (0.43), 1.723 (0.43), 1.937 (0.42), 1.951 (0.74), 1.961 (0.46), 1.973 (0.63), 2.338 (0.85), 2.442 (16.00), 2.520 (8.44), 2.525 (5.93), 2.680 (0.80), 2.743 (1.44), 2.885 (2.85), 2.892 (8.97), 2.899 (3.06), 3.205 (0.93), 3.215 (1.01), 3.221 (1.75), 3.229 (1.73), 3.236 (1.04), 3.244 (0.99), 4.009 (0.74), 4.024 (0.98), 4.039 (0.59), 5.384 (6.36), 5.807 (0.54), 7.060 (1.75), 7.080 (1.82), 7.291 (0.87), 7.294 (0.91), 7.303 (0.91), 7.306 (0.98), 7.312 (1.24), 7.322 (1.05), 7.325 (0.96), 7.335 (0.46), 7.635 (5.02), 7.752 (1.05), 7.757 (1.10), 7.761 (0.45), 7.771 (1.83), 7.776 (1.88), 7.790 (1.00), 7.795 (0.98), 7.903 (0.67), 7.918 (1.40), 7.933 (0.66), 8.529 (1.11), 8.531 (1.31), 8.534 (1.31), 8.536 (1.27), 8.541 (1.25), 8.543 (1.41), 8.546 (1.28), 8.548 (1.22), 8.637 (0.60). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 421 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2  ГР Н Условия В  2 мг, выход 1%, чистота 95% Рацемат
171	 <p>8-метил-N-[(оксан-4-ил)метил]-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.003 (8.00), 1.111 (0.46), 1.130 (0.97), 1.141 (1.10), 1.162 (1.17), 1.173 (1.06), 1.192 (0.53), 1.203 (0.47), 1.531 (1.51), 1.564 (1.25), 1.729 (0.40), 1.739 (0.44), 1.749 (0.51), 1.758 (0.61), 1.767 (0.46), 2.306 (0.69), 2.404 (0.71), 2.438 (16.00), 2.522 (2.75), 2.673 (0.72), 2.880 (4.00), 2.888 (9.86), 2.895 (3.71), 3.063 (1.85), 3.079 (2.92), 3.096 (1.69), 3.207 (1.10), 3.211 (1.25), 3.236 (2.26), 3.240 (2.27), 3.265 (1.38), 3.808 (1.45), 3.815 (1.43), 3.837 (1.34), 3.843 (1.25), 5.380 (7.22), 7.056 (1.87), 7.076 (1.96), 7.289 (0.99), 7.291 (1.00), 7.303 (1.12), 7.308 (1.16), 7.320 (1.09), 7.629 (5.18), 7.749 (1.12), 7.754 (1.09), 7.769 (1.84), 7.773 (1.82), 7.788 (0.95), 7.792 (0.91), 8.116 (0.75), 8.132 (1.55), 8.146 (0.72), 8.529 (1.52), 8.531 (1.54), 8.541 (1.48), 8.543 (1.44). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.98 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 405 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 2  ГР Н Условия В  30 мг, выход 22%, чистота 95%

<p>172</p>  <p>8-метил-N-{{(2±)-оксан-2-ил}метил}-2-[[пиридин-2-ил]метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.932 (1.90), 0.948 (1.85), 1.103 (0.28), 1.108 (0.28), 1.132 (0.49), 1.144 (0.36), 1.149 (0.33), 1.408 (0.86), 1.410 (0.86), 1.415 (0.89), 1.425 (1.27), 1.536 (0.48), 1.539 (0.43), 1.565 (0.39), 1.568 (0.41), 1.741 (0.48), 1.745 (0.45), 1.747 (0.47), 1.750 (0.51), 1.754 (0.51), 1.765 (0.37), 2.331 (4.37), 2.404 (8.20), 2.522 (16.00), 2.669 (5.89), 2.673 (4.34), 2.788 (0.39), 2.798 (0.51), 2.807 (1.40), 2.824 (1.28), 2.852 (1.35), 2.870 (1.47), 2.877 (0.46), 2.879 (0.52), 3.155 (0.63), 3.165 (0.72), 3.171 (1.07), 3.179 (1.09), 3.187 (0.81), 3.193 (0.74), 3.828 (0.46), 3.834 (0.54), 3.855 (0.45), 3.864 (0.44), 5.619 (3.04), 6.806 (0.98), 6.825 (0.97), 7.261 (0.53), 7.275 (0.60), 7.280 (0.57), 7.293 (0.58), 7.422 (3.27), 7.710 (0.57), 7.715 (0.55), 7.730 (0.95), 7.735 (0.91), 7.749 (0.47), 7.754 (0.50), 8.035 (0.83), 8.520 (0.80), 8.522 (0.82), 8.524 (0.78), 8.532 (0.87), 8.534 (0.82), 8.545 (0.87).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 407 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2</p> <p>ГР Н</p> <p>Условия В</p> <p>1.3 мг, выход 1%, чистота 95%</p> <p>Рацемат</p>
<p>173</p>  <p>8-метил-N-{{(2±)-2-метилоксолан-2-ил}метил}-2-[[пиридин-2-ил]метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.934 (0.66), 0.951 (0.67), 1.100 (0.73), 1.119 (13.39), 1.518 (0.61), 1.529 (0.76), 1.536 (0.81), 1.549 (0.63), 1.829 (0.41), 1.845 (1.15), 1.855 (2.27), 1.862 (2.14), 1.868 (2.50), 1.875 (1.78), 1.884 (1.17), 2.334 (1.63), 2.338 (0.73), 2.412 (0.72), 2.448 (16.00), 2.520 (7.88), 2.525 (5.08), 2.676 (1.67), 2.680 (0.74), 2.866 (0.46), 2.885 (2.62), 2.895 (4.63), 2.899 (4.89), 2.910 (3.13), 3.233 (1.92), 3.240 (1.80), 3.248 (1.77), 3.256 (1.85), 3.722 (1.55), 3.738 (2.82), 3.754 (1.43), 5.385 (6.60), 7.057 (1.74), 7.077 (1.81), 7.294 (0.91), 7.306 (0.99), 7.310 (1.02), 7.322 (0.95), 7.325 (0.92), 7.636 (4.92), 7.689 (0.67), 7.705 (1.40), 7.721 (0.68), 7.752 (1.04), 7.757 (1.08), 7.771 (1.79), 7.776 (1.80), 7.790 (0.92), 7.795 (0.89), 8.530 (1.14), 8.532 (1.34), 8.534 (1.36), 8.537 (1.20), 8.542 (1.12), 8.544 (1.30), 8.546 (1.23), 8.549 (1.10).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.08 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 405 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2</p> <p>ГР Н</p> <p>Условия В</p> <p>29 мг, выход 21%, чистота 95%</p> <p>Рацемат</p>

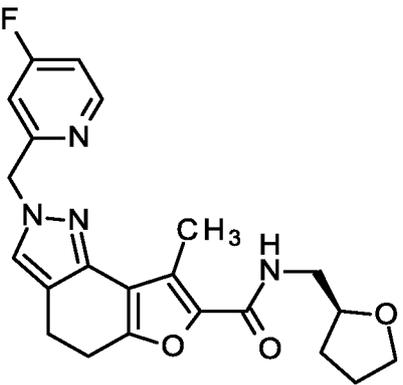
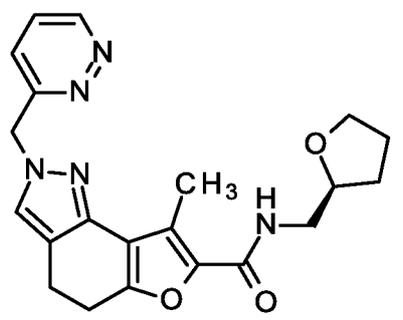
174	 <p>N-[(2±)-4,4-дифтороксолан-2-ил]метил-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.882 (0.64), 2.334 (1.13), 2.338 (0.49), 2.447 (16.00), 2.520 (5.45), 2.525 (3.48), 2.539 (0.61), 2.680 (0.50), 2.888 (2.67), 2.896 (7.77), 2.905 (3.08), 3.357 (1.39), 3.371 (0.67), 3.406 (0.52), 3.422 (0.98), 3.438 (0.73), 3.456 (0.52), 3.792 (0.46), 3.819 (0.63), 3.823 (0.60), 3.831 (0.46), 3.850 (0.62), 3.857 (0.63), 3.889 (0.52), 4.009 (0.44), 4.038 (1.15), 4.067 (1.03), 4.253 (0.64), 4.270 (0.94), 4.287 (0.58), 5.385 (6.33), 7.063 (1.70), 7.083 (1.77), 7.292 (0.89), 7.294 (0.88), 7.304 (0.92), 7.306 (0.95), 7.311 (1.01), 7.313 (0.93), 7.323 (0.99), 7.325 (0.91), 7.638 (4.94), 7.753 (1.09), 7.757 (1.10), 7.772 (1.78), 7.776 (1.72), 7.791 (0.93), 7.796 (0.92), 8.166 (0.65), 8.181 (1.39), 8.196 (0.65), 8.530 (1.14), 8.532 (1.28), 8.534 (1.32), 8.536 (1.17), 8.542 (1.21), 8.544 (1.30), 8.546 (1.25), 8.548 (1.08). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 429 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2 ГР Н Условия В 33 мг, выход 23%, чистота 95% Рацемат
175	 <p>8-метил-N-[(4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]-2-(2-пиридилметил)-4,5-дигидрофуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.956 (1.90), 0.972 (2.18), 0.979 (6.50), 0.996 (6.72), 1.116 (0.43), 1.138 (0.80), 1.147 (0.50), 1.160 (0.48), 1.169 (0.83), 1.190 (0.47), 1.460 (0.11), 1.478 (0.18), 1.491 (0.14), 1.496 (0.13), 1.509 (0.22), 1.527 (0.14), 1.775 (0.12), 1.789 (0.12), 1.794 (0.14), 1.808 (0.16), 1.819 (0.11), 1.825 (0.12), 1.839 (0.12), 2.062 (0.35), 2.080 (0.57), 2.097 (0.55), 2.111 (0.57), 2.127 (0.45), 2.204 (0.32), 2.224 (0.48), 2.242 (0.47), 2.262 (0.33), 2.332 (0.68), 2.439 (16.00), 2.518 (3.03), 2.523 (2.10), 2.594 (0.19), 2.673 (0.68), 2.740 (0.21), 2.882 (2.93), 2.889 (8.94), 2.896 (3.14), 3.138 (0.27), 3.159 (0.35), 3.177 (0.30), 3.195 (0.35), 3.211 (0.67), 3.222 (1.25), 3.242 (2.27), 3.262 (2.15), 3.276 (1.85), 3.294 (1.09), 3.750 (1.04), 3.769 (1.44), 3.788 (0.97), 3.863 (0.28), 3.880 (0.32), 3.900 (0.25), 3.934 (0.22), 3.950 (0.65), 3.965 (0.67), 3.971 (0.67), 3.981 (0.29), 3.986 (0.57), 4.002 (0.19), 4.026 (0.16), 4.041 (0.18), 4.045 (0.17), 4.059 (0.14), 5.382 (6.26), 7.058 (1.60), 7.078 (1.66), 7.289 (0.87), 7.291 (0.84), 7.300 (0.89), 7.303 (0.93), 7.307 (1.01), 7.310 (0.95), 7.319 (0.99), 7.632 (5.02), 7.749 (1.08), 7.754 (1.05), 7.769 (1.71), 7.773 (1.77), 7.788 (0.95), 7.792 (0.94), 7.957 (0.66), 7.972 (1.39), 7.986 (0.64), 8.527 (1.10), 8.529 (1.29), 8.532 (1.29), 8.534 (1.15), 8.539 (1.14), 8.541 (1.29), 8.544 (1.22), 8.546 (1.05). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 407 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2 ГР Н Условия В 29 мг, выход 21%, чистота 95% Смесь четырех изомеров

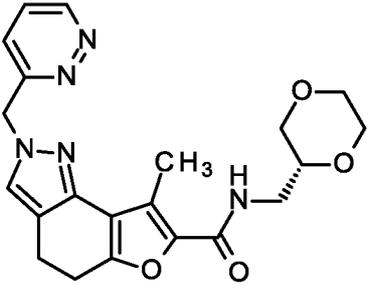
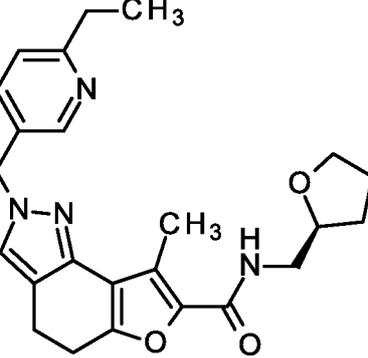
176	 <p>8-метил-N-[(2±,5±)-5-метилоксолан-2-ил]метил}-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.104 (1.59), 1.120 (1.62), 1.153 (7.15), 1.168 (7.28), 1.351 (0.48), 1.370 (0.60), 1.389 (0.45), 1.399 (0.45), 1.417 (0.26), 1.565 (0.11), 1.576 (0.09), 1.582 (0.12), 1.597 (0.14), 1.606 (0.26), 1.618 (0.33), 1.621 (0.29), 1.634 (0.46), 1.640 (0.31), 1.649 (0.48), 1.652 (0.41), 1.659 (0.40), 1.663 (0.41), 1.668 (0.27), 1.675 (0.33), 1.821 (0.24), 1.840 (0.50), 1.861 (0.76), 1.873 (0.44), 1.878 (0.49), 1.890 (0.71), 1.896 (0.84), 1.904 (0.63), 1.911 (0.57), 1.913 (0.56), 1.925 (0.50), 1.928 (0.48), 1.932 (0.38), 1.933 (0.36), 1.939 (0.39), 1.946 (0.34), 1.949 (0.30), 1.961 (0.28), 1.968 (0.16), 1.974 (0.14), 1.981 (0.15), 1.986 (0.12), 1.990 (0.13), 1.996 (0.11), 2.000 (0.07), 2.004 (0.11), 2.010 (0.08), 2.014 (0.07), 2.025 (0.07), 2.443 (16.00), 2.520 (2.07), 2.525 (1.40), 2.885 (2.97), 2.892 (8.72), 2.899 (3.06), 3.206 (0.35), 3.226 (1.49), 3.241 (2.87), 3.256 (1.54), 3.847 (0.53), 3.862 (0.86), 3.877 (0.65), 3.882 (0.65), 3.897 (0.51), 3.905 (0.74), 3.920 (0.95), 3.937 (0.68), 3.952 (0.19), 4.007 (0.11), 4.023 (0.19), 4.027 (0.12), 4.038 (0.15), 4.042 (0.17), 4.056 (0.14), 4.061 (0.19), 4.077 (0.25), 4.093 (0.16), 5.384 (6.63), 7.061 (1.79), 7.080 (1.86), 7.290 (0.91), 7.293 (0.88), 7.302 (0.94), 7.306 (0.97), 7.309 (1.06), 7.321 (1.02), 7.635 (5.13), 7.752 (1.10), 7.756 (1.07), 7.771 (1.77), 7.776 (1.81), 7.790 (0.95), 7.795 (0.94), 7.944 (0.59), 7.959 (1.29), 7.974 (0.67), 8.529 (1.17), 8.531 (1.34), 8.534 (1.34), 8.536 (1.18), 8.541 (1.19), 8.543 (1.33), 8.546 (1.25), 8.548 (1.08). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 407 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 2  ГР Н Условия В  39 мг, выход 28%, чистота 95% смесь <i>транс</i> - и <i>цис</i> -изомеров
-----	---	---	--

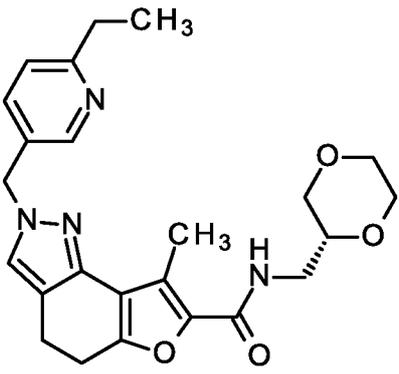
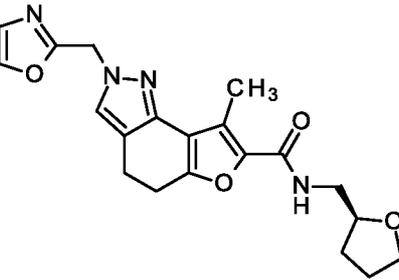
177	 <p>2,5-ангидро-1,3,4-тридеокси-3-метил-1-((8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбонил}амино)-D-трео-пентит (Рацемат)</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 0.928 (7.56), 0.946 (7.81), 0.957 (0.56), 1.509 (0.50), 1.513 (0.41), 1.523 (0.70), 1.527 (0.58), 1.538 (0.61), 1.543 (0.75), 1.553 (0.49), 1.557 (0.57), 2.011 (0.44), 2.016 (0.55), 2.026 (0.44), 2.029 (0.61), 2.035 (0.57), 2.041 (0.46), 2.044 (0.54), 2.050 (0.55), 2.060 (0.57), 2.065 (0.47), 2.235 (0.59), 2.253 (0.83), 2.270 (0.56), 2.334 (1.01), 2.338 (0.45), 2.441 (16.00), 2.520 (5.28), 2.525 (3.36), 2.676 (1.04), 2.680 (0.46), 2.742 (0.74), 2.883 (2.64), 2.892 (7.32), 2.901 (3.19), 3.133 (0.45), 3.140 (0.43), 3.153 (1.02), 3.166 (0.54), 3.173 (0.69), 3.187 (0.57), 3.298 (0.73), 3.313 (1.53), 3.359 (0.85), 3.583 (0.65), 3.598 (0.78), 3.603 (1.65), 3.619 (1.61), 3.624 (0.96), 3.640 (0.82), 3.792 (0.70), 3.808 (0.81), 3.813 (1.37), 3.827 (1.35), 3.832 (0.72), 3.847 (0.57), 3.862 (0.63), 3.874 (0.84), 3.883 (0.72), 3.890 (0.74), 3.897 (0.80), 3.910 (0.55), 5.384 (6.41), 7.061 (1.72), 7.081 (1.81), 7.290 (0.84), 7.294 (0.87), 7.302 (0.87), 7.306 (0.96), 7.309 (1.03), 7.312 (0.93), 7.321 (1.09), 7.325 (0.95), 7.634 (4.83), 7.752 (1.01), 7.757 (1.12), 7.771 (1.82), 7.776 (1.87), 7.790 (0.98), 7.795 (0.96), 7.822 (0.69), 7.837 (1.30), 7.851 (0.69), 8.529 (1.08), 8.531 (1.25), 8.534 (1.32), 8.536 (1.21), 8.541 (1.20), 8.543 (1.35), 8.546 (1.34), 8.548 (1.20). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.08$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 407$ [M+H] $^+$ .	Промежуточное соединение 2 ГР Н Условия В 15 мг, выход 11%, чистота 92% Рацемат
178	 <p>8-метил-N-{[(6±)-5-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил]метил}-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-<i>g</i>]индазол-7-карбоксамид (Рацемат)</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 0.496 (0.58), 0.512 (1.19), 0.528 (1.19), 0.569 (0.89), 0.581 (2.01), 0.585 (1.46), 0.598 (2.72), 0.603 (2.02), 0.614 (1.35), 0.626 (1.53), 0.642 (0.91), 0.934 (0.46), 0.951 (0.47), 1.647 (0.94), 1.663 (0.97), 1.678 (1.23), 1.693 (1.23), 1.856 (1.19), 1.873 (1.35), 1.886 (1.03), 1.903 (0.95), 2.334 (0.87), 2.338 (0.41), 2.442 (16.00), 2.520 (4.59), 2.525 (2.85), 2.676 (0.87), 2.884 (3.05), 2.892 (9.13), 2.899 (3.40), 3.295 (0.45), 3.313 (1.85), 3.370 (0.54), 3.530 (1.87), 3.550 (3.24), 3.600 (3.36), 3.619 (2.00), 4.137 (1.04), 4.152 (1.52), 4.168 (1.02), 5.384 (6.73), 7.062 (1.82), 7.082 (1.89), 7.291 (0.91), 7.294 (0.92), 7.303 (0.96), 7.306 (1.01), 7.310 (1.07), 7.313 (1.01), 7.322 (1.04), 7.325 (0.99), 7.635 (5.20), 7.752 (1.09), 7.757 (1.08), 7.772 (1.77), 7.776 (1.82), 7.791 (0.96), 7.795 (0.96), 8.007 (0.72), 8.022 (1.53), 8.037 (0.72), 8.529 (1.18), 8.532 (1.33), 8.534 (1.40), 8.536 (1.20), 8.541 (1.24), 8.544 (1.39), 8.547 (1.54). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.11$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 419$ [M+H] $^+$ .	Промежуточное соединение 2 ГР Н Условия В 17 мг, выход 12%, чистота 95% Рацемат

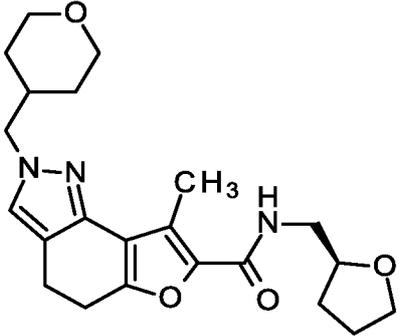
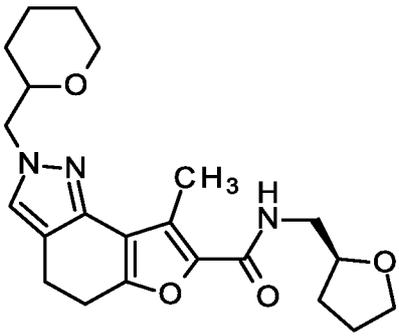
<p>179</p>  <p>N-[(2±)-3,3-диметилзоксолан-2-ил]метил-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.938 (12.06), 1.049 (15.08), 1.685 (1.21), 1.698 (1.82), 1.704 (1.34), 1.718 (2.53), 1.737 (0.96), 2.334 (0.93), 2.338 (0.44), 2.440 (16.00), 2.520 (4.74), 2.525 (3.05), 2.676 (0.95), 2.680 (0.43), 2.883 (3.17), 2.889 (9.94), 2.896 (3.43), 3.067 (0.45), 3.080 (0.53), 3.088 (0.51), 3.101 (0.97), 3.115 (0.54), 3.122 (0.71), 3.136 (0.60), 3.365 (0.97), 3.374 (0.63), 3.383 (0.67), 3.389 (0.54), 3.398 (0.60), 3.469 (1.35), 3.479 (1.35), 3.491 (1.36), 3.500 (1.05), 3.644 (0.54), 3.657 (0.59), 3.665 (1.50), 3.677 (1.38), 3.686 (1.00), 3.698 (0.79), 3.736 (0.82), 3.755 (2.23), 3.776 (1.82), 3.795 (0.55), 5.384 (6.57), 7.058 (1.78), 7.078 (1.86), 7.290 (0.89), 7.293 (0.89), 7.302 (0.93), 7.305 (0.96), 7.309 (1.04), 7.312 (0.99), 7.322 (1.02), 7.324 (0.97), 7.634 (5.14), 7.752 (1.10), 7.756 (1.16), 7.771 (1.84), 7.775 (1.82), 7.790 (0.92), 7.795 (0.93), 7.871 (0.72), 7.885 (1.42), 7.900 (0.69), 8.529 (1.15), 8.531 (1.31), 8.534 (1.35), 8.536 (1.21), 8.541 (1.19), 8.543 (1.31), 8.546 (1.28), 8.548 (1.11).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 421 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2</p> <p>ГР Н Условия В</p> <p>16 мг, выход 11%, чистота 95% Рацемат</p>
<p>180</p>  <p>N-[(6±)-2,5-диоксаспиро[3.4]октан-6-ил]метил-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.588 (0.60), 1.604 (0.66), 1.619 (0.76), 1.635 (0.74), 1.876 (0.45), 1.891 (0.71), 1.910 (0.76), 1.925 (0.47), 2.048 (0.48), 2.068 (0.87), 2.080 (0.83), 2.087 (0.42), 2.099 (1.51), 2.119 (0.60), 2.160 (0.66), 2.174 (0.73), 2.180 (0.75), 2.193 (0.76), 2.206 (0.46), 2.211 (0.42), 2.443 (16.00), 2.520 (4.04), 2.525 (2.63), 2.888 (2.71), 2.897 (7.12), 2.907 (3.17), 3.182 (0.85), 3.197 (1.78), 3.209 (1.77), 3.224 (0.92), 4.054 (0.92), 4.070 (1.44), 4.086 (0.90), 4.442 (1.82), 4.451 (1.78), 4.458 (2.20), 4.467 (2.25), 4.557 (2.34), 4.574 (1.87), 4.586 (2.22), 4.602 (1.73), 5.385 (6.39), 7.061 (1.75), 7.080 (1.84), 7.291 (0.94), 7.294 (0.92), 7.303 (0.98), 7.306 (1.00), 7.310 (1.08), 7.313 (1.01), 7.322 (1.07), 7.325 (1.00), 7.636 (5.14), 7.752 (1.12), 7.757 (1.16), 7.771 (1.87), 7.776 (1.84), 7.790 (0.95), 7.795 (0.96), 8.052 (0.69), 8.067 (1.48), 8.082 (0.66), 8.529 (1.17), 8.532 (1.28), 8.534 (1.38), 8.536 (1.16), 8.541 (1.24), 8.544 (1.32), 8.546 (1.32), 8.548 (1.25).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.95 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 435 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 2</p> <p>ГР Н Условия В</p> <p>16 мг, выход 11%, чистота 95% Рацемат</p>

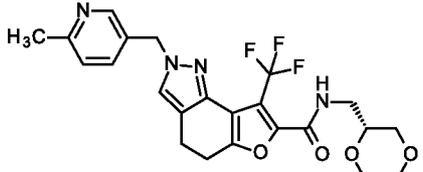
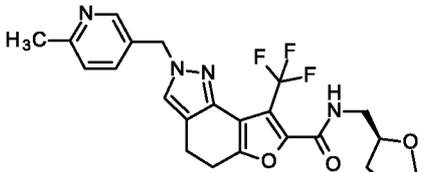


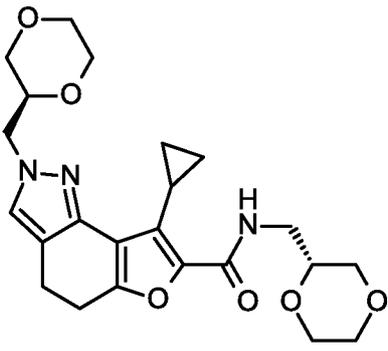
<p>183</p>  <p>2-[(5-фторпиридин-3-ил)метил]-8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: -0.003 (4.40), 1.546 (0.68), 1.562 (0.95), 1.570 (0.77), 1.579 (0.81), 1.588 (0.69), 1.608 (0.47), 1.777 (1.04), 1.793 (1.79), 1.810 (1.98), 1.827 (1.84), 1.839 (1.22), 1.855 (1.23), 1.870 (0.89), 1.888 (0.53), 2.455 (16.00), 2.761 (0.52), 2.865 (3.87), 2.877 (8.26), 2.888 (4.21), 2.905 (0.60), 3.214 (1.70), 3.225 (2.92), 3.229 (2.92), 3.240 (1.78), 3.245 (1.72), 3.263 (0.47), 3.579 (0.58), 3.597 (1.38), 3.616 (1.68), 3.634 (0.82), 3.729 (0.73), 3.746 (1.52), 3.764 (1.35), 3.782 (0.66), 3.924 (1.23), 3.939 (1.76), 3.955 (1.13), 5.387 (7.82), 7.584 (1.39), 7.608 (1.41), 7.667 (5.14), 7.971 (0.98), 7.986 (1.90), 8.001 (0.96), 8.385 (3.27), 8.518 (2.92), 8.525 (2.92). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 411 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 51</p> <p>ГР Н Условия В</p> <p>17 мг, выход 17%, чистота 95%</p>
<p>184</p>  <p>8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-2-[(пиридазин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.546 (0.48), 1.563 (0.67), 1.570 (0.51), 1.579 (0.57), 1.586 (0.42), 1.771 (0.53), 1.777 (0.69), 1.793 (1.21), 1.810 (1.35), 1.828 (1.31), 1.839 (0.74), 1.848 (0.60), 1.856 (0.81), 1.870 (0.57), 1.877 (0.42), 2.336 (0.54), 2.436 (16.00), 2.518 (6.44), 2.522 (4.06), 2.673 (1.20), 2.678 (0.52), 2.736 (0.86), 2.883 (2.85), 2.890 (8.89), 2.898 (3.23), 3.208 (1.06), 3.213 (1.04), 3.223 (2.00), 3.228 (1.92), 3.238 (1.08), 3.244 (1.12), 3.295 (0.58), 3.580 (0.42), 3.596 (0.89), 3.599 (0.90), 3.616 (1.22), 3.634 (0.68), 3.729 (0.59), 3.746 (1.11), 3.755 (0.70), 3.761 (0.93), 3.764 (0.92), 3.782 (0.62), 3.924 (0.94), 3.939 (1.45), 3.955 (0.88), 5.621 (6.71), 7.392 (1.68), 7.396 (1.67), 7.413 (1.92), 7.417 (1.91), 7.675 (2.04), 7.687 (2.25), 7.699 (5.23), 7.709 (1.88), 7.973 (0.67), 7.988 (1.41), 8.003 (0.65), 9.170 (1.63), 9.174 (1.77), 9.182 (1.73), 9.186 (1.57). ЖХ-МС (Метод 2): R<sub>t</sub> = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 394 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 52</p> <p>ГР Н Условия В</p> <p>6 мг, выход 27%, чистота 95%</p>

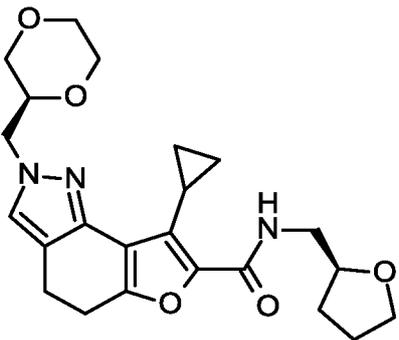
<p>185</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-2-[(пиридазин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.337 (0.61), 2.437 (16.00), 2.518 (7.61), 2.523 (5.02), 2.540 (0.46), 2.674 (1.42), 2.679 (0.65), 2.736 (1.15), 2.885 (2.78), 2.892 (8.58), 2.900 (3.23), 3.157 (0.60), 3.177 (1.73), 3.191 (1.44), 3.202 (1.56), 3.206 (2.13), 3.212 (0.89), 3.230 (1.91), 3.243 (0.95), 3.261 (0.64), 3.276 (0.42), 3.411 (0.44), 3.418 (0.52), 3.438 (1.05), 3.444 (1.12), 3.466 (0.97), 3.472 (0.89), 3.508 (0.80), 3.514 (0.90), 3.536 (1.13), 3.542 (1.12), 3.563 (0.50), 3.569 (0.74), 3.604 (1.68), 3.610 (1.42), 3.619 (0.68), 3.627 (1.28), 3.634 (1.34), 3.679 (1.20), 3.685 (0.99), 3.708 (2.00), 3.713 (1.83), 3.738 (0.87), 3.755 (1.40), 5.622 (6.81), 6.048 (0.45), 7.393 (1.75), 7.397 (1.68), 7.414 (1.96), 7.418 (1.99), 7.676 (2.22), 7.689 (2.20), 7.701 (5.40), 7.710 (2.05), 8.052 (0.72), 8.067 (1.48), 8.082 (0.68), 8.714 (0.43), 9.171 (1.62), 9.175 (1.68), 9.183 (1.65), 9.187 (1.62).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 2): R<sub>t</sub> = 0.79 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 410 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 52</p> <p>GR H Условия В</p> <p>5 мг, выход 19%, чистота 90%</p>
<p>186</p>  <p>2-[(6-этилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.156 (0.99), 1.169 (5.78), 1.175 (2.48), 1.189 (13.11), 1.194 (1.49), 1.208 (5.73), 1.232 (0.45), 1.548 (0.54), 1.563 (0.72), 1.571 (0.55), 1.579 (0.65), 1.593 (0.45), 1.771 (0.64), 1.777 (0.72), 1.792 (1.28), 1.810 (1.46), 1.827 (1.36), 1.838 (0.84), 1.843 (0.72), 1.848 (0.73), 1.856 (0.86), 1.863 (0.46), 1.870 (0.62), 1.877 (0.43), 1.888 (0.41), 2.458 (16.00), 2.479 (3.24), 2.518 (4.52), 2.523 (2.85), 2.682 (1.76), 2.701 (4.16), 2.720 (3.74), 2.739 (1.14), 2.765 (0.50), 2.848 (2.59), 2.858 (4.27), 2.864 (4.56), 2.874 (3.26), 2.893 (0.48), 3.208 (1.20), 3.214 (1.11), 3.223 (2.26), 3.229 (1.94), 3.238 (1.23), 3.244 (1.11), 3.579 (0.44), 3.595 (1.04), 3.599 (0.95), 3.616 (1.29), 3.634 (0.70), 3.729 (0.63), 3.743 (0.97), 3.746 (1.16), 3.761 (1.04), 3.764 (0.96), 3.782 (0.68), 3.923 (1.00), 3.939 (1.51), 3.955 (0.90), 5.278 (5.72), 5.543 (0.75), 6.540 (0.58), 7.227 (1.92), 7.247 (2.18), 7.419 (0.95), 7.568 (1.49), 7.573 (1.51), 7.587 (1.28), 7.594 (1.34), 7.614 (4.69), 7.962 (0.68), 7.977 (1.43), 7.991 (0.68), 8.422 (1.95), 8.426 (1.95).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 421 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 53</p> <p>GR H Условия А</p> <p>5 мг, выход 7%, чистота 90%</p>

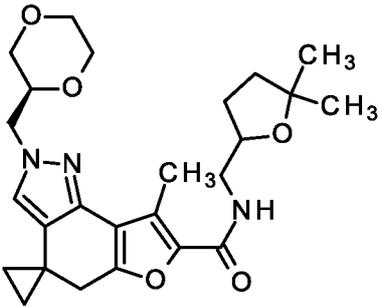
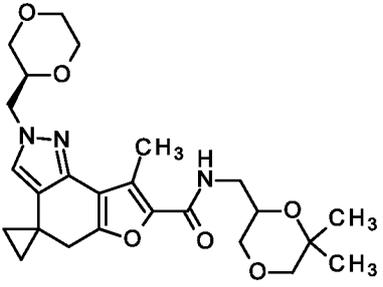
<p>187</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2-[(6-этилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.169 (5.44), 1.189 (12.04), 1.207 (5.70), 2.459 (16.00), 2.518 (2.66), 2.523 (1.64), 2.682 (1.33), 2.701 (3.79), 2.720 (3.63), 2.739 (1.15), 2.766 (1.23), 2.830 (0.40), 2.849 (2.51), 2.860 (4.19), 2.865 (4.46), 2.876 (3.20), 2.894 (0.44), 3.157 (0.59), 3.177 (1.77), 3.191 (1.48), 3.201 (1.63), 3.206 (2.17), 3.211 (0.95), 3.230 (1.97), 3.242 (1.01), 3.261 (0.69), 3.276 (0.48), 3.411 (0.45), 3.417 (0.54), 3.438 (1.10), 3.444 (1.17), 3.465 (1.00), 3.471 (0.92), 3.508 (0.82), 3.513 (0.90), 3.535 (1.12), 3.542 (1.14), 3.563 (0.51), 3.568 (0.73), 3.603 (1.73), 3.609 (1.42), 3.618 (0.71), 3.627 (1.33), 3.634 (1.38), 3.679 (1.22), 3.685 (1.03), 3.708 (2.10), 3.713 (1.83), 3.738 (0.90), 5.278 (5.81), 5.701 (0.41), 7.226 (1.97), 7.247 (2.32), 7.568 (1.50), 7.573 (1.53), 7.587 (1.36), 7.593 (1.37), 7.615 (4.84), 8.041 (0.71), 8.056 (1.49), 8.071 (0.69), 8.422 (2.05), 8.426 (2.05), 8.614 (0.49).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 437 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 53</p> <p>ГР Н Условия А</p> <p>18 мг, выход 24%, чистота 93%</p>
<p>188</p>  <p>8-метил-2-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.551 (0.48), 1.567 (0.67), 1.575 (0.50), 1.583 (0.57), 1.596 (0.42), 1.774 (0.57), 1.780 (0.74), 1.796 (1.25), 1.813 (1.41), 1.831 (1.33), 1.843 (0.74), 1.852 (0.59), 1.860 (0.81), 1.874 (0.56), 1.881 (0.41), 2.334 (0.58), 2.440 (16.00), 2.520 (2.54), 2.525 (1.65), 2.676 (0.60), 2.871 (2.64), 2.882 (6.22), 2.892 (3.20), 3.211 (1.06), 3.217 (1.06), 3.226 (1.98), 3.232 (1.85), 3.241 (1.08), 3.248 (1.09), 3.583 (0.46), 3.599 (0.94), 3.602 (0.94), 3.619 (1.26), 3.637 (0.70), 3.733 (0.63), 3.750 (1.13), 3.764 (0.92), 3.767 (0.94), 3.785 (0.63), 3.927 (0.98), 3.943 (1.48), 3.959 (0.89), 5.480 (8.37), 7.213 (4.35), 7.215 (4.44), 7.619 (4.83), 7.981 (0.68), 7.996 (1.43), 8.010 (0.66), 8.101 (4.67), 8.103 (4.95).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.95 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 383 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 54</p> <p>ГР Н Условия В</p> <p>9 мг, выход 9%, чистота 95%</p>

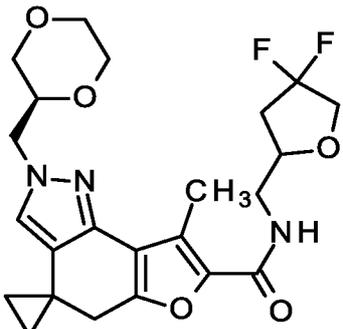
<p>189</p>  <p>8-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-N-([(2S)-оксолан-2-ил]метил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.209 (0.83), 1.218 (0.92), 1.239 (1.12), 1.250 (1.00), 1.269 (0.50), 1.280 (0.44), 1.404 (1.37), 1.432 (0.99), 1.553 (0.53), 1.570 (0.71), 1.577 (0.53), 1.586 (0.61), 1.593 (0.44), 1.777 (0.56), 1.783 (0.70), 1.799 (1.24), 1.816 (1.39), 1.834 (1.32), 1.845 (0.76), 1.854 (0.59), 1.862 (0.83), 1.877 (0.57), 1.884 (0.42), 2.006 (0.45), 2.015 (0.55), 2.025 (0.42), 2.471 (16.00), 2.520 (3.54), 2.525 (2.30), 2.613 (1.22), 2.827 (0.61), 2.845 (2.69), 2.857 (3.93), 2.865 (4.33), 2.877 (3.30), 2.895 (0.63), 3.220 (1.98), 3.230 (2.47), 3.234 (2.40), 3.246 (2.93), 3.250 (3.03), 3.276 (1.19), 3.585 (0.46), 3.602 (0.96), 3.605 (0.97), 3.622 (1.30), 3.639 (0.71), 3.735 (0.66), 3.752 (1.18), 3.767 (1.00), 3.770 (1.03), 3.778 (0.53), 3.788 (0.74), 3.805 (1.37), 3.811 (1.31), 3.833 (1.24), 3.840 (1.14), 3.933 (3.58), 3.951 (3.37), 3.962 (1.06), 7.481 (4.63), 7.956 (0.72), 7.971 (1.48), 7.986 (0.69).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 400 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 55</p> <p>ГР Н Условия В</p> <p>16 мг, выход 8%, чистота 95%</p>
<p>190</p>  <p>8-метил-2-([(2±)-оксан-2-ил]метил)-N-([(2S)-оксолан-2-ил]метил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.861 (1.11), 0.878 (3.04), 0.896 (1.48), 1.164 (0.48), 1.194 (0.61), 1.223 (0.40), 1.340 (0.51), 1.358 (0.66), 1.373 (0.68), 1.396 (0.70), 1.448 (2.19), 1.552 (1.27), 1.569 (1.33), 1.584 (1.40), 1.613 (0.56), 1.760 (0.97), 1.781 (1.14), 1.797 (1.44), 1.814 (1.38), 1.832 (1.27), 1.845 (0.72), 1.861 (0.80), 1.876 (0.56), 1.893 (0.34), 2.467 (16.00), 2.518 (5.85), 2.522 (3.71), 2.607 (0.76), 2.824 (0.69), 2.842 (2.37), 2.855 (3.01), 2.862 (2.81), 2.877 (2.82), 2.895 (0.68), 3.212 (1.08), 3.218 (1.10), 3.228 (2.01), 3.233 (1.95), 3.243 (1.17), 3.249 (1.20), 3.267 (0.76), 3.295 (1.19), 3.603 (1.45), 3.620 (1.78), 3.637 (0.93), 3.733 (0.60), 3.751 (1.12), 3.768 (0.97), 3.786 (0.63), 3.827 (0.80), 3.854 (0.71), 3.913 (0.30), 3.929 (0.97), 3.944 (1.44), 3.960 (0.91), 4.021 (1.87), 4.029 (2.00), 4.039 (2.42), 4.064 (0.29), 7.426 (4.55), 7.595 (0.27), 7.621 (0.27), 7.960 (0.68), 7.975 (1.41), 7.990 (0.66).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 400 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 56</p> <p>ГР Н Условия В</p> <p>2 мг, выход 2%, чистота 90% Смесь двух изомеров</p>

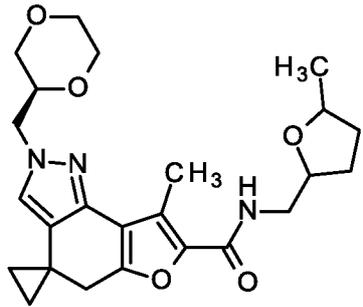
<p>191</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.932 (0.51), 0.948 (0.55), 2.429 (16.00), 2.518 (7.85), 2.523 (5.44), 2.835 (0.72), 2.839 (0.72), 2.858 (3.00), 2.876 (2.45), 2.922 (2.62), 2.938 (3.60), 2.945 (1.37), 2.957 (0.96), 2.963 (0.86), 3.193 (1.44), 3.198 (0.76), 3.217 (2.65), 3.221 (1.96), 3.232 (2.00), 3.245 (3.10), 3.259 (1.75), 3.275 (1.13), 3.294 (0.66), 3.309 (0.66), 3.420 (0.50), 3.426 (0.63), 3.447 (1.29), 3.454 (1.40), 3.474 (1.11), 3.481 (1.06), 3.521 (0.93), 3.526 (1.03), 3.549 (1.31), 3.556 (1.37), 3.576 (0.58), 3.582 (0.91), 3.616 (1.82), 3.640 (1.73), 3.691 (1.48), 3.697 (1.23), 3.720 (2.55), 3.749 (1.14), 3.754 (1.06), 5.281 (7.04), 7.214 (2.30), 7.234 (2.60), 7.547 (1.70), 7.552 (1.74), 7.566 (1.52), 7.573 (1.57), 7.649 (5.25), 8.396 (2.44), 8.401 (2.43), 8.728 (0.84), 8.743 (1.76), 8.758 (0.85).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.99 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 477 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 57</p> <p>GR H Условия В</p> <p>16 мг, выход 7%, чистота 98%</p>
<p>192</p>  <p>2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.535 (0.56), 1.555 (0.78), 1.564 (0.76), 1.572 (0.64), 1.584 (0.70), 1.601 (0.44), 1.790 (0.86), 1.806 (1.57), 1.824 (1.55), 1.842 (1.01), 1.857 (0.81), 1.874 (0.69), 1.885 (0.74), 1.902 (0.62), 1.918 (0.46), 2.429 (16.00), 2.518 (13.89), 2.523 (9.60), 2.839 (0.74), 2.858 (3.01), 2.876 (2.57), 2.917 (2.72), 2.934 (3.62), 2.953 (0.91), 2.959 (0.84), 3.249 (2.20), 3.264 (4.65), 3.280 (2.52), 3.594 (0.51), 3.613 (1.26), 3.630 (1.50), 3.648 (0.85), 3.737 (0.72), 3.754 (1.44), 3.770 (1.28), 3.790 (0.72), 3.930 (1.11), 3.946 (1.76), 3.961 (1.18), 5.281 (7.15), 7.214 (2.26), 7.233 (2.57), 7.545 (1.66), 7.551 (1.72), 7.565 (1.52), 7.571 (1.55), 7.647 (5.18), 8.396 (2.40), 8.400 (2.44), 8.692 (0.83), 8.707 (1.67), 8.722 (0.81).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 461 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 57</p> <p>GR H Условия В</p> <p>45 мг, выход 13%, чистота 98%</p>

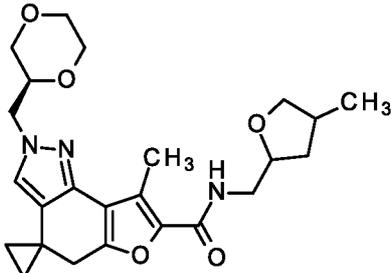
193	 <p>8-циклопропил-N-{{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.003 (16.00), 0.806 (3.14), 0.813 (2.95), 0.828 (3.05), 0.835 (3.13), 0.851 (0.71), 0.868 (1.15), 0.886 (0.64), 0.931 (1.47), 0.948 (1.45), 1.415 (3.34), 1.418 (3.33), 2.326 (1.49), 2.331 (1.11), 2.522 (4.92), 2.669 (1.55), 2.673 (1.13), 2.753 (0.81), 2.760 (0.97), 2.768 (1.35), 2.778 (4.10), 2.794 (4.01), 2.819 (4.26), 2.836 (4.71), 2.846 (1.31), 2.853 (1.08), 2.861 (0.85), 2.927 (0.47), 2.941 (1.08), 2.949 (1.05), 2.955 (0.81), 2.963 (1.80), 2.972 (0.79), 2.977 (1.00), 2.985 (0.93), 2.999 (0.41), 3.166 (0.41), 3.181 (0.90), 3.190 (1.91), 3.199 (1.47), 3.214 (4.46), 3.228 (2.33), 3.243 (4.64), 3.259 (1.74), 3.271 (2.53), 3.276 (3.01), 3.300 (3.01), 3.409 (1.06), 3.416 (1.30), 3.424 (1.14), 3.436 (2.07), 3.445 (2.80), 3.452 (2.18), 3.464 (1.78), 3.472 (2.34), 3.479 (1.64), 3.512 (1.46), 3.518 (2.54), 3.523 (1.62), 3.546 (3.58), 3.573 (1.81), 3.578 (1.42), 3.614 (4.02), 3.625 (2.04), 3.642 (3.89), 3.664 (0.66), 3.692 (2.17), 3.697 (1.90), 3.721 (7.04), 3.750 (4.23), 3.804 (0.62), 3.818 (1.19), 3.825 (1.24), 3.832 (1.05), 3.841 (1.16), 3.856 (0.63), 4.054 (5.97), 4.068 (4.47), 7.455 (6.84), 8.030 (1.22), 8.044 (2.54), 8.059 (1.20). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.01 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 444 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 58 ГР Н Условия В 55 мг, выход 28%, чистота 95%
-----	---	--	---

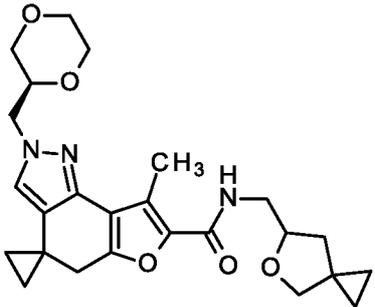
194	 <p>8-циклопропил-2-{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-N-{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.002 (2.66), 0.803 (6.72), 0.810 (6.04), 0.825 (6.25), 0.831 (6.66), 1.159 (1.11), 1.232 (1.20), 1.402 (4.19), 1.413 (6.47), 1.416 (6.44), 1.427 (3.97), 1.541 (0.57), 1.560 (1.75), 1.577 (2.38), 1.584 (1.86), 1.593 (2.04), 1.605 (1.63), 1.622 (1.22), 1.754 (0.45), 1.765 (1.04), 1.780 (1.90), 1.786 (2.37), 1.801 (4.17), 1.820 (4.59), 1.838 (3.91), 1.851 (2.58), 1.860 (1.99), 1.864 (2.24), 1.869 (2.63), 1.883 (1.90), 1.900 (1.16), 1.907 (1.09), 1.922 (0.66), 2.332 (2.52), 2.336 (1.17), 2.518 (13.16), 2.522 (8.36), 2.673 (2.57), 2.752 (1.54), 2.759 (1.80), 2.768 (2.40), 2.777 (8.36), 2.794 (7.96), 2.818 (8.78), 2.834 (10.77), 2.845 (2.53), 2.853 (2.23), 2.860 (1.78), 2.931 (1.01), 2.945 (2.11), 2.954 (2.18), 2.960 (1.43), 2.967 (3.99), 2.976 (1.42), 2.981 (1.97), 2.990 (1.92), 3.003 (0.83), 3.233 (5.95), 3.248 (15.21), 3.263 (6.65), 3.272 (5.11), 3.276 (4.80), 3.301 (5.13), 3.410 (1.29), 3.417 (1.58), 3.437 (3.31), 3.443 (3.59), 3.464 (2.96), 3.471 (2.79), 3.513 (2.43), 3.518 (2.77), 3.541 (3.48), 3.547 (3.51), 3.568 (1.53), 3.574 (2.18), 3.589 (1.58), 3.609 (4.71), 3.615 (4.21), 3.625 (4.74), 3.643 (5.12), 3.722 (7.08), 3.739 (2.63), 3.753 (7.60), 3.757 (8.27), 3.771 (3.43), 3.774 (3.49), 3.792 (2.16), 3.804 (0.99), 3.810 (0.98), 3.819 (2.00), 3.826 (2.23), 3.834 (1.76), 3.843 (2.10), 3.857 (1.16), 3.863 (0.96), 3.923 (0.99), 3.939 (3.30), 3.955 (5.09), 3.970 (3.12), 3.986 (0.70), 4.054 (12.99), 4.069 (8.94), 7.454 (16.00), 7.944 (2.42), 7.958 (5.13), 7.974 (2.37). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 428 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 58 ГР Н Условия В 28 мг, выход 14%, чистота 95%
-----	---	---	--

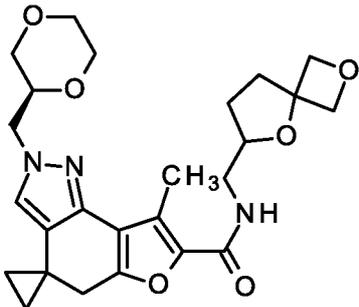
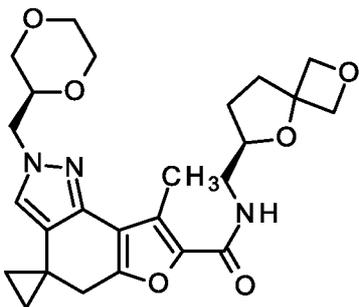
<p>195</p>  <p>N-[(2±)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метил-2'--[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 0.784 (1.57), 0.803 (2.31), 0.824 (0.73), 0.850 (0.87), 0.860 (1.05), 0.870 (3.84), 0.932 (0.50), 0.948 (0.48), 1.137 (16.00), 1.154 (0.77), 1.198 (15.96), 1.221 (0.66), 1.230 (0.63), 1.650 (0.76), 1.658 (0.92), 1.673 (3.49), 1.679 (4.04), 1.683 (5.02), 1.697 (0.84), 1.701 (1.08), 1.716 (0.54), 1.722 (0.55), 1.939 (0.51), 1.956 (0.96), 1.975 (0.90), 1.988 (0.42), 2.336 (1.10), 2.446 (0.70), 2.518 (10.73), 2.523 (7.19), 2.678 (0.94), 2.786 (0.50), 2.829 (3.70), 2.841 (3.66), 2.885 (0.53), 3.217 (2.42), 3.227 (2.55), 3.230 (2.46), 3.242 (2.93), 3.245 (2.94), 3.270 (1.70), 3.294 (1.00), 3.307 (1.53), 3.366 (1.04), 3.370 (1.05), 3.381 (0.59), 3.403 (0.65), 3.410 (0.75), 3.430 (1.30), 3.437 (1.43), 3.457 (1.17), 3.464 (1.13), 3.504 (0.97), 3.509 (1.07), 3.532 (1.26), 3.539 (1.27), 3.559 (0.58), 3.565 (0.77), 3.612 (1.40), 3.640 (1.09), 3.703 (2.34), 3.708 (2.65), 3.731 (1.95), 3.737 (2.16), 3.815 (0.72), 3.821 (0.76), 3.827 (0.68), 3.834 (0.91), 3.840 (0.69), 3.851 (0.48), 3.857 (0.44), 3.986 (0.71), 4.003 (0.69), 4.008 (1.04), 4.022 (2.84), 4.040 (3.50), 4.053 (2.10), 4.077 (0.67), 4.089 (0.55), 7.276 (9.11), 7.882 (0.82), 7.897 (1.71), 7.912 (0.81).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.22</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 456</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 40-1</p> <p>GR H Условия В</p> <p>37 мг, выход 17%, чистота 90% Смесь двух изомеров</p>
<p>196</p>  <p>N-[(2±)-6,6-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метил-2'--[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 0.803 (0.85), 0.861 (5.79), 0.878 (16.00), 0.896 (7.93), 0.926 (0.63), 0.944 (1.19), 0.963 (0.64), 0.985 (0.64), 1.002 (0.77), 1.023 (1.11), 1.044 (5.90), 1.063 (1.78), 1.217 (1.26), 1.234 (4.94), 1.253 (1.53), 1.323 (1.17), 1.341 (2.50), 1.359 (3.18), 1.373 (3.09), 1.386 (2.32), 1.417 (1.81), 1.437 (1.38), 1.543 (2.23), 1.572 (2.65), 1.583 (2.03), 1.597 (1.81), 1.612 (1.20), 1.997 (0.31), 2.018 (0.43), 2.755 (0.93), 2.816 (0.50), 2.830 (1.53), 2.842 (1.55), 2.987 (1.47), 3.009 (0.61), 3.037 (0.90), 3.065 (0.75), 3.097 (0.84), 3.125 (1.04), 3.147 (0.92), 3.217 (0.74), 3.245 (0.82), 3.270 (0.77), 3.426 (1.42), 3.436 (0.99), 3.454 (1.23), 3.509 (0.51), 3.532 (0.61), 3.538 (0.59), 3.565 (0.35), 3.613 (0.68), 3.638 (0.67), 3.708 (1.31), 3.737 (1.21), 3.827 (0.45), 3.834 (0.54), 3.839 (0.47), 3.857 (0.46), 3.870 (0.41), 4.022 (0.75), 4.040 (1.12), 4.054 (0.80), 4.077 (0.39), 4.089 (0.32), 4.504 (0.35), 7.278 (3.12), 7.414 (0.38), 8.012 (0.28), 8.027 (0.63), 8.043 (0.31), 8.151 (0.22).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.13</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 472</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 40-1</p> <p>GR H Условия В</p> <p>37 мг, выход 14%, чистота 80% Смесь двух изомеров</p>

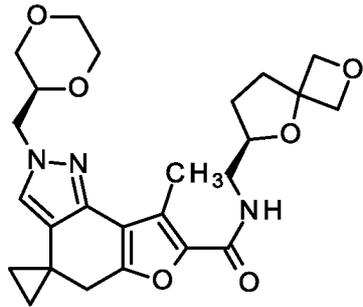
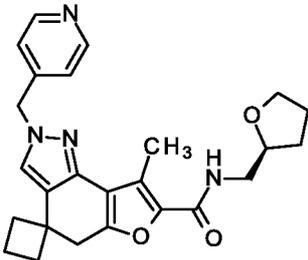
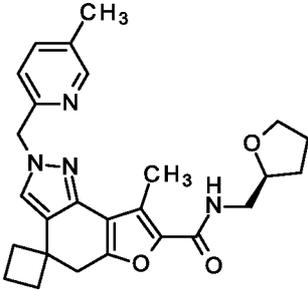
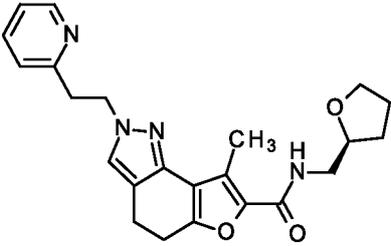
197	 <p data-bbox="306 555 726 705">N-{[(2±)-4,4-дифтороксолан-2-ил]метил}-2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.786 (2.81), 0.806 (4.62), 0.827 (1.14), 0.852 (1.43), 0.861 (2.16), 0.872 (7.22), 0.879 (6.33), 1.231 (0.52), 2.160 (0.37), 2.181 (0.39), 2.196 (0.84), 2.205 (0.44), 2.209 (0.47), 2.216 (0.87), 2.230 (0.66), 2.243 (0.83), 2.252 (0.60), 2.262 (0.79), 2.278 (0.44), 2.297 (0.43), 2.518 (12.18), 2.523 (8.55), 2.541 (1.37), 2.789 (1.08), 2.833 (7.46), 2.845 (7.40), 2.888 (1.08), 3.218 (2.42), 3.242 (2.94), 3.247 (2.94), 3.271 (2.92), 3.364 (2.63), 3.378 (1.38), 3.410 (1.72), 3.423 (2.16), 3.430 (2.56), 3.437 (3.65), 3.458 (2.74), 3.464 (1.99), 3.504 (1.58), 3.509 (1.80), 3.532 (2.24), 3.539 (2.23), 3.565 (1.33), 3.613 (2.48), 3.640 (1.88), 3.704 (4.39), 3.710 (4.64), 3.738 (3.68), 3.791 (1.12), 3.817 (2.63), 3.822 (2.72), 3.829 (2.08), 3.850 (1.99), 3.857 (2.06), 3.888 (1.16), 3.987 (1.21), 4.009 (1.20), 4.022 (3.77), 4.040 (6.61), 4.055 (3.53), 4.066 (2.58), 4.078 (1.22), 4.091 (1.18), 4.237 (0.55), 4.254 (1.45), 4.271 (2.13), 4.286 (1.38), 7.280 (16.00), 8.148 (1.61), 8.163 (3.29), 8.177 (1.55). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 464 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 40-1  ГР Н Условия В  19 мг, выход 9%, чистота 95% Смесь двух изомеров
-----	--	--	--

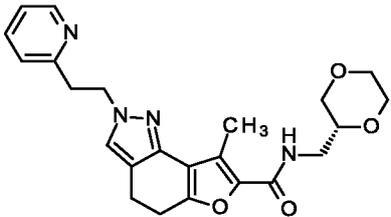
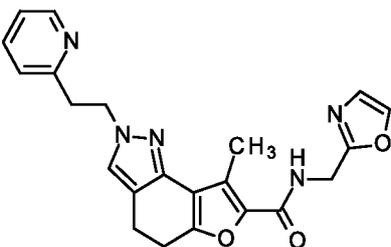
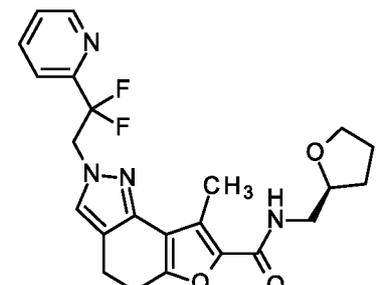
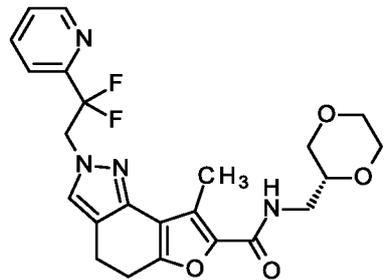
198	 <p>2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-N-{[(2±,5±)-5-метилоксолан-2-ил]метил}-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.783 (3.72), 0.802 (6.04), 0.823 (1.44), 0.848 (1.81), 0.869 (8.90), 1.069 (1.05), 1.101 (6.06), 1.116 (6.55), 1.134 (2.65), 1.149 (16.00), 1.164 (15.38), 1.185 (2.15), 1.193 (1.28), 1.221 (0.46), 1.293 (1.17), 1.312 (2.46), 1.331 (1.86), 1.350 (1.86), 1.369 (1.99), 1.395 (1.74), 1.417 (0.97), 1.602 (0.97), 1.614 (1.16), 1.632 (1.37), 1.644 (1.33), 1.823 (0.69), 1.841 (1.42), 1.862 (2.30), 1.879 (2.26), 1.895 (2.63), 1.913 (2.08), 1.927 (1.97), 1.958 (1.18), 1.996 (1.14), 2.008 (2.41), 2.755 (4.00), 2.784 (1.22), 2.815 (2.93), 2.828 (8.42), 2.840 (8.48), 2.883 (1.16), 2.917 (0.85), 2.935 (0.73), 3.216 (4.95), 3.229 (5.18), 3.244 (11.39), 3.259 (5.51), 3.269 (5.37), 3.313 (8.68), 3.429 (5.72), 3.435 (5.24), 3.457 (3.78), 3.463 (3.80), 3.502 (2.52), 3.508 (2.62), 3.530 (3.32), 3.536 (3.31), 3.563 (1.85), 3.611 (3.84), 3.638 (3.03), 3.706 (6.96), 3.735 (5.83), 3.832 (2.67), 3.844 (2.75), 3.859 (3.11), 3.874 (2.30), 3.879 (2.36), 3.902 (2.32), 3.919 (2.67), 3.934 (1.80), 3.950 (0.56), 3.984 (1.47), 4.002 (1.24), 4.020 (5.38), 4.038 (8.08), 4.052 (5.00), 4.075 (2.79), 4.087 (1.71), 4.145 (0.56), 4.468 (0.43), 4.496 (0.97), 4.507 (0.81), 4.617 (0.52), 7.090 (1.01), 7.273 (15.54), 7.406 (0.94), 7.926 (1.52), 7.941 (3.38), 7.954 (2.25), 8.151 (0.91), 8.539 (1.56), 8.890 (0.98), 10.144 (1.03). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 40-1 ГР Н Условия В 11 мг, выход 3%, чистота 90% смесь <i>транс</i> - и <i>цис</i> -изомеров
-----	---	--	--

199	 <p>2-[[[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил]-8-метил-N-[(4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]спиро[5H-фуоро[2,3-g]индазол-4,1'-циклопропан]-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.764 (0.61), 0.784 (2.54), 0.798 (2.74), 0.804 (4.33), 0.825 (0.95), 0.849 (1.16), 0.858 (1.32), 0.868 (6.25), 0.939 (0.40), 0.958 (3.06), 0.974 (3.78), 0.981 (15.53), 0.998 (16.00), 1.010 (0.95), 1.019 (0.84), 1.117 (1.04), 1.139 (1.85), 1.147 (1.17), 1.161 (1.14), 1.169 (2.00), 1.192 (1.21), 1.314 (0.79), 1.333 (0.44), 2.012 (0.84), 2.066 (0.85), 2.084 (1.33), 2.101 (1.31), 2.116 (1.37), 2.132 (1.11), 2.207 (0.80), 2.226 (1.23), 2.245 (1.17), 2.264 (0.82), 2.318 (1.15), 2.518 (14.14), 2.523 (8.91), 2.660 (1.13), 2.755 (1.19), 2.784 (1.03), 2.816 (1.84), 2.827 (7.22), 2.839 (7.07), 2.883 (1.03), 3.139 (0.48), 3.159 (0.60), 3.178 (0.56), 3.201 (0.73), 3.217 (3.52), 3.222 (3.18), 3.232 (0.99), 3.242 (7.67), 3.263 (3.86), 3.270 (4.48), 3.282 (6.49), 3.297 (3.80), 3.372 (0.51), 3.403 (0.84), 3.410 (0.98), 3.430 (2.04), 3.437 (2.27), 3.458 (1.88), 3.464 (1.89), 3.504 (1.55), 3.509 (1.68), 3.532 (2.15), 3.539 (2.10), 3.559 (0.95), 3.565 (1.22), 3.612 (2.36), 3.639 (1.81), 3.703 (4.04), 3.708 (4.44), 3.731 (3.46), 3.737 (3.72), 3.750 (2.63), 3.769 (3.41), 3.789 (2.30), 3.796 (0.68), 3.803 (0.73), 3.810 (0.94), 3.815 (1.20), 3.821 (1.36), 3.827 (1.15), 3.833 (1.54), 3.839 (1.22), 3.851 (0.80), 3.857 (0.78), 3.863 (0.64), 3.880 (0.57), 3.900 (0.42), 3.936 (0.54), 3.951 (1.53), 3.957 (0.75), 3.967 (1.65), 3.972 (1.60), 3.986 (1.84), 4.003 (1.16), 4.021 (3.52), 4.041 (4.77), 4.053 (3.41), 4.077 (1.26), 4.089 (0.89), 7.276 (15.10), 7.942 (1.42), 7.957 (3.02), 7.972 (1.35), 8.149 (0.72), 8.542 (0.52), 8.893 (0.69), 10.146 (0.76). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 442 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 40-1  ГР Н Условия В  27 мг, выход 6%, чистота 90% смесь <i>транс</i> - и <i>цис</i> -изомеров
-----	---	--	--

200	 <p>2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-N-{[(6±)-5-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил]метил}-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.495 (1.39), 0.512 (2.89), 0.528 (3.12), 0.540 (1.29), 0.569 (2.25), 0.580 (4.92), 0.585 (3.95), 0.599 (6.80), 0.602 (5.60), 0.613 (3.96), 0.626 (4.36), 0.641 (2.67), 0.656 (1.30), 0.784 (3.01), 0.804 (5.37), 0.825 (1.41), 0.850 (1.53), 0.858 (1.83), 0.868 (7.52), 1.314 (1.34), 1.647 (2.14), 1.662 (2.22), 1.677 (2.82), 1.693 (2.94), 1.857 (2.71), 1.874 (3.07), 1.888 (2.47), 1.905 (2.23), 2.007 (1.18), 2.659 (1.17), 2.757 (2.19), 2.785 (1.27), 2.819 (1.95), 2.828 (8.21), 2.840 (8.44), 2.884 (1.27), 3.217 (2.65), 3.242 (3.32), 3.246 (3.53), 3.271 (3.41), 3.286 (0.96), 3.402 (2.27), 3.409 (2.27), 3.430 (3.07), 3.436 (3.30), 3.458 (2.52), 3.464 (2.64), 3.504 (2.01), 3.509 (2.21), 3.529 (5.30), 3.538 (3.45), 3.549 (7.98), 3.559 (1.88), 3.565 (1.96), 3.598 (7.99), 3.618 (6.48), 3.639 (2.85), 3.704 (4.93), 3.709 (5.50), 3.737 (4.52), 3.815 (1.49), 3.821 (1.57), 3.827 (1.57), 3.834 (1.98), 3.839 (1.65), 3.851 (1.16), 3.985 (1.24), 4.021 (3.89), 4.040 (5.42), 4.053 (3.97), 4.077 (1.53), 4.089 (1.22), 4.120 (0.88), 4.136 (2.56), 4.152 (3.65), 4.168 (2.51), 7.277 (16.00), 7.989 (1.73), 8.004 (3.72), 8.019 (1.83), 8.543 (0.89). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 40-1  ГР Н Условия  29 мг, выход 13%, чистота 90% Смесь двух изомеров
-----	--	--	--

201	 <p>2'--{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(6±)-2,5-диоксаспиро[3.4]октан-6-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.767 (0.61), 0.786 (2.67), 0.807 (4.17), 0.829 (1.07), 0.852 (1.89), 0.873 (6.75), 0.932 (1.47), 0.948 (1.45), 1.316 (0.44), 1.350 (0.47), 1.567 (0.57), 1.586 (1.32), 1.598 (0.95), 1.603 (1.45), 1.618 (1.83), 1.634 (1.79), 1.654 (1.02), 1.862 (0.63), 1.879 (1.07), 1.893 (1.59), 1.912 (1.70), 1.927 (1.05), 1.944 (0.69), 2.049 (1.05), 2.069 (1.96), 2.081 (1.85), 2.088 (0.97), 2.100 (3.31), 2.120 (1.35), 2.160 (1.50), 2.175 (1.64), 2.181 (1.72), 2.194 (1.68), 2.206 (1.07), 2.212 (0.98), 2.226 (0.75), 2.318 (1.17), 2.518 (14.16), 2.523 (9.25), 2.758 (0.54), 2.792 (1.00), 2.836 (7.39), 2.848 (7.35), 2.891 (1.06), 3.169 (0.41), 3.187 (1.73), 3.202 (3.33), 3.211 (3.35), 3.218 (4.28), 3.226 (1.88), 3.242 (3.02), 3.246 (3.04), 3.271 (2.84), 3.289 (1.11), 3.295 (1.16), 3.303 (1.24), 3.368 (1.36), 3.375 (1.16), 3.384 (0.95), 3.404 (1.05), 3.410 (1.22), 3.431 (2.29), 3.437 (2.59), 3.458 (2.17), 3.464 (2.02), 3.504 (1.60), 3.509 (1.81), 3.532 (2.20), 3.539 (2.21), 3.559 (1.02), 3.565 (1.41), 3.613 (2.53), 3.641 (2.00), 3.704 (4.19), 3.709 (4.77), 3.732 (3.49), 3.737 (3.91), 3.798 (0.67), 3.805 (0.72), 3.816 (1.33), 3.821 (1.36), 3.828 (1.24), 3.834 (1.61), 3.840 (1.19), 3.852 (0.86), 3.858 (0.73), 3.986 (1.05), 4.003 (0.73), 4.022 (3.41), 4.041 (5.16), 4.055 (5.25), 4.070 (3.26), 4.078 (1.56), 4.086 (2.18), 4.102 (0.61), 4.442 (3.99), 4.458 (5.02), 4.469 (5.06), 4.555 (5.22), 4.572 (4.20), 4.584 (4.96), 4.600 (3.83), 7.278 (16.00), 8.032 (1.46), 8.047 (3.18), 8.062 (1.50). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.00 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 468 [М-Н] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 40-1 ГР Н Условия 46.4 мг, выход 20%, чистота 90% Смесь двух изомеров
201-1	 <p>2'--{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(6R или 6S)-2,5-диоксаспиро[3.4]октан-6-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид Диастереомер 1 Прим. 201</p>	R <sub>t</sub> = 1.58 мин <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.77 - 0.81 (m, 2H), 0.86 - 0.89 (m, 2H), 1.56 - 1.67 (m, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 2.04 - 2.12 (m, 1 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 2.49 (s, 3H, перекрывается с пиком ДМСО), 2.83 - 2.89 (m, 2 H) 3.20 - 3.27 (m, 3 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.70 - 3.74 (m, 2 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.98 - 4.10 (m, 3 H) 4.44 - 4.47 (m, 2 H) 4.55 - 4.60 (m, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 8.03 - 8.06 (m, 1H).	аналит. метод: Прибор: Agilent: 1260, СКЖХ-модуль Aurora; Колонка: Chiralpak IA 5 мк 100x4.6 мм; Элюент А: CO <sub>2</sub> ; Элюент В: этанол + 0.2 об.% водного раствора аммиака (32%); Изократический режим: 30%B; Поток: 4 мл/мин; Температура: 37.5°C; BPR: 100

201-2	 <p>2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(6S или 6R)-2,5-диоксаспиро[3.4]октан-6-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид Диастереомер 2 Прим. 201</p>	<p>R<sub>t</sub> = 2.73 мин  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]:  0.79 - 0.81 (m, 2H), 0.86 - 0.88 (m, 2H),  1.56 - 1.67 (m, 1H) 1.86 - 1.95 (m, 1H)  2.04 - 2.12 (m, 1H) 2.16 - 2.23 (m, 1H)  2.49 (s, 3H, перекрывается с пиком ДМСО), 2.79 - 2.89 (m, 2H) 3.17 - 3.27 (m, 3H) 3.40 - 3.47 (m, 1H) 3.50 - 3.56 (m, 1H) 3.60 - 3.64 (m, 1H) 3.70 - 3.74 (m, 2H) 3.80 - 3.86 (m, 1H) 3.98 - 4.09 (m, 3H) 4.43 - 4.47 (m, 2H) 4.55 - 4.61 (m, 2H) 7.28 (s, 1H) 8.05 (t, 1H).</p>	бар; УФ: 254 нм
202	 <p>8'-метил-2'-(пиридин-4-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.:  1.53-1.62 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 3H),  1.93-2.17 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.58-3.64 (m, 1H),  3.72-3.81 (m, 1H), 3.95 (quin, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H)  ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	Промежуточное соединение 59 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G Условия А  15 мг, выход 89%, чистота 95% % - от теорет.
203	 <p>8'-метил-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.:  1.51-1.63 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 3H),  1.94-2.15 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H).  ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 447 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	Промежуточное соединение 60 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G Условия А  7.6 мг, выход 17%, чистота 94% % - от теорет.
204	 <p>8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-2-[2-(пиридин-2-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]:  1.54-1.61 (m, 1H), 1.74-1.91 (m, 3H),  2.47 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 4H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 3.94 (quin, 1H), 4.44 (t, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.69 (td, 1H), 7.97 (t, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H).  ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.04 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 405 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	Промежуточное соединение 61 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G Условия А  22.5 мг (выход 44%, чистота 99%)

205	 <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-2-[2-(пиридин-2-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.47 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 5H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.54 (td, 1H), 3.59-3.66 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.69 (td, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.48-8.55 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.96 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 421 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 61 и CAS-RN:[1523541-84-5] GP G Условия А 30.2 мг (выход 56%, чистота 97%)
206	 <p>8-метил-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-2-[2-(пиридин-2-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.48 (s, 3H), 2.79-2.91 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.70 (td, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.50-8.55 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.94 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 402 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 61 и CAS-RN:[885331-17-9] GP G Условия А 24.6 мг (выход 48%, чистота 98%)
207	 <p>2-[2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этил]-8-метил-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.53-1.62 (m, 1H), 1.75-1.91 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.01 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.93-8.01 (m, 2H), 8.74 (d, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.12 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 441 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 62 и CAS-RN:[7175-81-7] GP G Условия А 32.9 мг (выход 69%, чистота 98%)
208	 <p>2-[2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этил]-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.37 (s, 3H), 2.80-2.92 (m, 4H), 3.14-3.28 (m, 3H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 2H), 5.01 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.98 (td, 1H), 8.06 (t, 1H), 8.74 (d, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.04 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 457 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 62 и CAS-RN:[1523541-84-5] GP G Условия А 29.8 мг (выход 60%, чистота 97%)

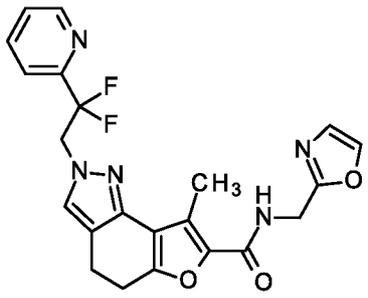
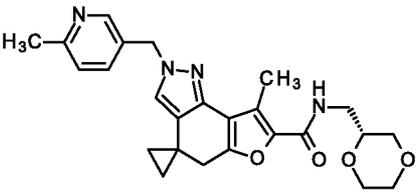
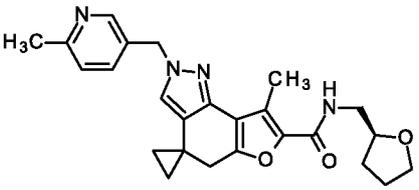
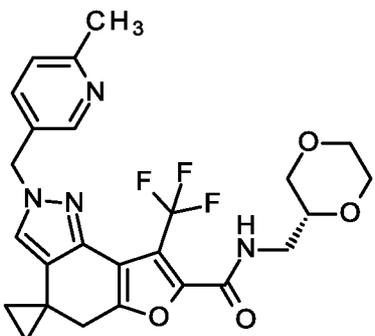
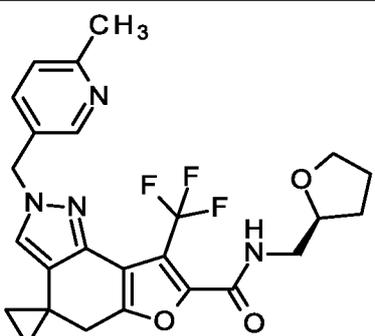
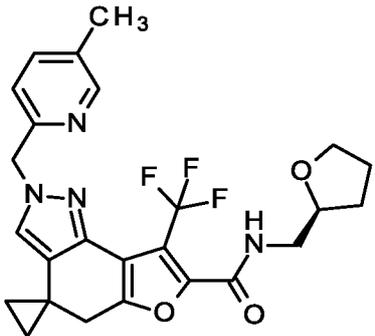
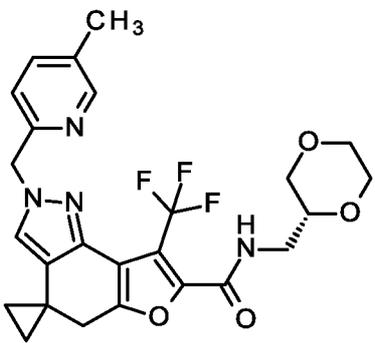
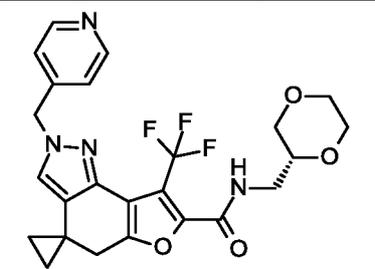
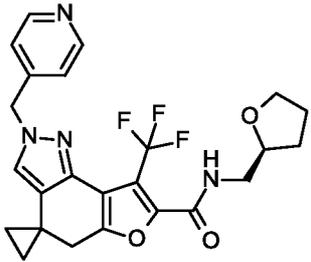
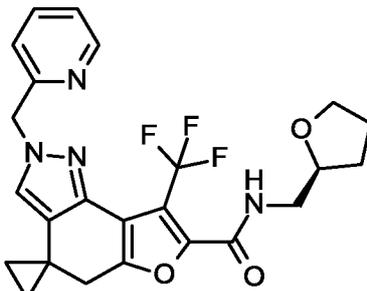
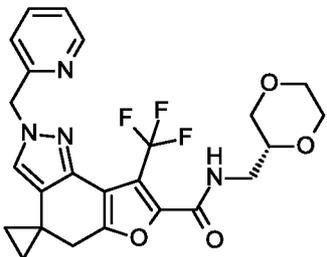
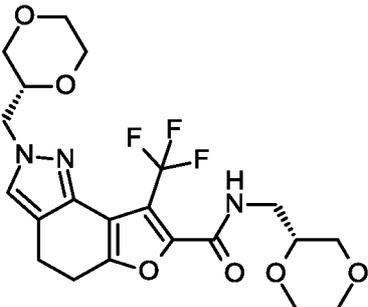
<p>209</p>  <p>2-[2,2-дифтор-2-(пиридин-2-ил)этил]-8-метил-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.37 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 4H), 4.48 (d, 2H), 5.01 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.98 (td, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.67-8.80 (m, 2H). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.02 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 438 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 62 и CAS-RN:[885331-17-9] GP G Условия А  19.2 мг (выход 39%, чистота 95%)</p>
<p>210</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил-8'-метил-2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: -0.011 (0.49), -0.003 (16.00), 0.005 (0.44), 0.783 (0.78), 0.795 (2.02), 0.800 (2.45), 0.809 (1.31), 0.861 (1.22), 0.870 (2.57), 0.887 (0.81), 0.931 (1.75), 0.934 (0.62), 0.948 (1.80), 2.430 (11.34), 2.477 (13.34), 2.518 (3.43), 2.522 (2.17), 2.832 (6.22), 3.161 (0.46), 3.176 (1.35), 3.195 (1.33), 3.200 (1.44), 3.205 (1.48), 3.209 (1.26), 3.224 (1.27), 3.229 (1.46), 3.240 (0.76), 3.258 (0.47), 3.305 (0.42), 3.379 (0.69), 3.409 (0.44), 3.416 (0.52), 3.436 (0.93), 3.442 (1.00), 3.464 (0.83), 3.470 (0.78), 3.505 (0.72), 3.511 (0.76), 3.533 (0.95), 3.540 (0.98), 3.566 (0.62), 3.601 (1.43), 3.607 (1.32), 3.616 (0.55), 3.625 (1.07), 3.631 (1.19), 3.679 (1.02), 3.685 (0.88), 3.707 (1.76), 3.735 (0.77), 5.229 (4.75), 7.212 (1.65), 7.231 (1.88), 7.421 (6.10), 7.516 (1.24), 7.522 (1.25), 7.536 (1.07), 7.542 (1.10), 8.030 (0.60), 8.045 (1.30), 8.060 (0.60), 8.370 (1.73), 8.375 (1.75). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.02 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 447 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 63 GP H Условия А  15 мг, выход 7%, чистота 95%</p>
<p>211</p>  <p>8'-метил-2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: -0.011 (0.58), -0.002 (16.00), 0.005 (0.50), 0.782 (0.54), 0.795 (1.42), 0.800 (1.76), 0.809 (0.93), 0.860 (1.02), 0.869 (2.04), 0.886 (0.70), 1.560 (0.44), 1.776 (0.41), 1.792 (0.74), 1.810 (0.83), 1.828 (0.74), 1.839 (0.44), 1.857 (0.49), 2.430 (8.12), 2.476 (10.11), 2.518 (3.81), 2.522 (2.41), 2.831 (4.42), 3.212 (0.92), 3.227 (1.80), 3.243 (1.00), 3.594 (0.57), 3.597 (0.57), 3.614 (0.76), 3.631 (0.40), 3.744 (0.67), 3.759 (0.57), 3.762 (0.56), 3.921 (0.63), 3.937 (0.89), 3.953 (0.55), 5.229 (3.35), 7.212 (1.16), 7.231 (1.32), 7.420 (4.50), 7.516 (0.87), 7.522 (0.87), 7.536 (0.76), 7.542 (0.75), 7.950 (0.42), 7.964 (0.90), 7.980 (0.41), 8.371 (1.23), 8.376 (1.21). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 63 GP H Условия А  18 мг, выход 9%, чистота 95%</p>

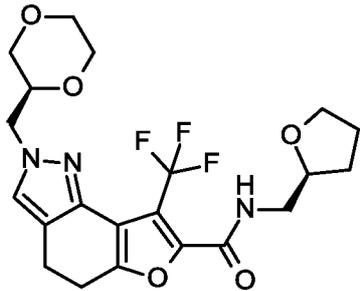
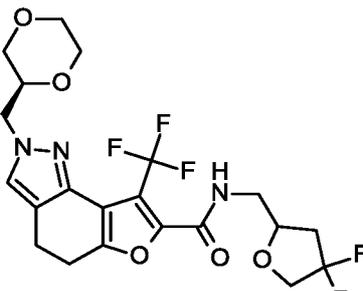
Таблица 5: Следующие Примеры (212 - 316) получали по аналогии с Примером 169, исходя из приведенных промежуточных соединений и коммерчески доступных аминов (или их солей), применяя указанную общую методику.

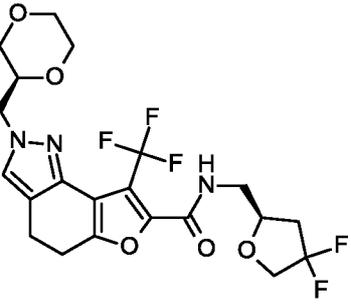
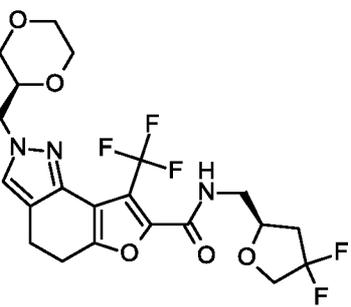
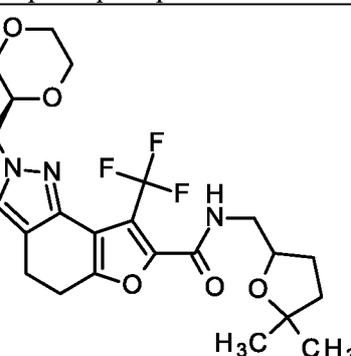
Пример	Структура Название по номенклатуре IUPAC	Аналитические данные	Способы получения или разделения
212	 <p>N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2'-[[6-метилпиридин-3-ил]метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.80-0.86 (m, 2H), 0.88-0.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 3.18-3.28 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 2H), 3.68-3.76 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.76 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 503 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 65 и CAS-RN:[1523541-84-5]  GP G (условия А с НАТУ)  6.7 мг (выход 12%, чистота 98%)
213	 <p>2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.86-0.91 (m, 4H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.33-8.40 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 65 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G (условия А с НАТУ)  9.8 мг (выход 16%, чистота 90%)

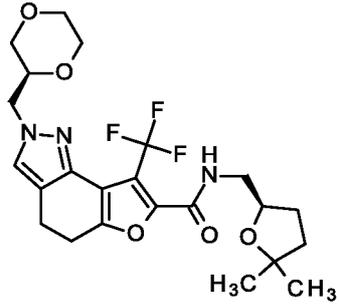
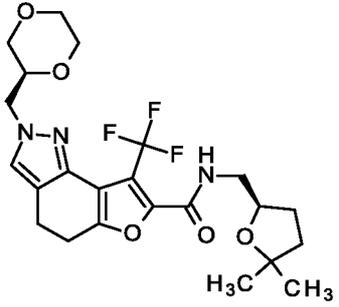
214	 <p>2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.82-0.87 (m, 2H), 0.88-0.93 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.76 (dt, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 8.33-8.40 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 66 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G (условия А с НАТУ)  6.2 мг (выход 16%, чистота 83%)
215	 <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.84-0.86 (m, 2H), 0.90-0.92 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 3.18-3.28 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.68-3.77 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55-7.63 (m, 1H), 8.32-8.40 (m, 1H), 8.76 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 503 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 66 и CAS-RN:[1523541-84-5]  GP G (условия А с НАТУ)  5.8 мг (выход 17%, чистота 97%)
216	 <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил-2'-(пиридин-4-илметил)-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.82-0.89 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 3.18-3.30 (m, 3H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.68-3.77 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.47-8.57 (m, 2H), 8.72-8.80 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 489 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 67 и CAS-RN:[1523541-84-5]  GP G (условия А с НАТУ)  12.5 мг (выход 54%, чистота 98%)

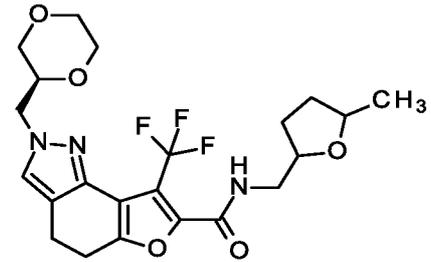
217	 <p>2'-((пиридин-4-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.82-0.89 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 3H), 2.94 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.76 (td, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.33 (s, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H), 8.73 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 473 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 67 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G (условия А с НАТУ)  12.7 мг (выход 58%, чистота 99%)
218	 <p>N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-2'-[(пиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.81-0.88 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.76 (dt, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.77 (td, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.73 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 473 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 68 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G (условия А с НАТУ)  10.9 мг (выход 59%, чистота 99%)
219	 <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-((пиридин-2-илметил)-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 0.83-0.89 (m, 2H), 0.89-0.93 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 3.17-3.29 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.68-3.77 (m, 2H), 5.35(s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.77 (td, 1.77 Hz, 1H), 8.50-8.57 (m, 1H), 8.76 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 489 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 68 и CAS-RN:[1523541-84-5]  GP G (условия А с НАТУ)  13.4 мг (выход 70%, чистота 99%)

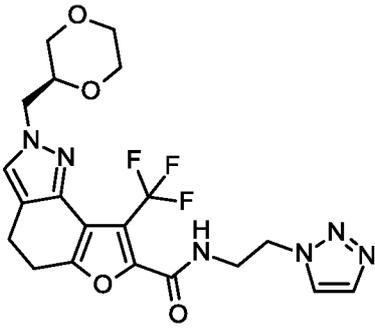
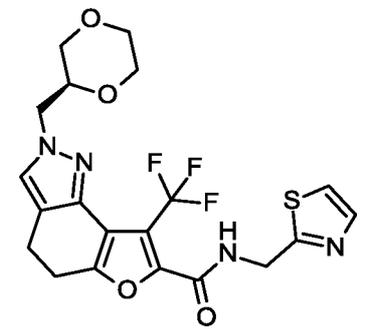
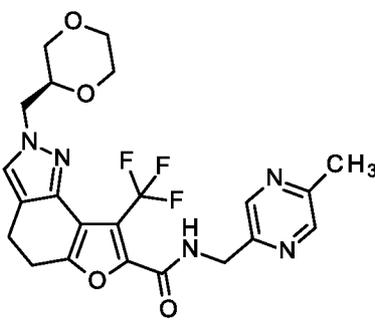
220	 <p data-bbox="306 526 710 645">N,2-бис{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фуро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.074 (5.18), 2.331 (1.89), 2.336 (0.86), 2.518 (10.80), 2.523 (6.99), 2.673 (1.98), 2.678 (0.99), 2.842 (2.30), 2.846 (2.34), 2.865 (9.33), 2.883 (7.55), 2.930 (8.03), 2.932 (8.08), 2.948 (11.22), 2.955 (4.14), 2.967 (2.76), 2.972 (2.71), 3.188 (1.18), 3.197 (4.61), 3.203 (2.46), 3.221 (7.76), 3.226 (6.47), 3.237 (10.12), 3.250 (9.45), 3.264 (8.63), 3.280 (3.97), 3.290 (5.80), 3.298 (2.93), 3.383 (0.41), 3.406 (1.54), 3.412 (1.90), 3.424 (1.92), 3.433 (4.21), 3.439 (4.29), 3.450 (4.25), 3.457 (5.03), 3.461 (4.44), 3.467 (3.49), 3.478 (3.70), 3.485 (3.41), 3.502 (2.89), 3.508 (3.39), 3.525 (3.56), 3.531 (7.12), 3.537 (4.16), 3.553 (4.66), 3.559 (5.46), 3.564 (3.00), 3.580 (1.90), 3.586 (3.16), 3.613 (8.80), 3.628 (3.64), 3.643 (7.77), 3.660 (1.10), 3.666 (1.28), 3.696 (4.66), 3.702 (4.14), 3.725 (8.64), 3.730 (9.95), 3.737 (6.50), 3.749 (4.52), 3.759 (5.12), 3.765 (4.05), 3.789 (1.24), 3.796 (1.09), 3.802 (1.90), 3.808 (2.13), 3.813 (2.21), 3.819 (2.07), 3.826 (2.62), 3.832 (1.82), 3.842 (1.32), 3.849 (1.08), 4.052 (1.24), 4.068 (0.74), 4.088 (6.96), 4.097 (7.58), 4.104 (7.52), 4.110 (6.96), 4.133 (1.27), 4.146 (0.71), 7.467 (0.40), 7.525 (16.00), 8.734 (2.58), 8.749 (5.30), 8.764 (2.43). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 70 и CAS-RN:[1523541-84-5] GP G (условия А с НАТУ) 29.2 мг (выход 30%, чистота 98%)
-----	---	---	--

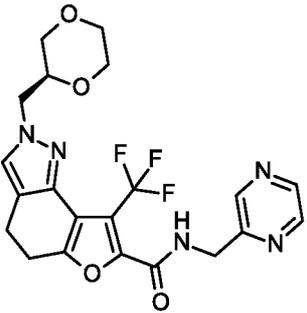
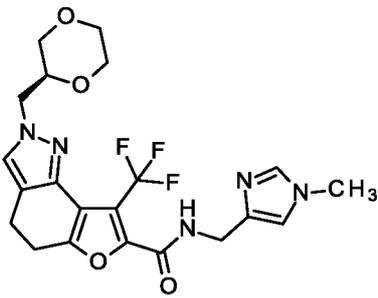
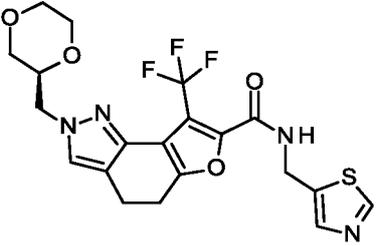
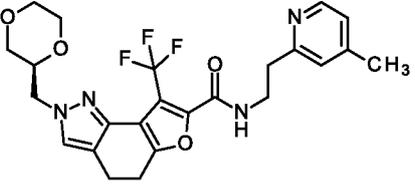
<p>221</p>  <p>2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.232 (0.48), 1.524 (0.53), 1.541 (1.79), 1.543 (1.70), 1.553 (1.50), 1.560 (2.55), 1.569 (2.37), 1.577 (1.98), 1.584 (1.66), 1.590 (2.26), 1.606 (1.44), 1.759 (0.51), 1.773 (1.16), 1.779 (0.92), 1.788 (2.12), 1.794 (2.79), 1.810 (5.00), 1.828 (5.03), 1.845 (3.37), 1.861 (2.76), 1.866 (1.66), 1.871 (1.94), 1.878 (2.19), 1.883 (1.91), 1.890 (2.48), 1.900 (1.68), 1.904 (1.99), 1.907 (2.00), 1.911 (1.76), 1.921 (1.47), 1.928 (1.34), 1.942 (0.85), 2.074 (1.03), 2.518 (7.06), 2.523 (5.04), 2.841 (2.23), 2.846 (2.35), 2.865 (9.77), 2.883 (8.40), 2.926 (8.76), 2.928 (8.73), 2.944 (11.58), 2.952 (4.35), 2.963 (2.98), 2.968 (2.81), 3.237 (4.39), 3.255 (7.94), 3.261 (6.89), 3.269 (15.57), 3.285 (8.59), 3.290 (6.41), 3.406 (1.43), 3.412 (1.76), 3.433 (3.82), 3.440 (4.22), 3.461 (3.59), 3.467 (3.36), 3.503 (2.84), 3.509 (3.25), 3.532 (3.97), 3.537 (4.00), 3.558 (1.92), 3.564 (2.46), 3.597 (1.92), 3.613 (7.57), 3.634 (6.63), 3.652 (3.21), 3.714 (4.15), 3.731 (4.26), 3.738 (6.56), 3.741 (6.15), 3.758 (7.46), 3.765 (4.92), 3.774 (4.55), 3.776 (4.13), 3.789 (1.64), 3.794 (3.50), 3.802 (2.16), 3.808 (2.28), 3.812 (2.41), 3.818 (2.18), 3.825 (2.74), 3.842 (1.38), 3.849 (1.17), 3.920 (1.23), 3.936 (3.55), 3.951 (5.82), 3.967 (3.70), 3.982 (0.93), 4.051 (1.24), 4.068 (0.72), 4.087 (7.26), 4.097 (7.88), 4.104 (8.01), 4.110 (7.40), 4.132 (1.33), 4.145 (0.79), 7.524 (16.00), 8.697 (2.59), 8.712 (5.41), 8.727 (2.59).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 456 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 69</p> <p>GP G Условия А</p> <p>416 мг, выход 84%, чистота 99%</p>
<p>222</p>  <p>N-{[(2±)-4,4-дифтороксолан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.15 - 2.30 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 2.84 - 2.89 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.37 - 3.49 (m, 3 H) 3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.70 - 3.92 (m, 4 H) 4.01 - 4.13 (m, 3 H) 4.24 - 4.32 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.85 (t, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 492 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 69</p> <p>GP H Условия А</p> <p>10 мг, выход 4%, чистота 95% Смесь двух изомеров</p>

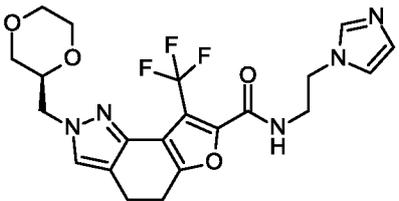
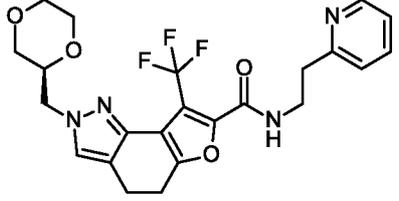
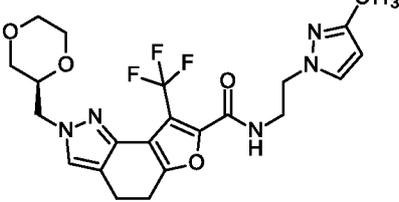
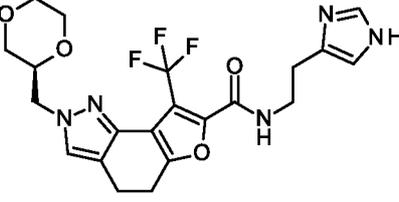
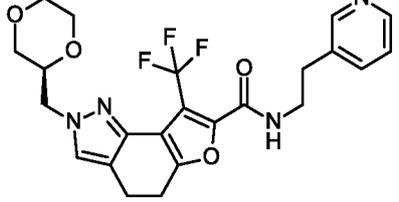
222-1	 <p>N-[(2R или 2S)-4,4-дифтороксолан-2-ил]метил-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 1 Прим. 222</p>	<p>R<sub>t</sub> = 8.18 мин.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]:  2.15 - 2.30 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H)  2.84 - 2.89 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H)  3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.37 - 3.49 (m, 3 H)  3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.61 - 3.65 (m, 1 H)  3.71 - 3.91 (m, 4 H) 4.02 - 4.13 (m, 3 H)  4.25 - 4.32 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.85 (t, 1H).</p>	<p>аналит. метод:  Прибор: Waters Alliance 2695;  Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; Элюент В: этанол; Изократический режим: 90%A+10%B; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25°C; УФ: 254 нм</p>
222-2	 <p>N-[(2S или 2R)-4,4-дифтороксолан-2-ил]метил-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 2 Прим. 222</p>	<p>R<sub>t</sub> = 9.19 мин.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]:  2.15 - 2.30 (m, 1 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H)  2.84 - 2.89 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H)  3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 3 H)  3.49 - 3.57 (m, 1 H) 3.61 - 3.65 (m, 1 H)  3.71 - 3.91 (m, 4 H) 4.02 - 4.15 (m, 3 H)  4.25 - 4.32 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 8.85 (t, 1H).</p>	
223	 <p>N-[(2±)-5,5-диметилксолан-2-ил]метил-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.18 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 484 [M+H]<sup>+</sup>.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]:  1.14 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.66 - 1.73 (m, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 2.91 - 2.98 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 3 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.60 - 3.66 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.08 - 4.12 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.66 (t, 1H).</p>	<p>Промежуточное соединение 69  GR H  Условия А  54 мг, выход 21%, чистота 99%  Смесь двух изомеров</p>

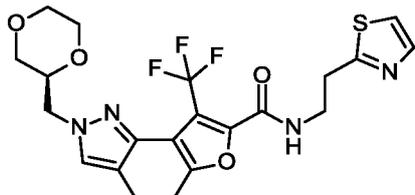
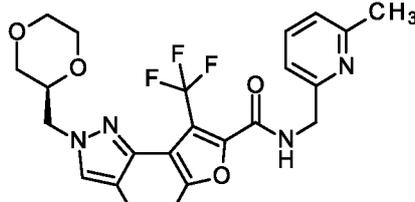
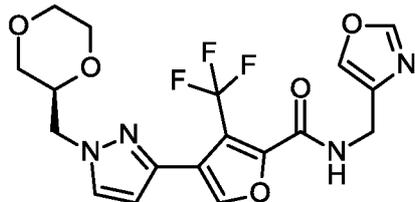
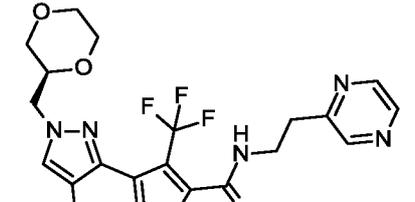
<p>223-1</p>	 <p>N-[(2R или 2S)-5,5-диметилоксолан-2-ил]метил}-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 1 Прим. 223</p>	<p><math>R_t = 3.58</math> мин. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.14 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.66 - 1.73 (m, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 2.91 - 2.98 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 3 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.08 - 4.12 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.65 (t, 1H).</p>	<p>аналит. метод: Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: Chiralpak IG 3 мк, 100x4.6; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; Элюент В: этанол; Изократический режим: 50%А+50%В; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25°C; УФ: 220 нм</p>
<p>223-2</p>	 <p>N-[(2S или 2R)-5,5-диметилоксолан-2-ил]метил}-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 2 Прим. 223</p>	<p><math>R_t = 4.94</math> мин. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.15 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.66 - 1.73 (m, 3 H) 1.91 - 2.02 (m, 1 H) 2.83 - 2.90 (m, 2 H) 2.91 - 2.98 (m, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 3 H) 3.40 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 1 H) 3.99 - 4.07 (m, 1 H) 4.08 - 4.12 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.66 (t, 1H).</p>	

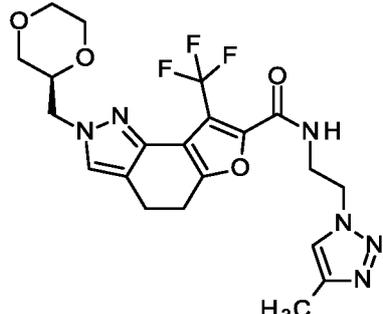
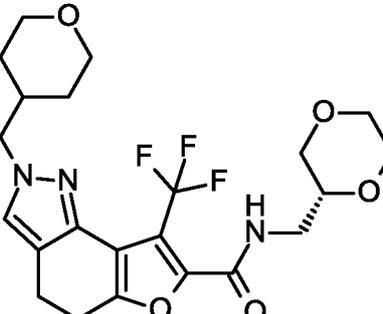
224	 <p>2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-([(2±,5±)-5-метилоксолан-2-ил]метил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.113 (3.94), 1.124 (4.19), 1.158 (15.40), 1.170 (16.00), 1.232 (0.49), 1.367 (0.74), 1.372 (1.10), 1.387 (1.37), 1.394 (1.00), 1.401 (0.86), 1.409 (0.92), 1.425 (0.60), 1.607 (0.73), 1.616 (0.64), 1.631 (1.07), 1.641 (0.88), 1.653 (0.86), 1.662 (0.58), 1.856 (0.48), 1.871 (0.98), 1.887 (1.59), 1.897 (0.93), 1.901 (1.11), 1.907 (1.41), 1.912 (2.04), 1.916 (1.24), 1.921 (1.31), 1.924 (1.18), 1.938 (0.91), 1.948 (0.78), 1.964 (0.59), 1.994 (0.76), 2.514 (5.34), 2.518 (4.86), 2.522 (3.96), 2.847 (1.51), 2.864 (5.78), 2.879 (4.47), 2.929 (4.77), 2.943 (5.88), 2.958 (1.57), 2.961 (1.67), 3.233 (0.69), 3.242 (2.93), 3.251 (1.01), 3.261 (4.70), 3.265 (3.65), 3.273 (3.82), 3.284 (5.71), 3.294 (2.02), 3.313 (1.15), 3.364 (0.90), 3.412 (0.99), 3.417 (1.19), 3.434 (2.26), 3.439 (2.45), 3.456 (1.90), 3.461 (1.72), 3.507 (1.56), 3.512 (1.79), 3.531 (2.19), 3.536 (2.18), 3.552 (1.12), 3.557 (1.30), 3.613 (2.32), 3.637 (1.77), 3.717 (2.19), 3.732 (2.32), 3.737 (3.90), 3.755 (1.99), 3.760 (2.24), 3.794 (0.65), 3.809 (1.20), 3.813 (1.35), 3.817 (1.21), 3.823 (1.54), 3.828 (1.12), 3.837 (0.72), 3.842 (0.64), 3.865 (1.14), 3.877 (1.84), 3.882 (1.03), 3.889 (1.42), 3.893 (1.36), 3.905 (1.04), 3.912 (1.51), 3.925 (2.09), 3.938 (1.53), 3.951 (0.45), 4.034 (0.48), 4.050 (0.46), 4.058 (1.07), 4.072 (0.90), 4.087 (4.21), 4.097 (5.12), 4.101 (4.89), 4.107 (4.12), 4.126 (0.85), 4.136 (0.58), 7.522 (9.22), 8.681 (1.20), 8.693 (2.64), 8.705 (1.37). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 69 ГР Н Условия А 20 мг, выход 13%, чистота 99% Смесь <i>цис/транс</i> изомеров
224-1	2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-([(2R или 2S,5R или 5S)-5-метилоксолан-2-ил]метил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 1 Прим. 224	R <sub>t</sub> = 3.66 мин. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.17 (d, 3H) 1.35 - 1.43 (m, 1 H) 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.85 - 1.97 (m, 2 H) 2.84 - 2.88 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.24 - 3.30 (m, 3 H) 3.41 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.71 - 3.76 (m, 2 H) 3.79 - 3.85 (m, 1 H) 3.86 - 3.96 (m, 2 H) 4.04 - 4.15 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.69 (t, 1H).	аналит. метод: Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: Chiralpak IF 3 мк, 100x4.6; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; Элюент В: 2-пропанол;
224-2	2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-([(2S или 2R,5S или 5R)-5-метилоксолан-2-ил]метил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 2 Прим. 224	R <sub>t</sub> = 5.84 мин. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.17 (d, 3H) 1.35 - 1.43 (m, 1 H) 1.59 - 1.69 (m, 1 H) 1.85 - 2.00 (m, 2 H) 2.84 - 2.88 (m, 2 H) 2.93 - 2.97 (m, 2 H) 3.24 - 3.30 (m, 3 H) 3.41 - 3.48 (m, 1 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.61 - 3.64 (m, 1 H) 3.71 - 3.76 (m, 2 H) 3.79 - 3.85 (m, 1 H) 3.86 - 3.96 (m, 2 H) 4.04 - 4.15 (m, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 8.69 (t, 1H).	Изократический режим: 70%A+30%B; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25°C; УФ: 254 нм

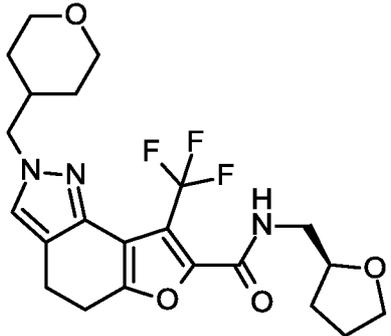
225	 <p>2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-[2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.83-2.90 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.62 (br d, 1H), 3.66-3.77 (m, 4H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.03-4.16 (m, 2H), 4.56 (t, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.86 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.84 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 465 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[4320-94-9]  GP G Условия А  66.9 мг (выход 76%, чистота 99%)
226	 <p>2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-(1,3-тиазол-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.85-2.91 (m, 2H), 2.93-3.01 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.03-4.18 (m, 2H), 4.72 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 9.59 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.95 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 469 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[53332-78-8]  GP G Условия А  52.3 мг (выход 58%, чистота 97%)
227	 <p>2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-[(5-метилпирозин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.48 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.93-2.99 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.79-3.86 (m, 1H), 4.04-4.16 (m, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 9.32 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 478 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[132664-85-8]  GP G Условия А  67.2 мг (выход 70%, чистота 93%)

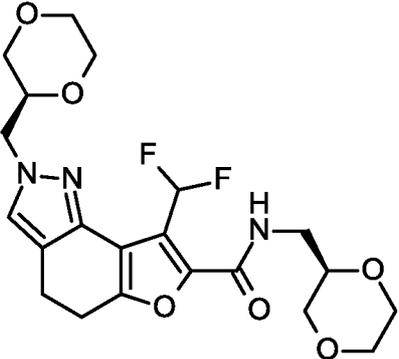
228	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-(пиразин-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.84-2.90 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.04-4.16 (m, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.36 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.89 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 462 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[20010-99-5]  GP G Условия А  65.3 мг (выход 68%, чистота 91%)
229	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.83-2.89 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 4.27 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.93 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 466 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[486414-83-9]  GP G Условия А  40.4 мг (выход 46%, чистота 99%)
230	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-(1,3-тиазол-5-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.83-2.89 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.62 (br d, 1H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.01-4.15 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.40 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.82 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 467 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[131052-46-5]  GP G Условия А  54.8 мг (выход 61%, чистота 98%)
231	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.28 (s, 3H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 4H), 3.26 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 3H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.82 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 491 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[851670-49-0]  GP G Условия А  53.6 мг (выход 50%, чистота 98%)

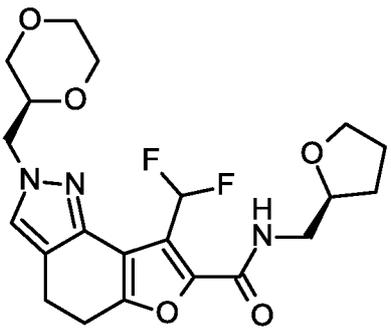
232	 <p>2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.83-2.90 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 3H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.10 (dd, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 8.84 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.87 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 464 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[93668-43-0]  GP G Условия А  63.5 мг (выход 61%, чистота 96%)
233	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-[2-(пиридин-2-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.82-2.91 (m, 2H), 2.91-3.02 (m, 4H), 3.26 (dd, 1H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.23 (ddd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (td, 1H), 8.48-8.53 (m, 1H), 8.82 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 477 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[2706-56-1]  GP G Условия А  62.4 мг (выход 60%, чистота 99%)
234	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-[2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.15 (s, 3H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.55-3.66 (m, 3H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 5.99 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.81 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.93 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 480 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[62821-90-3]  GP G Условия А  53.2 мг (выход 61%, чистота 97%)
235	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.83-2.89 (m, 4H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.57 (m, 4H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.32 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (dt, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.83 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.74 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 464 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[56-92-8]  GP G Условия А  68.3 мг (выход 66%, чистота 96%)
236	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-N-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.83-2.89 (m, 4H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.57 (m, 4H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 7.32 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.67 (dt, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.83 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.92 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 475 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[20173-24-4]  GP G Условия А  64.2 мг (выход 61%, чистота 97%)

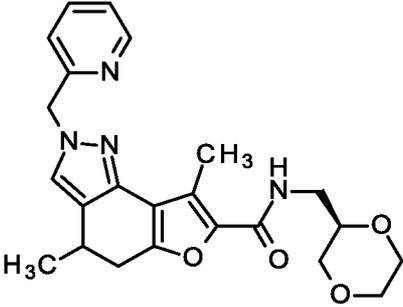
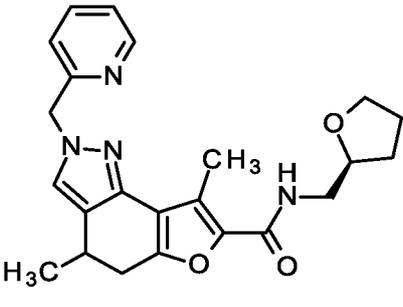
<p>237</p>  <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[2-(1,3-тиазол-2-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.84-2.89 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 3H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.49-3.65 (m, 4H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.00-4.16 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.89 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[18453-07-1] GP G Условия А 61.3 мг (выход 59%, чистота 99%)</p>
<p>238</p>  <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.46 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.01-4.17 (m, 2H), 4.48 (d, 2H), 7.12 (dd, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 9.28 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 477 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[6627-60-7] GP G Условия А 70.1 мг (выход 64%, чистота 94%)</p>
<p>239</p>  <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-(1,3-оксазол-4-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.83-2.90 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.53 (td, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.04-4.15 (m, 2H), 4.33 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.13 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 453 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[847490-98-6] GP G Условия А 73.6 мг (выход 73%, чистота 96%)</p>
<p>240</p>  <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[2-(пиразин-2-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.21 (d, 3H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 3H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.48 (t, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.85 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.90 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 478 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[5321-59-5] GP G Условия А 72.6 мг (выход 69%, чистота 98%)</p>

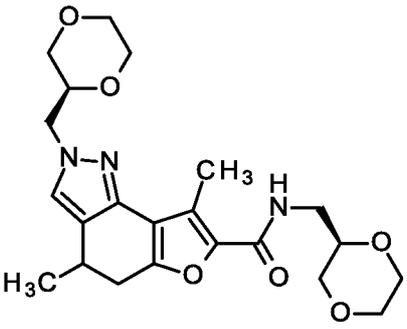
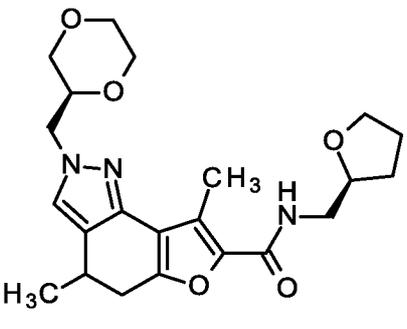
241	 <p>2-[[2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-[2-(4-метил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 2.82-2.89 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.59-3.65 (m, 3H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.56-8.59 (m, 2H), 8.84 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.87 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 481 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 69 и CAS-RN:[1086601-35-5]  GP G Условия А  67.8 мг (выход 64%, чистота 98%)
242	 <p>N-[[2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.002 (1.19), 0.931 (2.75), 0.934 (0.93), 0.948 (2.84), 0.952 (0.48), 1.173 (1.01), 1.184 (1.20), 1.203 (2.84), 1.214 (3.17), 1.235 (3.83), 1.246 (3.45), 1.265 (1.74), 1.276 (1.56), 1.343 (0.56), 1.401 (4.92), 1.428 (3.48), 1.953 (0.63), 1.963 (1.18), 1.973 (1.28), 1.981 (1.48), 1.991 (1.86), 2.000 (1.42), 2.009 (1.22), 2.019 (1.04), 2.332 (1.96), 2.336 (0.84), 2.518 (9.07), 2.523 (5.87), 2.539 (0.42), 2.678 (0.87), 2.836 (2.18), 2.841 (2.20), 2.859 (9.32), 2.877 (7.60), 2.921 (7.96), 2.924 (8.08), 2.940 (11.11), 2.946 (3.93), 2.958 (2.82), 2.964 (2.59), 3.186 (1.07), 3.195 (4.79), 3.200 (2.83), 3.207 (3.54), 3.212 (4.66), 3.220 (8.66), 3.224 (6.37), 3.235 (11.50), 3.241 (8.21), 3.249 (10.54), 3.263 (7.12), 3.278 (3.91), 3.297 (2.27), 3.313 (2.18), 3.423 (1.48), 3.429 (1.80), 3.449 (3.90), 3.456 (4.23), 3.476 (3.43), 3.483 (3.29), 3.524 (2.95), 3.530 (3.36), 3.552 (4.01), 3.558 (4.19), 3.578 (1.61), 3.585 (2.86), 3.604 (1.42), 3.611 (4.35), 3.619 (5.39), 3.626 (3.26), 3.635 (2.56), 3.643 (5.39), 3.649 (4.00), 3.658 (1.01), 3.665 (1.18), 3.694 (4.55), 3.701 (3.75), 3.723 (7.82), 3.729 (6.62), 3.752 (3.28), 3.798 (4.37), 3.805 (4.33), 3.828 (4.00), 3.834 (3.83), 3.945 (11.67), 3.963 (11.50), 7.541 (16.00), 8.717 (2.54), 8.732 (5.33), 8.746 (2.53). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 71  GP H Условия В  55 мг, выход 33%, чистота 95%

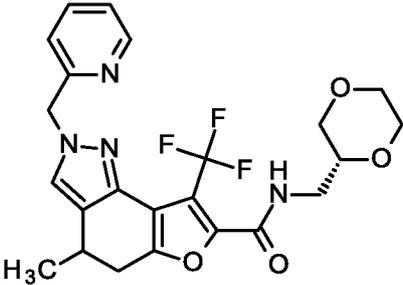
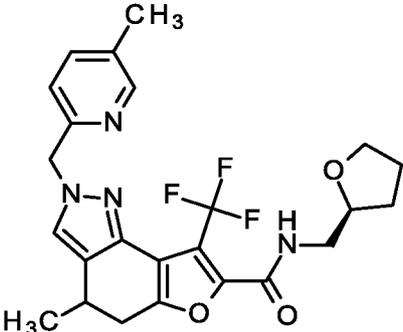
243	 <p>2-[(оксан-4-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: -0.002 (0.42), 1.173 (1.08), 1.184 (1.20), 1.203 (2.63), 1.213 (2.94), 1.235 (3.72), 1.246 (3.18), 1.265 (1.63), 1.276 (1.43), 1.401 (4.45), 1.428 (3.17), 1.522 (0.52), 1.539 (1.66), 1.551 (1.36), 1.555 (1.49), 1.558 (2.24), 1.567 (2.08), 1.575 (1.74), 1.583 (1.40), 1.588 (1.96), 1.605 (1.23), 1.758 (0.45), 1.772 (1.01), 1.779 (0.76), 1.787 (1.85), 1.793 (2.32), 1.808 (4.31), 1.827 (4.18), 1.844 (2.73), 1.860 (2.27), 1.865 (1.30), 1.869 (1.60), 1.876 (1.78), 1.881 (1.63), 1.888 (2.08), 1.898 (1.35), 1.902 (1.59), 1.905 (1.60), 1.910 (1.44), 1.919 (1.15), 1.926 (1.09), 1.941 (0.88), 1.953 (0.60), 1.962 (1.07), 1.972 (1.20), 1.981 (1.37), 1.990 (1.71), 2.000 (1.28), 2.009 (1.09), 2.018 (0.93), 2.318 (0.93), 2.518 (9.83), 2.523 (6.49), 2.537 (0.49), 2.542 (0.50), 2.835 (1.84), 2.839 (1.93), 2.853 (3.21), 2.858 (8.35), 2.876 (6.81), 2.917 (7.33), 2.919 (7.17), 2.935 (10.19), 2.943 (3.39), 2.954 (2.40), 2.960 (2.29), 3.207 (2.87), 3.212 (3.49), 3.237 (6.28), 3.241 (6.49), 3.252 (6.92), 3.267 (16.00), 3.282 (7.26), 3.299 (1.17), 3.375 (0.89), 3.380 (0.49), 3.596 (1.49), 3.615 (3.47), 3.633 (4.18), 3.651 (2.37), 3.740 (1.99), 3.757 (3.78), 3.772 (3.63), 3.775 (3.23), 3.793 (4.98), 3.798 (4.10), 3.805 (3.96), 3.827 (3.64), 3.834 (3.49), 3.918 (1.08), 3.934 (3.60), 3.944 (11.37), 3.950 (7.36), 3.962 (11.45), 3.981 (0.91), 7.539 (14.20), 8.680 (2.22), 8.694 (4.62), 8.709 (2.19). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 454 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 71 ГР Н Условия В 42 мг, выход 26%, чистота 95%
-----	--	---	---

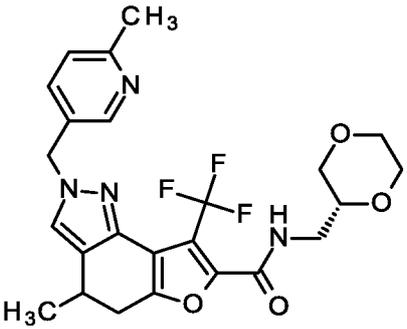
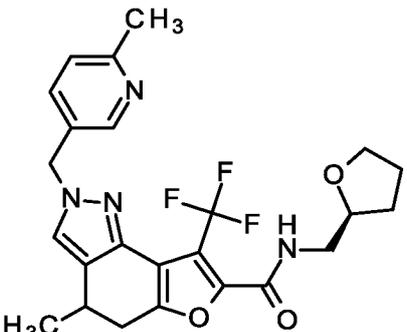
244	 <p data-bbox="304 589 756 707">8-(дифторметил)-N-{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.172 (0.57), 1.987 (0.98), 2.074 (1.66), 2.518 (16.00), 2.522 (10.77), 2.860 (1.47), 2.879 (6.00), 2.896 (5.14), 2.939 (5.23), 2.956 (6.54), 2.975 (1.67), 2.980 (1.54), 3.179 (1.03), 3.193 (4.35), 3.217 (4.16), 3.221 (4.03), 3.227 (3.59), 3.243 (5.20), 3.268 (4.40), 3.271 (4.27), 3.285 (3.41), 3.296 (4.32), 3.301 (2.91), 3.413 (1.49), 3.421 (1.26), 3.428 (1.65), 3.434 (2.62), 3.440 (2.97), 3.449 (2.89), 3.455 (3.19), 3.462 (2.63), 3.468 (2.40), 3.476 (2.57), 3.482 (2.38), 3.504 (1.98), 3.510 (2.45), 3.516 (2.34), 3.521 (2.50), 3.533 (2.91), 3.539 (3.17), 3.544 (3.24), 3.550 (3.05), 3.559 (1.56), 3.566 (2.04), 3.570 (1.68), 3.577 (1.91), 3.612 (5.35), 3.641 (5.02), 3.658 (1.72), 3.665 (1.86), 3.673 (1.58), 3.688 (1.00), 3.702 (3.37), 3.716 (5.63), 3.730 (3.33), 3.741 (5.92), 3.746 (7.54), 3.769 (2.20), 3.775 (2.88), 3.786 (1.02), 3.805 (1.46), 3.809 (1.52), 3.823 (1.73), 3.839 (0.90), 4.049 (0.93), 4.065 (0.58), 4.084 (4.22), 4.098 (5.59), 4.110 (4.16), 4.133 (0.94), 4.146 (0.61), 7.422 (0.55), 7.473 (2.00), 7.501 (10.82), 7.610 (4.18), 7.746 (1.68), 8.696 (1.70), 8.712 (3.52), 8.726 (1.70). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.92 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 452 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 72  ГР Н Условия С  108 мг, выход 35%, чистота 95%
-----	--	--	--

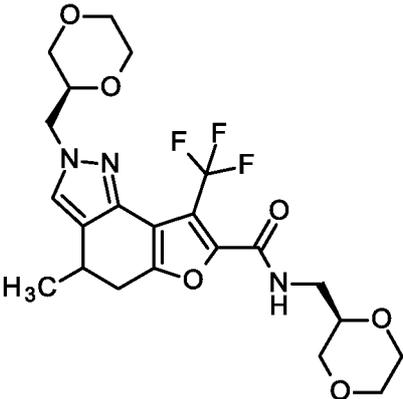
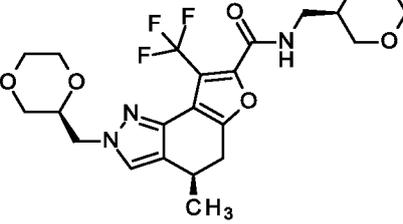
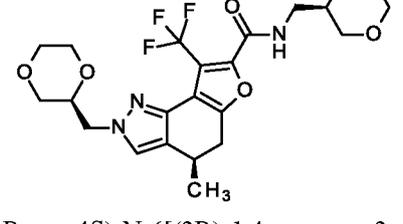
245	 <p>8-(дифторметил)-2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-([(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2Н-фуоро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.232 (1.01), 1.531 (0.48), 1.549 (1.49), 1.564 (1.42), 1.568 (2.21), 1.577 (2.03), 1.585 (1.81), 1.593 (1.38), 1.598 (1.89), 1.614 (1.25), 1.754 (0.47), 1.768 (1.05), 1.774 (0.80), 1.783 (1.85), 1.789 (2.48), 1.804 (4.31), 1.822 (4.37), 1.841 (2.92), 1.854 (1.83), 1.864 (1.65), 1.871 (2.10), 1.877 (1.77), 1.883 (2.08), 1.893 (1.39), 1.897 (1.61), 1.904 (1.43), 1.914 (1.16), 1.921 (1.08), 1.936 (0.69), 2.075 (0.57), 2.327 (4.41), 2.332 (3.20), 2.336 (1.41), 2.518 (16.00), 2.523 (11.50), 2.669 (4.49), 2.673 (3.16), 2.678 (1.34), 2.855 (1.81), 2.860 (1.87), 2.879 (8.15), 2.897 (6.87), 2.938 (7.01), 2.955 (9.01), 2.962 (3.06), 2.974 (2.12), 2.980 (2.01), 3.212 (0.70), 3.227 (1.54), 3.244 (5.48), 3.261 (6.67), 3.268 (5.71), 3.272 (6.25), 3.278 (6.19), 3.296 (6.96), 3.312 (2.81), 3.408 (1.25), 3.414 (1.71), 3.435 (3.29), 3.441 (3.67), 3.462 (3.05), 3.468 (2.88), 3.504 (2.46), 3.510 (2.85), 3.533 (3.48), 3.539 (3.47), 3.560 (1.60), 3.566 (2.23), 3.591 (1.67), 3.611 (6.29), 3.627 (4.59), 3.645 (4.36), 3.716 (3.44), 3.736 (2.88), 3.741 (5.52), 3.746 (7.33), 3.750 (6.20), 3.768 (5.97), 3.774 (5.20), 3.788 (2.76), 3.799 (1.71), 3.805 (1.82), 3.810 (1.93), 3.816 (1.77), 3.822 (2.29), 3.829 (1.58), 3.840 (1.14), 3.846 (0.93), 3.941 (0.98), 3.957 (3.20), 3.974 (4.41), 3.989 (2.93), 4.005 (0.76), 4.048 (1.35), 4.065 (0.89), 4.084 (6.00), 4.097 (7.45), 4.100 (7.29), 4.109 (5.65), 4.133 (1.28), 4.145 (0.89), 7.421 (0.59), 7.480 (2.84), 7.500 (15.43), 7.617 (6.03), 7.754 (2.35), 8.553 (0.44), 8.655 (2.25), 8.670 (4.77), 8.685 (2.21). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.00 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 436 [М-Н] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 72 ГР Н Условия С 83 мг, выход 28%, чистота 98%
-----	---	--	---

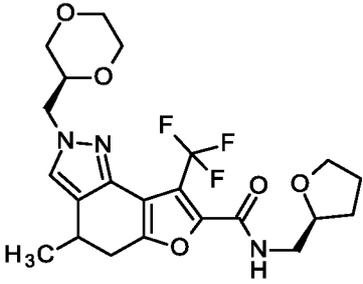
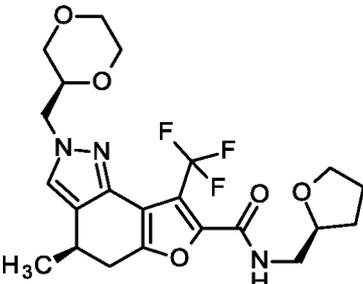
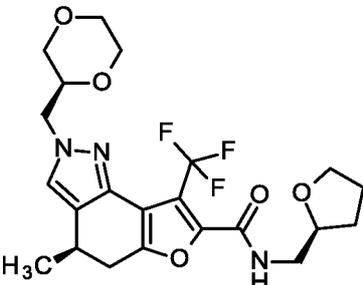
<p>246</p>  <p>(4±)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,8-диметил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.]: 1.280 (6.58), 1.297 (6.63), 2.440 (16.00), 2.522 (3.53), 2.551 (1.16), 2.567 (1.19), 2.583 (0.57), 2.592 (1.24), 2.713 (0.68), 2.960 (1.07), 2.978 (1.36), 3.001 (0.98), 3.020 (1.10), 3.159 (0.94), 3.179 (2.49), 3.194 (2.01), 3.203 (2.35), 3.208 (2.71), 3.226 (1.76), 3.232 (1.90), 3.242 (1.14), 3.261 (0.66), 3.276 (0.42), 3.413 (0.46), 3.419 (0.54), 3.440 (1.20), 3.446 (1.27), 3.467 (1.04), 3.473 (1.01), 3.509 (0.89), 3.515 (0.93), 3.537 (1.23), 3.544 (1.28), 3.564 (0.55), 3.570 (0.80), 3.606 (1.98), 3.622 (0.84), 3.630 (1.71), 3.636 (1.54), 3.652 (0.40), 3.682 (1.43), 3.689 (1.21), 3.712 (2.49), 3.740 (1.08), 5.385 (7.26), 7.067 (1.98), 7.086 (2.10), 7.294 (0.98), 7.307 (1.14), 7.310 (1.20), 7.323 (1.12), 7.682 (4.44), 7.684 (4.55), 7.755 (1.08), 7.759 (1.11), 7.774 (1.88), 7.778 (1.90), 7.794 (1.02), 7.798 (1.00), 8.043 (0.83), 8.058 (1.74), 8.073 (0.84), 8.536 (1.57), 8.546 (1.54), 8.548 (1.54).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.00 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 421 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 73</p> <p>GR H Условия В</p> <p>16 мг, выход 18%, чистота 95% Смесь двух изомеров</p>
<p>247</p>  <p>(4±)-4,8-диметил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.]: 1.280 (6.39), 1.296 (6.42), 1.548 (0.54), 1.565 (0.75), 1.572 (0.57), 1.580 (0.66), 1.593 (0.51), 1.774 (0.60), 1.779 (0.79), 1.794 (1.38), 1.812 (1.57), 1.830 (1.42), 1.843 (0.83), 1.856 (0.76), 1.860 (0.88), 1.874 (0.63), 1.881 (0.47), 1.891 (0.40), 2.439 (16.00), 2.517 (4.63), 2.522 (3.70), 2.548 (1.21), 2.565 (1.24), 2.582 (0.53), 2.590 (1.28), 2.673 (0.69), 2.712 (0.64), 2.959 (1.16), 2.977 (1.46), 3.000 (1.07), 3.019 (1.20), 3.157 (0.47), 3.174 (0.72), 3.181 (0.56), 3.193 (0.67), 3.199 (0.72), 3.211 (1.54), 3.214 (1.60), 3.227 (2.65), 3.245 (1.43), 3.581 (0.49), 3.600 (1.07), 3.618 (1.40), 3.636 (0.77), 3.731 (0.64), 3.748 (1.22), 3.766 (1.07), 3.784 (0.64), 3.926 (1.03), 3.943 (1.55), 3.958 (0.95), 5.385 (7.04), 7.067 (1.87), 7.086 (1.98), 7.291 (0.95), 7.294 (0.96), 7.304 (1.00), 7.307 (1.07), 7.310 (1.16), 7.313 (1.06), 7.322 (1.08), 7.325 (1.04), 7.681 (4.39), 7.683 (4.37), 7.755 (1.09), 7.759 (1.14), 7.774 (1.89), 7.778 (1.88), 7.794 (1.00), 7.798 (0.97), 7.965 (0.78), 7.980 (1.63), 7.995 (0.77), 8.532 (1.24), 8.534 (1.41), 8.536 (1.50), 8.538 (1.32), 8.544 (1.33), 8.546 (1.43), 8.548 (1.43), 8.550 (1.23).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.08 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 405 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 73</p> <p>GR H Условия В</p> <p>16 мг, выход 19%, чистота 95% Смесь двух изомеров</p>

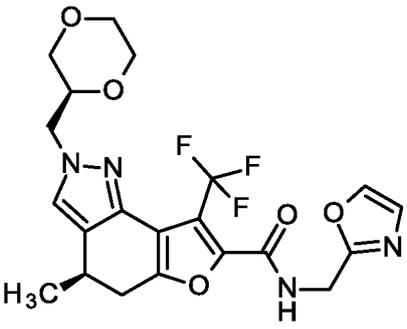
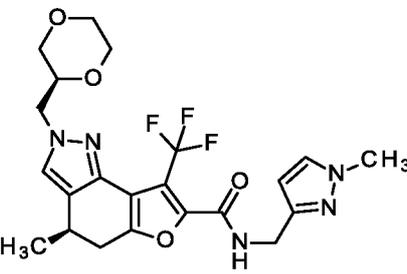
248	 <p>(4±)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,8-диметил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.258 (4.08), 1.265 (4.12), 1.275 (4.28), 1.281 (4.00), 2.470 (16.00), 2.522 (9.09), 2.549 (2.05), 2.574 (1.45), 2.755 (0.43), 2.938 (0.74), 2.943 (0.78), 2.957 (0.99), 2.962 (0.92), 2.980 (0.67), 2.986 (0.70), 2.998 (0.76), 3.004 (0.78), 3.124 (0.60), 3.141 (0.87), 3.148 (0.97), 3.163 (1.24), 3.183 (2.58), 3.197 (1.83), 3.207 (2.18), 3.212 (2.78), 3.231 (2.07), 3.236 (2.44), 3.247 (1.46), 3.266 (2.29), 3.281 (0.77), 3.294 (1.48), 3.416 (0.93), 3.421 (0.94), 3.443 (2.11), 3.449 (2.16), 3.470 (1.80), 3.476 (1.82), 3.512 (1.53), 3.518 (1.31), 3.540 (2.12), 3.546 (1.91), 3.568 (1.03), 3.573 (1.13), 3.616 (2.58), 3.633 (2.23), 3.639 (2.09), 3.687 (1.62), 3.692 (1.43), 3.716 (4.44), 3.745 (2.55), 3.847 (0.78), 4.071 (1.28), 4.084 (2.48), 4.096 (2.29), 7.508 (3.32), 8.043 (0.91), 8.057 (1.89), 8.073 (0.89). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.98 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 432 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 74 ГР Н Условия В 15 мг, выход 10%, чистота 95% Смесь двух изомеров
249	 <p>(4±)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,8-диметил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.257 (4.00), 1.264 (4.13), 1.274 (4.28), 1.281 (3.97), 1.551 (0.60), 1.568 (0.84), 1.576 (0.68), 1.584 (0.73), 1.596 (0.57), 1.613 (0.44), 1.781 (0.88), 1.797 (1.56), 1.815 (1.74), 1.833 (1.55), 1.846 (0.96), 1.863 (1.01), 1.877 (0.74), 1.895 (0.46), 2.469 (16.00), 2.522 (5.60), 2.545 (1.76), 2.570 (1.12), 2.937 (0.72), 2.943 (0.75), 2.955 (0.92), 2.962 (0.91), 2.979 (0.67), 2.985 (0.65), 2.997 (0.75), 3.003 (0.73), 3.122 (0.56), 3.140 (0.82), 3.157 (0.65), 3.165 (0.75), 3.182 (0.50), 3.214 (1.42), 3.218 (1.40), 3.230 (2.77), 3.233 (2.79), 3.244 (1.97), 3.249 (1.71), 3.267 (1.87), 3.292 (1.24), 3.416 (0.42), 3.427 (0.40), 3.436 (0.72), 3.443 (0.85), 3.448 (0.79), 3.454 (0.80), 3.464 (0.69), 3.475 (0.69), 3.481 (0.57), 3.507 (0.48), 3.513 (0.56), 3.521 (0.51), 3.526 (0.52), 3.535 (0.69), 3.541 (0.76), 3.549 (0.71), 3.556 (0.73), 3.568 (0.47), 3.583 (0.94), 3.602 (1.35), 3.620 (2.82), 3.638 (1.17), 3.647 (1.08), 3.723 (2.55), 3.751 (3.37), 3.768 (1.34), 3.786 (0.69), 3.847 (0.75), 3.930 (1.19), 3.946 (1.76), 3.961 (1.09), 4.070 (1.26), 4.077 (1.57), 4.084 (2.46), 4.095 (2.18), 7.507 (3.37), 7.964 (0.88), 7.980 (1.85), 7.994 (0.91). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 74 ГР Н Условия В 25 мг, выход 17%, чистота 95% Смесь двух изомеров

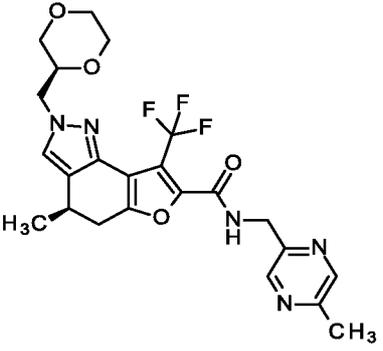
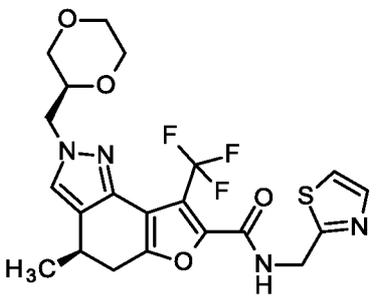
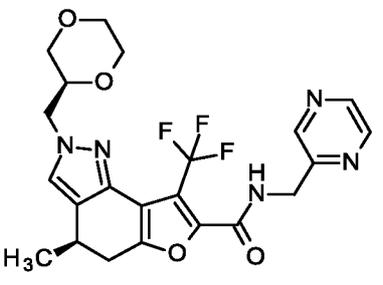
<p>250</p>  <p>(4±)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.286 (14.45), 1.303 (15.06), 2.323 (1.51), 2.327 (2.17), 2.331 (1.66), 2.447 (0.41), 2.518 (16.00), 2.523 (11.29), 2.595 (2.75), 2.621 (2.77), 2.636 (2.93), 2.663 (3.70), 2.669 (2.37), 2.673 (1.68), 3.025 (2.61), 3.044 (3.54), 3.067 (2.40), 3.085 (2.86), 3.178 (1.21), 3.195 (4.06), 3.219 (5.91), 3.236 (3.82), 3.247 (5.44), 3.257 (2.77), 3.262 (2.58), 3.278 (2.04), 3.421 (1.32), 3.428 (1.56), 3.449 (2.73), 3.455 (2.99), 3.476 (2.43), 3.482 (2.31), 3.522 (1.95), 3.528 (2.19), 3.551 (2.73), 3.557 (2.82), 3.577 (1.08), 3.583 (1.89), 3.619 (3.47), 3.626 (2.25), 3.642 (3.70), 3.664 (0.89), 3.695 (3.03), 3.700 (2.54), 3.723 (5.17), 3.751 (2.25), 5.395 (15.85), 7.079 (4.44), 7.099 (4.68), 7.295 (2.18), 7.298 (2.30), 7.307 (2.33), 7.310 (2.48), 7.314 (2.63), 7.317 (2.51), 7.326 (2.59), 7.329 (2.49), 7.727 (9.74), 7.729 (9.75), 7.758 (2.71), 7.762 (2.82), 7.777 (4.62), 7.781 (4.67), 7.796 (2.35), 7.800 (2.29), 8.533 (2.88), 8.535 (3.27), 8.537 (3.50), 8.539 (3.02), 8.545 (3.04), 8.547 (3.46), 8.549 (3.37), 8.552 (3.16), 8.736 (1.43), 8.751 (3.01), 8.766 (1.49).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.06</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 477</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 75</p> <p>GR Н Условия А</p> <p>36 мг, выход 54%, чистота 98% Смесь двух изомеров</p>
<p>251</p>  <p>(4±)-4-метил-2-[(5-метил-2-пиридил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидрофуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 0.879 (0.46), 1.277 (8.70), 1.294 (8.74), 1.537 (0.78), 1.556 (1.06), 1.564 (1.00), 1.572 (0.90), 1.586 (0.96), 1.602 (0.58), 1.770 (0.53), 1.791 (1.24), 1.807 (2.18), 1.825 (2.16), 1.843 (1.38), 1.859 (1.10), 1.869 (0.92), 1.876 (0.96), 1.881 (0.90), 1.888 (1.06), 1.902 (0.89), 1.908 (0.77), 1.919 (0.60), 2.269 (16.00), 2.424 (0.52), 2.523 (4.02), 2.541 (2.92), 2.581 (1.49), 2.607 (1.59), 2.622 (1.71), 2.665 (1.13), 2.669 (1.46), 2.673 (1.17), 2.739 (0.74), 2.753 (2.75), 3.015 (1.62), 3.032 (2.13), 3.056 (1.48), 3.074 (1.79), 3.164 (0.70), 3.181 (1.02), 3.190 (0.83), 3.198 (0.78), 3.207 (0.96), 3.225 (0.61), 3.250 (2.77), 3.265 (5.50), 3.280 (3.17), 3.377 (1.37), 3.594 (0.80), 3.613 (1.81), 3.631 (2.05), 3.649 (1.06), 3.738 (0.91), 3.754 (1.81), 3.771 (1.57), 3.791 (0.80), 3.916 (0.41), 3.932 (1.40), 3.948 (2.03), 3.963 (1.31), 5.337 (9.13), 7.016 (2.99), 7.036 (3.17), 7.577 (1.77), 7.581 (1.79), 7.597 (1.69), 7.601 (1.69), 7.689 (5.89), 8.370 (3.12), 8.694 (1.06), 8.709 (2.10), 8.724 (1.04).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.16</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 475</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 76</p> <p>GR Н Условия В</p> <p>8 мг, выход 5%, чистота 98% Смесь двух изомеров</p>

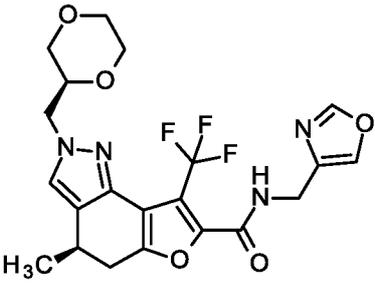
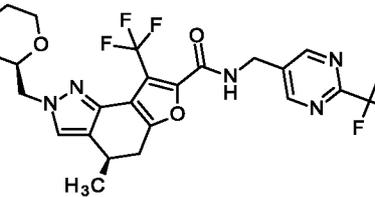
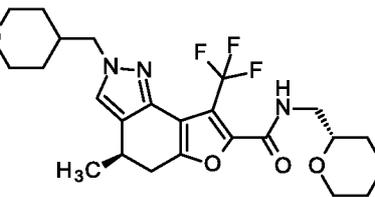
252	 <p>(4±)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.262 (7.51), 1.279 (7.71), 2.401 (2.07), 2.430 (16.00), 2.539 (1.95), 2.569 (1.49), 2.596 (1.56), 2.611 (1.50), 2.637 (1.51), 3.001 (1.33), 3.019 (1.66), 3.043 (1.11), 3.060 (1.40), 3.157 (0.91), 3.183 (1.14), 3.193 (1.71), 3.217 (2.75), 3.231 (1.84), 3.245 (3.10), 3.255 (1.74), 3.276 (1.14), 3.426 (0.83), 3.447 (1.56), 3.454 (1.64), 3.474 (1.28), 3.480 (1.27), 3.526 (1.11), 3.554 (1.58), 3.582 (0.98), 3.616 (2.30), 3.640 (2.37), 3.693 (1.78), 3.721 (3.23), 3.749 (1.40), 5.284 (7.36), 5.335 (0.42), 7.155 (0.29), 7.176 (0.39), 7.218 (2.42), 7.238 (2.75), 7.270 (0.25), 7.276 (0.25), 7.290 (0.17), 7.296 (0.18), 7.516 (0.86), 7.557 (1.76), 7.562 (1.79), 7.576 (1.61), 7.582 (1.61), 7.697 (4.88), 8.108 (0.35), 8.112 (0.34), 8.400 (2.75), 8.405 (2.75), 8.730 (0.92), 8.745 (1.85), 8.759 (0.93), 8.890 (0.19). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 491 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 77 ГР Н Условия А 26 мг, выход 34%, чистота 90% Смесь двух изомеров
253	 <p>(4±)-4-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.263 (7.06), 1.279 (7.15), 1.536 (0.55), 1.539 (0.53), 1.548 (0.47), 1.551 (0.52), 1.555 (0.79), 1.563 (0.74), 1.572 (0.64), 1.580 (0.51), 1.585 (0.72), 1.601 (0.45), 1.785 (0.66), 1.791 (0.86), 1.806 (1.54), 1.824 (1.53), 1.842 (0.99), 1.858 (0.82), 1.863 (0.48), 1.867 (0.58), 1.875 (0.64), 1.879 (0.57), 1.887 (0.75), 1.897 (0.48), 1.901 (0.57), 1.903 (0.57), 1.908 (0.53), 1.918 (0.42), 2.431 (16.00), 2.518 (2.83), 2.523 (1.88), 2.540 (0.77), 2.565 (1.15), 2.591 (1.26), 2.606 (1.32), 2.633 (1.44), 2.674 (0.47), 2.999 (1.34), 3.016 (1.75), 3.039 (1.20), 3.058 (1.49), 3.141 (0.50), 3.157 (0.72), 3.166 (0.55), 3.175 (0.51), 3.183 (0.67), 3.249 (2.12), 3.264 (4.32), 3.280 (2.35), 3.594 (0.53), 3.610 (1.11), 3.613 (1.25), 3.630 (1.48), 3.648 (0.85), 3.737 (0.67), 3.753 (1.34), 3.770 (1.16), 3.772 (1.10), 3.790 (0.67), 3.931 (1.05), 3.947 (1.56), 3.963 (1.01), 5.284 (6.79), 7.218 (2.33), 7.238 (2.60), 7.556 (1.73), 7.561 (1.73), 7.576 (1.49), 7.582 (1.54), 7.694 (4.67), 7.696 (4.66), 8.400 (2.42), 8.405 (2.42), 8.692 (0.79), 8.708 (1.63), 8.722 (0.77). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.13 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 475 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 77 ГР Н Условия А 12 мг, выход 18%, чистота 98% Смесь двух изомеров

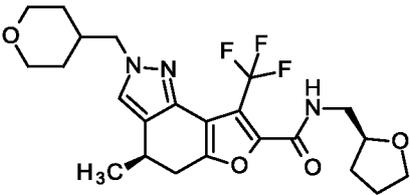
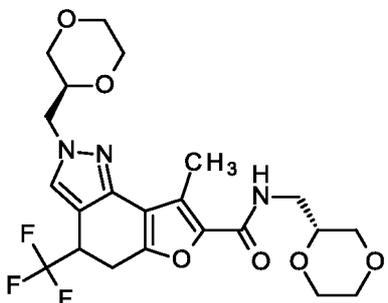
254	 <p>(4±)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.269 (7.91), 1.276 (8.23), 1.286 (8.65), 1.293 (7.98), 2.518 (16.00), 2.523 (11.32), 2.576 (1.69), 2.580 (1.60), 2.602 (1.57), 2.607 (1.54), 2.618 (1.67), 2.622 (1.55), 2.644 (1.69), 2.649 (1.60), 3.006 (1.49), 3.013 (1.48), 3.024 (1.96), 3.031 (1.94), 3.047 (1.35), 3.054 (1.42), 3.065 (1.63), 3.072 (1.65), 3.149 (1.07), 3.166 (1.57), 3.175 (1.23), 3.198 (2.91), 3.222 (4.30), 3.225 (4.27), 3.239 (3.10), 3.250 (5.34), 3.260 (2.57), 3.267 (4.05), 3.271 (3.91), 3.275 (3.49), 3.281 (1.65), 3.295 (2.81), 3.299 (3.01), 3.405 (0.82), 3.425 (2.37), 3.431 (2.01), 3.451 (4.16), 3.457 (3.39), 3.478 (3.40), 3.485 (2.30), 3.497 (1.17), 3.502 (1.26), 3.516 (1.03), 3.525 (3.36), 3.531 (3.33), 3.545 (1.54), 3.553 (3.63), 3.559 (3.26), 3.580 (1.47), 3.586 (1.84), 3.614 (5.13), 3.628 (2.41), 3.645 (5.24), 3.667 (0.88), 3.698 (3.04), 3.704 (2.56), 3.726 (7.35), 3.747 (4.43), 3.754 (4.24), 3.774 (1.45), 3.793 (0.50), 3.833 (1.30), 4.050 (0.42), 4.085 (2.45), 4.094 (4.94), 4.101 (4.25), 4.110 (3.87), 4.130 (0.51), 7.567 (9.09), 8.733 (1.66), 8.748 (3.45), 8.763 (1.65). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 78 ГР Н Условия В 143 мг, выход 49%, чистота 95% Смесь двух изомеров
254-1	 <p>(4R или 4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 1 Прим. 254</p>	R <sub>t</sub> = 3.25 мин. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.28 (d, 3H) 2.58 - 2.65 (m, 1H) 3.00 - 3.07 (m, 1H) 3.15 - 3.30 (m, 5H) 3.39 - 3.50 (m, 2H) 3.51 - 3.59 (m, 2H) 3.61 - 3.67 (m, 3H) 3.70 - 3.77 (m, 4H) 3.83 - 3.88 (m, 1H) 4.06 - 4.13 (m, 2H) 7.57 (m, 1H) 8.75 (t, 1H). [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -41.4° (c=1, ДМСО).	аналит. метод: Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; Элюент В: этанол; Изократический режим: 70%А+30%В; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25°С; УФ: 254 нм
254-2	 <p>(4R или 4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 2 Прим. 254</p>	R <sub>t</sub> = 3.86 мин. <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.28 (d, 3H) 2.58 - 2.64 (m, 1H) 3.01 - 3.07 (m, 1H) 3.13 - 3.31 (m, 5H) 3.41 - 3.49 (m, 2H) 3.49 - 3.59 (m, 2H) 3.61 - 3.67 (m, 3H) 3.70 - 3.77 (m, 4H) 3.79 - 3.86 (m, 1H) 4.05 - 4.14 (m, 2H) 7.57 (m, 1H) 8.75 (t, 1H). [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +16.6° (c=1, ДМСО).	

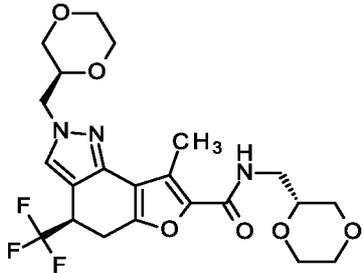
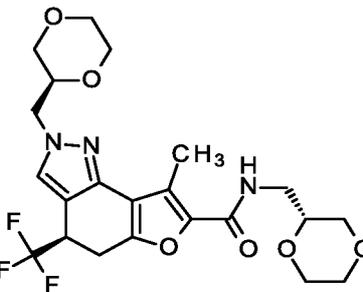
255	 <p>(4±)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.]:  1.25 - 1.30 (m, 3 H) 1.52 - 1.61 (m, 1 H)  1.75 - 1.96 (m, 3 H) 2.57 - 2.65 (m, 1 H)  2.99 - 3.08 (m, 1 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H)  3.24 - 3.30 (m, 3 H) 3.39 - 3.57 (m, 2 H)  3.60 - 3.67 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H)  3.80 - 3.89 (m, 1 H) 3.92 - 3.99 (m, 1 H)  4.08 - 4.11 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 8.70 - 8.73 (m, 1 H).  ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 78  ГР Н  Условия В  67 мг, выход 24%, чистота 95%  Смесь двух изомеров</p>
255-1	 <p>(4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид  Диастереомер 1 Прим. 255</p>	<p>R<sub>t</sub> = 3.83 мин.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.]:  1.28 (d, 3H) 1.52 - 1.58 (m, 1 H) 1.75 - 1.96 (m, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 3.01 - 3.06 (m, 1 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.24 - 3.30 (m, 3 H) 3.39 - 3.57 (m, 2 H) 3.60 - 3.64 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 3.92 - 3.99 (m, 1 H) 4.08 - 4.11 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 8.71 (t, 1H).  [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -4.6° (c=1, ДМСО).</p>	<p>аналит. метод:  Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; Колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6;  Элюент А: гексан + 0.1 об.% трифторуксусной кислоты; Элюент В: 2-пропанол;  Изократический режим:  80%А+20%В;  Поток: 1.4 мл/мин;  Температура: 25°C; УФ: 254 нм</p>
255-2	 <p>(4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид  Диастереомер 2 Прим. 255</p>	<p>R<sub>t</sub> = 4.31 мин.  <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ [м.д.]:  1.27 (d, 3H) 1.52 - 1.57 (m, 1 H) 1.75 - 1.94 (m, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 1 H) 3.01 - 3.06 (m, 1 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.25 - 3.30 (m, 3 H) 3.39 - 3.57 (m, 2 H) 3.60 - 3.64 (m, 2 H) 3.70 - 3.80 (m, 3 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 3.92 - 3.99 (m, 1 H) 4.09 - 4.12 (m, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 8.71 (t, 1H).  [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8.3° (c=1, ДМСО).</p>	

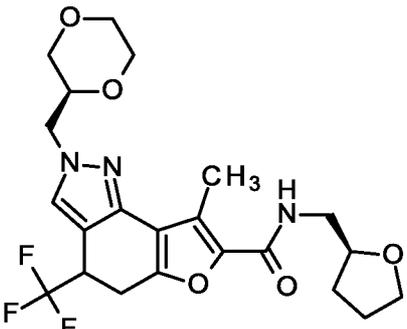
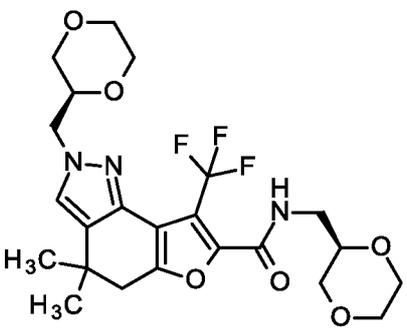
<p>256</p>  <p>(4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.280 (14.96), 1.296 (15.48), 2.318 (0.73), 2.322 (1.66), 2.326 (2.39), 2.331 (1.64), 2.518 (16.00), 2.522 (11.14), 2.596 (2.54), 2.605 (0.84), 2.623 (2.82), 2.638 (2.85), 2.664 (4.84), 2.668 (2.96), 2.673 (1.93), 3.013 (2.82), 3.031 (3.91), 3.055 (2.73), 3.073 (3.15), 3.160 (1.11), 3.177 (1.59), 3.185 (1.26), 3.193 (1.20), 3.202 (1.51), 3.219 (0.87), 3.244 (2.90), 3.269 (3.55), 3.273 (3.48), 3.297 (3.40), 3.400 (1.07), 3.406 (1.33), 3.427 (2.49), 3.433 (2.70), 3.454 (2.28), 3.461 (2.08), 3.516 (1.67), 3.523 (2.03), 3.545 (2.58), 3.552 (2.69), 3.572 (1.18), 3.578 (1.77), 3.611 (2.64), 3.639 (2.14), 3.721 (2.83), 3.728 (2.93), 3.735 (3.11), 3.747 (2.41), 3.757 (2.60), 3.764 (2.64), 3.822 (0.72), 3.828 (0.78), 3.835 (1.43), 3.842 (1.57), 3.851 (1.41), 3.860 (1.78), 3.866 (1.32), 3.875 (0.93), 3.882 (0.80), 4.062 (0.64), 4.098 (5.29), 4.104 (5.47), 4.114 (5.80), 4.117 (5.60), 4.139 (0.66), 4.536 (6.60), 4.552 (7.05), 7.170 (13.26), 7.172 (12.05), 7.574 (9.95), 7.576 (9.80), 8.069 (14.15), 8.071 (13.13), 9.345 (1.72), 9.359 (3.82), 9.373 (1.72).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.00</math> мин; МС (ЭРИ - отрицат.): <math>m/z = 467</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 79</p> <p>ГР Н Условия D 36 мг, выход 28%, чистота 95%</p>
<p>257</p>  <p>(4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.271 (4.49), 1.288 (4.66), 2.518 (5.76), 2.522 (4.02), 2.565 (0.94), 2.592 (1.01), 2.607 (0.93), 2.634 (0.94), 2.987 (0.83), 3.006 (1.17), 3.029 (0.81), 3.047 (0.92), 3.160 (0.49), 3.186 (0.44), 3.241 (0.87), 3.266 (1.08), 3.270 (1.03), 3.294 (1.06), 3.404 (0.42), 3.425 (0.76), 3.431 (0.84), 3.452 (0.70), 3.459 (0.62), 3.514 (0.51), 3.521 (0.61), 3.544 (0.78), 3.550 (0.81), 3.577 (0.52), 3.609 (0.81), 3.638 (0.64), 3.723 (1.04), 3.732 (0.96), 3.753 (0.92), 3.760 (0.83), 3.782 (16.00), 3.796 (0.66), 3.832 (0.44), 3.838 (0.50), 3.847 (0.44), 3.855 (0.55), 3.862 (0.42), 4.092 (1.65), 4.098 (1.66), 4.108 (1.84), 4.344 (2.26), 4.360 (2.40), 6.118 (2.80), 6.124 (2.75), 7.562 (2.99), 7.564 (3.00), 7.585 (2.37), 7.590 (2.33), 9.062 (0.57), 9.078 (1.25), 9.092 (0.58).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.01</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 480</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 79</p> <p>ГР Н Условия А 30 мг, выход 23%, чистота 95%</p>

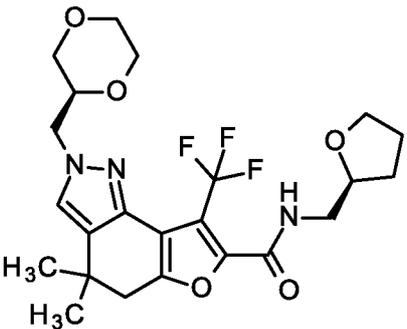
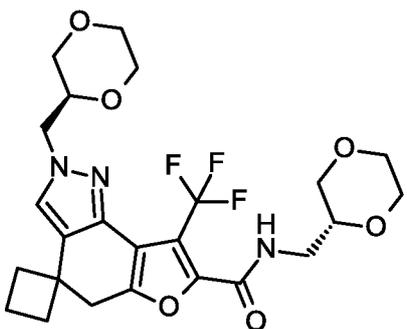
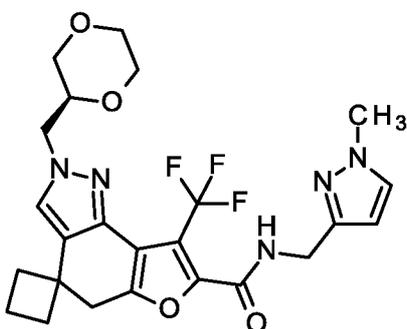
258	 <p>(4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.21 - 1.32 (m, 3 H) 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 2.96 - 3.09 (m, 1 H) 3.10 - 3.23 (m, 1 H) 3.24 - 3.31 (m, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 3.49 - 3.66 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.80 - 3.94 (m, 1 H) 4.03 - 4.20 (m, 2 H) 4.47 - 4.65 (m, 2 H) 7.41 - 7.68 (m, 1 H) 8.41 - 8.54 (m, 2 H) 9.22 - 9.38 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.01 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 490 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 79  GP H Условия А  68.3 мг, выход 53%, чистота 98%
259	 <p>(4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(1,3-тиазол-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.23 - 1.37 (m, 3 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H), 2.96 - 3.09 (m, 1 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 3.49 - 3.67 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 4.05 - 4.22 (m, 2 H), 4.65 - 4.88 (m, 2 H) 7.53 - 7.63 (m, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 7.71 - 7.80 (m, 1 H), 9.45 - 9.66 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.04 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 79  GP H Условия А  73.6 мг, выход 58%, чистота 98%
260	 <p>(4R или 4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(пиразин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.29 (d, 3H), 2.63 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.74 (dt, 2H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.35 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 0.99 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 476 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 79  GP G Условия А  37.5 мг, выход 59%, чистота 98%

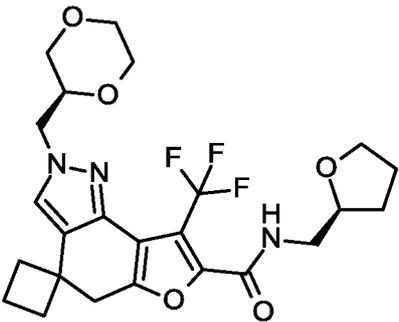
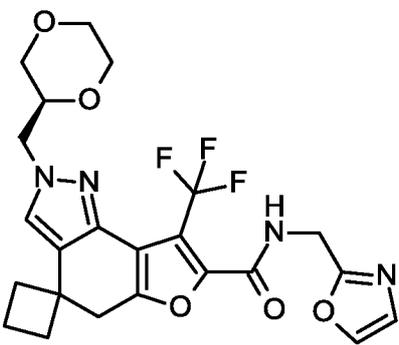
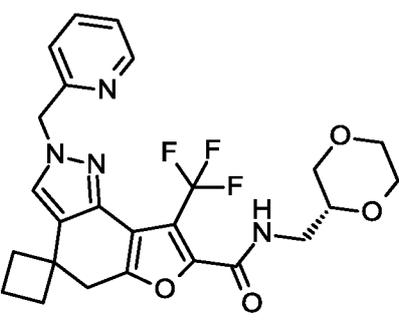
261	 <p>(4R или 4S)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-N-[(1,3-оксазол-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.28 (d, 3H), 2.61 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.33 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.13 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.00 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 465 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 79  GP G Условия А  34.2 мг, выход 55%, чистота 97%
262	 <p>(4R или 4S)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-N-{{2-(трифторметил)пиримидин-5-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.23 - 1.33 (m, 3 H) 2.53 - 2.64 (m, 1 H) 2.98 - 3.09 (m, 1 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.20 - 3.29 (m, 1 H) 3.38 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.67 (m, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 2 H) 3.81 - 3.91 (m, 1 H) 4.05 - 4.17 (m, 2 H) 4.47 - 4.70 (m, 2 H) 7.53 - 7.68 (m, 1 H) 8.91 - 9.13 (m, 2 H) 9.29 - 9.47 (m, 1 H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.17 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 544 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 79  GP G Условия А  36.2 мг, выход 41%, чистота 95%
263	 <p>(4R или 4S)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.184 (0.69), 1.194 (0.60), 1.214 (2.12), 1.244 (2.52), 1.255 (1.81), 1.270 (15.98), 1.286 (16.00), 1.408 (3.17), 1.438 (2.37), 1.969 (0.83), 1.979 (0.91), 1.988 (1.10), 1.998 (1.34), 2.007 (1.00), 2.016 (0.88), 2.026 (0.72), 2.038 (0.47), 2.327 (3.36), 2.332 (2.42), 2.336 (1.11), 2.518 (15.13), 2.523 (10.05), 2.566 (2.56), 2.592 (2.76), 2.608 (2.85), 2.634 (3.15), 2.669 (3.42), 2.673 (2.43), 2.678 (1.07), 3.002 (2.86), 3.019 (3.77), 3.043 (2.57), 3.061 (3.22), 3.143 (1.13), 3.159 (1.68), 3.169 (1.32), 3.178 (1.27), 3.186 (1.98), 3.195 (3.80), 3.202 (2.63), 3.219 (6.35), 3.223 (5.95), 3.237 (6.86), 3.243 (7.33), 3.247 (7.98), 3.257 (4.64), 3.273 (4.83), 3.292 (1.64), 3.308 (2.13), 3.423 (1.07), 3.429 (1.29), 3.449 (2.77), 3.456 (3.03), 3.476 (2.43), 3.483 (2.32), 3.524 (2.09), 3.530 (2.38), 3.552 (2.91), 3.559 (2.98), 3.578 (1.30), 3.585 (2.01), 3.596 (0.47), 3.620 (3.78), 3.627 (2.37), 3.644 (3.89), 3.660 (0.76), 3.666 (0.86), 3.696 (3.51), 3.702 (2.76), 3.725 (5.56), 3.752 (2.45), 3.802 (3.05), 3.808 (3.06), 3.831 (2.81), 3.837 (2.68), 3.948 (7.59), 3.966 (7.45), 4.079 (0.44), 5.758 (0.73), 7.581 (9.73), 7.629 (0.67), 8.718 (1.80), 8.733 (3.75), 8.747 (1.76). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.08 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 484 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 80  GP H Условия С  49.5 мг, выход 17%, чистота 95%

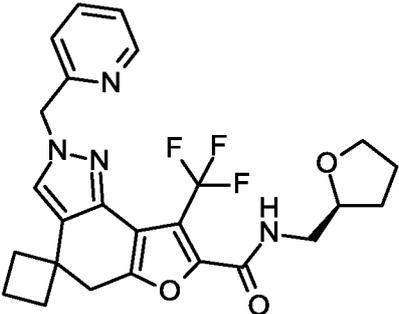
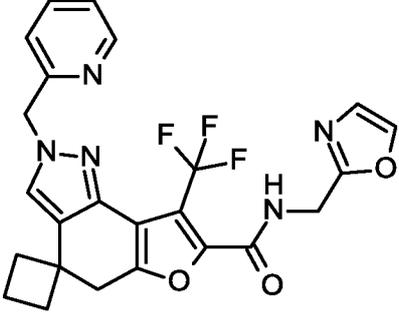
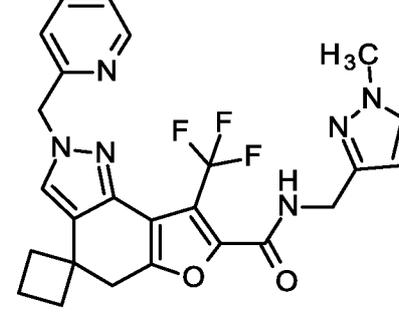
<p>264</p>  <p>(4 или 4S)-4-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-N-[[[(2S)-оксолан-2-ил]метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.214 (1.09), 1.244 (1.30), 1.269 (8.23), 1.286 (8.24), 1.406 (1.65), 1.437 (1.24), 1.518 (0.48), 1.538 (0.67), 1.558 (0.91), 1.566 (0.85), 1.574 (0.71), 1.587 (0.82), 1.604 (0.52), 1.772 (0.43), 1.793 (0.97), 1.809 (1.83), 1.827 (1.78), 1.844 (1.12), 1.860 (0.97), 1.870 (0.66), 1.877 (0.72), 1.889 (0.84), 1.899 (0.57), 1.903 (0.65), 1.910 (0.60), 1.921 (0.47), 1.969 (0.43), 1.987 (0.68), 1.997 (0.68), 2.332 (2.64), 2.336 (1.17), 2.518 (16.00), 2.523 (10.69), 2.562 (1.44), 2.588 (1.44), 2.603 (1.51), 2.629 (1.58), 2.673 (2.66), 2.678 (1.18), 2.999 (1.45), 3.017 (1.97), 3.040 (1.34), 3.058 (1.60), 3.142 (0.58), 3.159 (0.84), 3.168 (0.64), 3.177 (0.62), 3.185 (0.80), 3.216 (1.39), 3.245 (2.65), 3.251 (2.69), 3.267 (5.76), 3.282 (3.14), 3.373 (0.65), 3.596 (0.72), 3.615 (1.45), 3.633 (1.69), 3.651 (0.96), 3.740 (0.87), 3.757 (1.56), 3.773 (1.45), 3.776 (1.37), 3.794 (1.40), 3.802 (1.59), 3.808 (1.57), 3.830 (1.44), 3.837 (1.39), 3.918 (0.43), 3.934 (1.36), 3.948 (5.24), 3.965 (5.15), 7.579 (5.00), 8.682 (0.90), 8.697 (1.87), 8.711 (0.88).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.16 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 468 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 80</p> <p>GR Н Условия С</p> <p>57 мг, выход 21%, чистота 95%</p>
<p>265</p>  <p>(4±)-N-[[[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил]-2-[[[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил]-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.233 (0.43), 2.481 (16.00), 2.520 (5.15), 2.525 (3.51), 2.545 (0.83), 2.756 (0.78), 3.019 (0.66), 3.032 (0.68), 3.063 (0.91), 3.076 (0.89), 3.189 (1.19), 3.218 (1.27), 3.239 (1.77), 3.254 (0.89), 3.273 (1.63), 3.289 (0.92), 3.451 (1.15), 3.479 (1.01), 3.503 (0.43), 3.515 (0.65), 3.520 (0.69), 3.532 (0.74), 3.549 (0.98), 3.560 (0.60), 3.576 (0.56), 3.615 (1.53), 3.638 (1.33), 3.692 (1.03), 3.699 (0.90), 3.721 (2.83), 3.750 (1.92), 3.779 (0.44), 3.832 (0.12), 3.839 (0.12), 3.847 (0.29), 3.854 (0.33), 3.862 (0.23), 3.871 (0.41), 3.878 (0.36), 3.886 (0.34), 3.892 (0.35), 3.902 (0.22), 3.909 (0.29), 3.916 (0.21), 3.926 (0.14), 3.931 (0.12), 4.151 (1.64), 4.165 (1.96), 4.212 (0.14), 4.238 (0.28), 4.250 (0.28), 4.251 (0.29), 4.262 (0.40), 4.274 (0.37), 4.284 (0.29), 4.298 (0.22), 7.714 (1.59), 7.728 (1.53), 8.104 (0.61), 8.118 (1.28), 8.133 (0.58).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.02 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 486 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 81</p> <p>GR Н Условия В</p> <p>47 мг, выход 25%, чистота 95% Смесь двух изомеров</p>

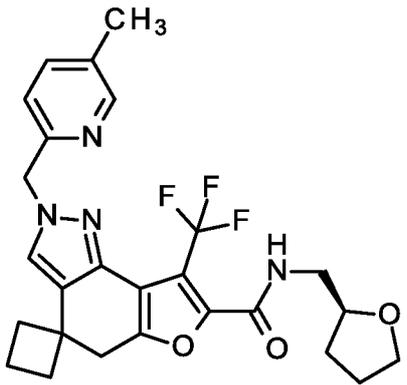
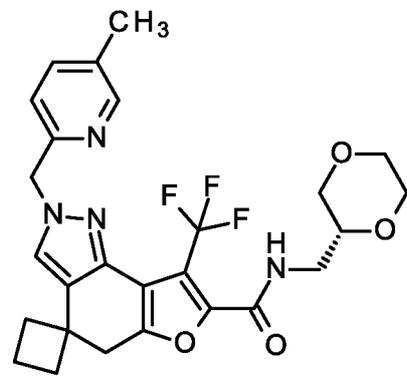
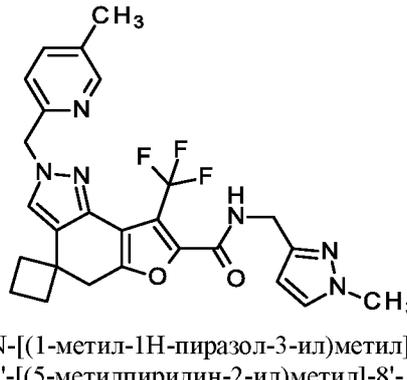
<p>265-1</p>	 <p>(4R или 4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 1 Прим. 265</p>	<p><math>R_t = 3.74</math> мин. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) <math>\delta</math> [м.д.]: 2.48 - 2.88 (s, 3 H) 3.04 (dd, 1H) 3.15 - 3.30 (m, 5 H) 3.41 - 3.48 (m, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 3.66 (m, 3 H) 3.64 - 3.75 (m, 4 H) 3.87 - 3.92 (m, 1 H) 4.12 - 4.20 (m, 2 H) 4.22 - 4.30 (m, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.12 (t, 1H).</p>	<p>аналит. метод: Прибор: Waters Alliance 2695; Колонка: УМС Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; Элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; Элюент В: этанол; Изократический режим: 80%A+20%B; Поток: 1.4 мл/мин; Температура: 25°C; УФ: 254 нм</p>
<p>265-2</p>	 <p>(4R или 4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид Диастереомер 2 Прим. 265</p>	<p><math>R_t = 4.35</math> мин. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) <math>\delta</math> [м.д.]: 2.48 - 2.88 (s, 3 H) 3.04 (dd, 1H) 3.15 - 3.30 (m, 5 H) 3.41 - 3.48 (m, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 3.66 (m, 3 H) 3.69 - 3.78 (m, 4 H) 3.83 - 3.89 (m, 1 H) 4.15 - 4.16 (m, 2 H) 4.21 - 4.30 (m, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.12 (t, 1H).</p>	

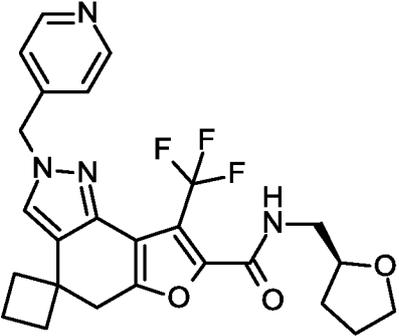
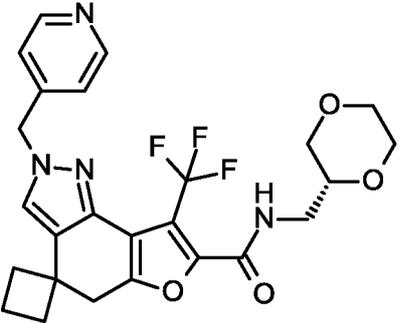
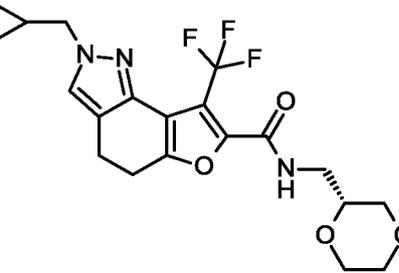
<p>266</p>  <p>(4±)-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил-8-метил-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.225 (0.46), 1.234 (0.48), 1.550 (0.44), 1.568 (0.55), 1.577 (0.43), 1.584 (0.48), 1.597 (0.46), 1.786 (0.75), 1.801 (1.23), 1.820 (1.32), 1.838 (0.99), 1.853 (0.72), 1.861 (0.57), 1.871 (0.70), 1.882 (0.50), 1.910 (0.50), 2.044 (0.43), 2.320 (0.77), 2.342 (2.28), 2.481 (16.00), 2.520 (7.44), 2.525 (4.84), 2.662 (0.76), 3.020 (0.81), 3.032 (0.80), 3.064 (1.04), 3.077 (0.93), 3.224 (1.26), 3.239 (2.56), 3.255 (1.45), 3.274 (1.50), 3.279 (1.18), 3.288 (1.06), 3.298 (1.35), 3.302 (1.73), 3.311 (2.10), 3.434 (0.58), 3.440 (0.57), 3.451 (0.68), 3.457 (0.71), 3.468 (0.46), 3.478 (0.67), 3.483 (0.61), 3.499 (0.58), 3.532 (0.81), 3.559 (0.65), 3.587 (0.61), 3.607 (1.07), 3.625 (2.11), 3.642 (1.00), 3.652 (0.88), 3.726 (1.68), 3.736 (0.98), 3.752 (2.68), 3.772 (1.40), 3.790 (0.58), 3.848 (0.41), 3.854 (0.44), 3.871 (0.56), 3.878 (0.49), 3.894 (0.49), 3.909 (0.46), 3.916 (0.53), 3.933 (1.01), 3.949 (1.32), 3.964 (0.82), 4.149 (2.14), 4.164 (2.41), 4.171 (1.09), 4.260 (0.56), 4.272 (0.64), 7.713 (2.12), 7.727 (1.33), 8.031 (0.63), 8.047 (1.31), 8.061 (0.63).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 470 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 81</p> <p>ГР Н Условия В</p> <p>4.5 мг, выход 2%, чистота 95% Смесь двух изомеров</p>
<p>267</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил-4,4-диметил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.154 (0.55), 1.172 (1.14), 1.181 (0.66), 1.190 (0.62), 1.249 (16.00), 1.261 (15.70), 1.988 (1.97), 2.518 (13.13), 2.523 (9.04), 2.812 (10.66), 3.189 (0.48), 3.200 (2.16), 3.224 (3.77), 3.228 (2.77), 3.238 (3.28), 3.252 (4.11), 3.264 (3.86), 3.269 (2.73), 3.278 (1.93), 3.294 (2.73), 3.412 (0.79), 3.419 (1.04), 3.426 (0.91), 3.433 (1.13), 3.440 (1.79), 3.446 (2.06), 3.453 (2.02), 3.460 (2.11), 3.468 (1.70), 3.474 (1.58), 3.480 (1.78), 3.487 (1.65), 3.514 (1.30), 3.519 (1.52), 3.526 (1.56), 3.532 (1.71), 3.542 (1.82), 3.549 (1.99), 3.554 (2.29), 3.561 (2.26), 3.569 (1.01), 3.575 (1.20), 3.580 (0.99), 3.587 (1.48), 3.618 (4.23), 3.633 (1.72), 3.647 (3.68), 3.671 (0.65), 3.704 (2.14), 3.710 (1.97), 3.728 (5.11), 3.756 (3.75), 3.818 (0.52), 3.833 (1.02), 3.839 (1.14), 3.849 (0.94), 3.856 (1.24), 3.863 (0.91), 3.872 (0.61), 4.018 (0.45), 4.035 (0.41), 4.083 (4.19), 4.097 (4.84), 7.491 (0.59), 7.593 (10.60), 8.741 (1.18), 8.756 (2.43), 8.771 (1.18).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 498 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 82</p> <p>ГР Н Условия С</p> <p>61 мг, выход 32%, чистота 95%</p>

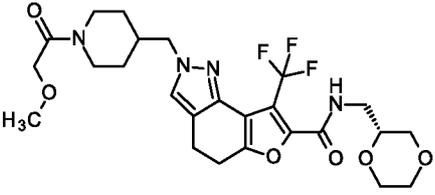
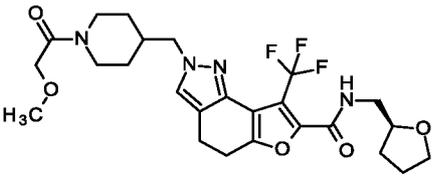
268	 <p>2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил-4,4-диметил-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.249 (5.15), 1.259 (5.05), 1.542 (0.26), 1.561 (0.35), 1.570 (0.33), 1.578 (0.26), 1.591 (0.31), 1.607 (0.19), 1.796 (0.39), 1.812 (0.68), 1.829 (0.71), 1.848 (0.42), 1.865 (0.29), 1.884 (0.32), 1.896 (0.34), 1.912 (0.26), 1.927 (0.19), 2.074 (16.00), 2.327 (0.99), 2.332 (0.72), 2.518 (4.68), 2.523 (3.12), 2.669 (1.03), 2.673 (0.74), 2.808 (3.68), 3.240 (0.61), 3.253 (1.06), 3.268 (2.62), 3.283 (1.15), 3.294 (0.85), 3.419 (0.25), 3.440 (0.53), 3.446 (0.57), 3.468 (0.48), 3.474 (0.44), 3.514 (0.38), 3.520 (0.44), 3.542 (0.55), 3.549 (0.54), 3.575 (0.34), 3.597 (0.27), 3.618 (1.12), 3.634 (0.71), 3.652 (0.62), 3.727 (0.99), 3.733 (0.68), 3.757 (1.32), 3.775 (0.57), 3.795 (0.35), 3.833 (0.32), 3.839 (0.35), 3.856 (0.39), 3.922 (0.16), 3.938 (0.49), 3.955 (0.79), 3.970 (0.52), 4.082 (1.41), 4.096 (1.58), 7.591 (3.44), 8.706 (0.37), 8.721 (0.76), 8.736 (0.37). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.15 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 484 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 82 GP H Условия С 33 мг, выход 18%, чистота 95%
269	 <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.89-2.18 (m, 6H), 3.09 (s, 2H), 3.17-3.31 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 3H), 3.69-3.77 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.07-4.16 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.75 (t, 1H) ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 512 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 83 и CAS-RN:[1523541-84-5] GP G Условия А 14.9 мг (выход 44%, чистота 95%)
270	 <p>2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.88-2.18 (m, 6H), 3.08 (s, 2H), 3.28 (dd, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.75 (dd, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.35 (d, 2H), 6.13 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.08 (t, 1H) ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 506 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 83 и CAS-RN:[612511-81-6] GP G Условия А 12.1 мг (выход 36%, чистота 95%)

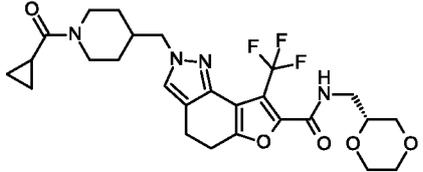
271	 <p>2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.53-1.62 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.01-2.15 (m, 5H), 3.09 (s, 2H), 3.24-3.31 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.72-3.79 (m, 3H), 3.82-4.01 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 496 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 83 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G Условия А  6.9 мг (выход 34%, чистота 90%)
272	 <p>2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.92-2.16 (m, 6H), 3.10 (s, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.64 (br d, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 4.55 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.37 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.08 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 493 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 83 и CAS-RN:[885331-17-9]  GP G Условия А  4.20 мг (выход 21%, чистота 90%)
273	 <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-(пиридин-2-илметил)-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.90-2.07 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 3.19-3.28 (m, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.53-8.56 (m, 1H), 8.76 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.12 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 503 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 84 и CAS-RN:[1523541-84-5]  GP G Условия А  14.2 мг (выход 43%, чистота 95%)

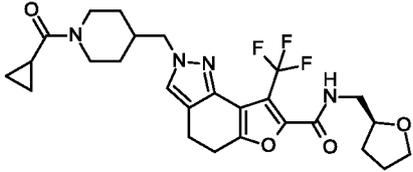
274	 <p>2'-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.53-1.64 (m, 1H), 1.74-2.01 (m, 4H), 2.02-2.17 (m, 5H), 3.11 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.95 (quin, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.51-8.58 (m, 1H), 8.72 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.17 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 84 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G Условия А  20.3 мг (выход 65%, чистота 96%)
275	 <p>N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2'-(пиридин-2-илметил)-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.90-2.19 (m, 6H), 3.12 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.53-8.57 (m, 1H), 9.37 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 484 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 84 и CAS-RN:[885331-17-9]  GP G Условия А  4.1 мг (выход 5%, чистота 90%)
276	 <p>N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2'-(пиридин-2-илметил)-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуру[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.89-2.18 (m, 6H), 3.09 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.13 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.31 (ddd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.50-8.58 (m, 1H), 9.08 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 497 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 84 и CAS-RN:[612511-81-6]  GP G Условия А  8.6 мг (выход 10%, чистота 90%)

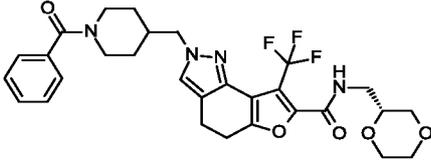
277	 <p>2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.52-1.62 (m, 1H), 1.72-1.96 (m, 3H), 1.97-2.17 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 3.95 (quin, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 8.71 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.23 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 501 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 85 и CAS-RN:[7175-81-7]  GP G Условия А  6.2 мг (выход 16%, чистота 95%)
278	 <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.95-2.17 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.18-3.29 (m, 3H), 3.42-3.49 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.69-3.78 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 8.75 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 517 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 85 и CAS-RN:[1523541-84-5]  GP G Условия А  8.6 мг (выход 21%, чистота 91%)
279	 <p>N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 1.91-2.17 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.36-8.41 (m, 1H), 9.07 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.17 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 509 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 85 и CAS-RN:[612511-81-6]  GP G Условия А  3.0 мг (выход 8%, чистота 95%)

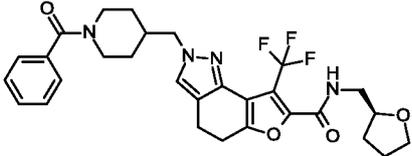
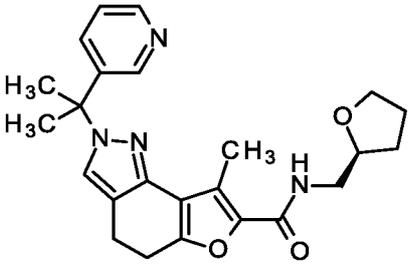
<p>280</p>  <p>2'-(пиридин-4-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.53-1.62 (m, 1H), 1.78-2.07 (m, 4H), 2.08-2.16 (m, 5H), 3.11 (s, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.51-8.56 (m, 2H), 8.73 (t, 1H) ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.01 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 501 [M-H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 86 и CAS-RN:[7175-81-7] GP G Условия А 10.8 мг (выход 48%, чистота 82%)</p>
<p>281</p>  <p>N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-(пиридин-4-илметил)-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.92-2.19 (m, 6H), 3.12 (s, 2H), 3.19-3.28 (m, 3H), 3.46 (td, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.22 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.76 (t, 1H) ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 487 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 86 и CAS-RN:[1523541-84-5] GP G Условия А 6.9 мг (выход 29%, чистота 81%)</p>
<p>282</p>  <p>2-(циклопропилметил)-N-{{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8'-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.332 (0.48), 0.343 (2.00), 0.347 (1.74), 0.355 (1.92), 0.370 (0.72), 0.486 (0.69), 0.497 (1.62), 0.501 (1.69), 0.506 (0.90), 0.516 (1.72), 0.521 (1.57), 0.532 (0.54), 1.205 (0.72), 1.224 (0.60), 2.518 (16.00), 2.522 (11.04), 2.852 (0.64), 2.870 (2.20), 2.888 (1.88), 2.931 (2.08), 2.948 (2.51), 2.967 (0.68), 2.973 (0.62), 3.196 (0.93), 3.201 (0.69), 3.221 (1.90), 3.236 (1.37), 3.249 (2.50), 3.262 (1.39), 3.279 (1.62), 3.297 (1.08), 3.315 (2.81), 3.322 (4.01), 3.386 (3.58), 3.424 (1.11), 3.450 (1.14), 3.456 (1.30), 3.464 (0.45), 3.477 (0.98), 3.483 (0.93), 3.524 (0.70), 3.530 (0.85), 3.552 (1.12), 3.585 (0.70), 3.619 (1.22), 3.643 (1.21), 3.695 (1.01), 3.724 (1.72), 3.751 (0.81), 3.909 (3.44), 3.927 (3.42), 7.600 (3.49), 8.536 (1.12), 8.727 (0.57), 8.742 (1.14), 8.757 (0.53). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.11 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 426 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 87 GP H Условия В 16 мг, выход 19%, чистота 95%</p>

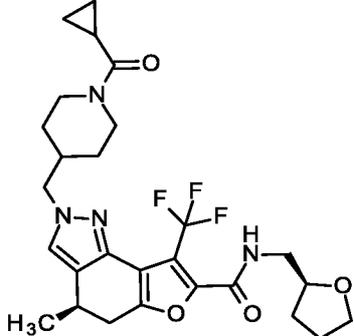
<p>283</p>  <p>N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-{{[1-(метоксиацетил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.007 (0.19), 1.016 (0.20), 1.038 (0.21), 1.046 (0.21), 1.120 (0.20), 1.125 (0.21), 1.128 (0.20), 1.138 (0.12), 1.151 (0.22), 1.155 (0.21), 1.513 (0.63), 1.543 (0.49), 1.993 (0.19), 2.001 (0.23), 2.009 (0.26), 2.019 (0.21), 2.331 (1.04), 2.518 (6.47), 2.523 (4.60), 2.673 (1.05), 2.844 (0.37), 2.862 (1.42), 2.880 (1.31), 2.925 (1.30), 2.943 (1.88), 2.962 (0.44), 2.967 (0.41), 3.196 (0.77), 3.220 (1.33), 3.225 (1.16), 3.235 (0.96), 3.249 (1.83), 3.257 (16.00), 3.262 (1.18), 3.278 (0.63), 3.297 (0.55), 3.429 (0.33), 3.450 (0.63), 3.456 (0.67), 3.477 (0.55), 3.484 (0.52), 3.525 (0.49), 3.530 (0.55), 3.553 (0.66), 3.559 (0.64), 3.585 (0.47), 3.620 (0.84), 3.643 (0.84), 3.695 (0.78), 3.701 (0.72), 3.723 (1.39), 3.752 (0.71), 3.956 (1.52), 3.973 (1.64), 4.011 (1.17), 4.059 (1.14), 4.093 (0.29), 4.276 (0.28), 4.309 (0.26), 7.536 (2.44), 8.722 (0.43), 8.736 (0.90), 8.751 (0.41). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.89 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 539 [М-Н].</p>	<p>Промежуточное соединение 88</p> <p>GR H Условия С</p> <p>24 мг, выход 11%, чистота 95%</p>
<p>284</p>  <p>2-{{[1-(метоксиацетил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.015 (0.20), 1.037 (0.21), 1.126 (0.20), 1.150 (0.20), 1.510 (0.58), 1.542 (0.75), 1.559 (0.53), 1.567 (0.41), 1.575 (0.32), 1.589 (0.36), 1.605 (0.22), 1.773 (0.22), 1.794 (0.43), 1.810 (0.78), 1.827 (0.75), 1.845 (0.49), 1.861 (0.41), 1.877 (0.33), 1.889 (0.39), 1.903 (0.29), 1.921 (0.21), 1.941 (0.13), 2.010 (0.26), 2.518 (2.76), 2.523 (2.06), 2.843 (0.32), 2.862 (1.39), 2.879 (1.32), 2.921 (1.37), 2.939 (1.88), 2.958 (0.43), 2.964 (0.40), 2.997 (0.17), 3.225 (0.17), 3.257 (16.00), 3.268 (2.28), 3.283 (1.24), 3.597 (0.27), 3.616 (0.61), 3.634 (0.75), 3.651 (0.44), 3.718 (0.30), 3.741 (0.56), 3.758 (0.80), 3.773 (0.67), 3.776 (0.58), 3.794 (0.40), 3.919 (0.19), 3.934 (0.56), 3.954 (1.70), 3.972 (1.71), 4.012 (1.14), 4.059 (1.11), 4.093 (0.28), 4.276 (0.26), 4.307 (0.25), 7.534 (2.42), 7.953 (0.13), 8.682 (0.41), 8.697 (0.88), 8.712 (0.41). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.00 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 523 [М-Н].</p>	<p>Промежуточное соединение 88</p> <p>GR H Условия С</p> <p>22 мг, выход 10%, чистота 95%</p>

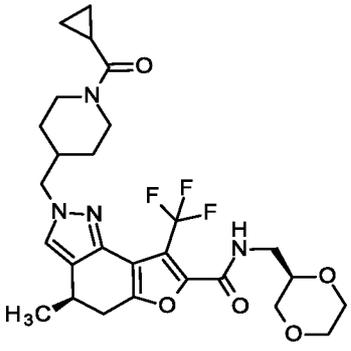
<p>285</p>  <p>2-{{[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.653 (4.01), 0.674 (6.50), 0.994 (0.63), 1.024 (0.69), 1.140 (0.66), 1.169 (0.67), 1.504 (1.15), 1.567 (0.97), 1.595 (0.77), 1.914 (0.63), 1.933 (1.23), 1.938 (0.95), 1.947 (2.14), 1.964 (1.10), 1.977 (0.61), 2.007 (0.63), 2.017 (0.75), 2.026 (0.85), 2.035 (1.02), 2.045 (0.82), 2.064 (0.59), 2.075 (0.50), 2.318 (1.12), 2.323 (2.59), 2.327 (3.73), 2.332 (2.62), 2.336 (1.11), 2.518 (16.00), 2.523 (11.74), 2.660 (1.16), 2.665 (2.70), 2.669 (3.80), 2.673 (2.68), 2.679 (1.26), 2.841 (1.28), 2.846 (1.28), 2.865 (5.49), 2.883 (4.41), 2.929 (4.76), 2.945 (6.65), 2.952 (2.39), 2.964 (1.64), 2.969 (1.63), 2.999 (0.52), 3.029 (0.92), 3.062 (0.51), 3.187 (0.63), 3.197 (2.96), 3.202 (1.47), 3.221 (5.03), 3.225 (3.69), 3.236 (3.53), 3.250 (6.01), 3.264 (3.31), 3.280 (2.18), 3.298 (1.41), 3.314 (2.02), 3.423 (0.97), 3.430 (1.20), 3.450 (2.48), 3.457 (2.67), 3.478 (2.24), 3.484 (2.07), 3.525 (1.85), 3.531 (2.04), 3.553 (2.55), 3.559 (2.60), 3.580 (1.08), 3.586 (1.82), 3.606 (0.95), 3.613 (2.71), 3.621 (3.21), 3.627 (1.99), 3.644 (3.28), 3.660 (0.71), 3.667 (0.81), 3.696 (2.82), 3.701 (2.29), 3.724 (4.69), 3.730 (3.95), 3.753 (1.99), 3.967 (5.95), 3.985 (5.90), 4.205 (0.81), 4.237 (0.84), 4.308 (0.91), 4.339 (0.83), 7.540 (9.78), 8.720 (1.62), 8.735 (3.54), 8.750 (1.66).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.94 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 535 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 89</p> <p>GR H Условия C</p> <p>41 мг, выход 18%, чистота 95%</p>
--	--	---

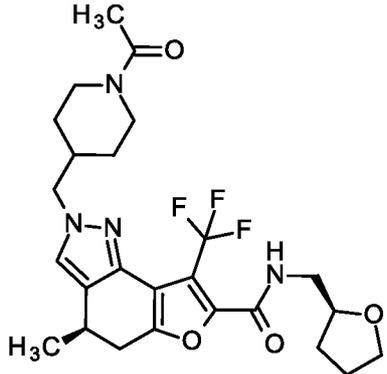
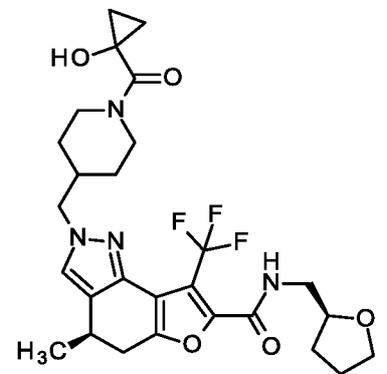
<p>286</p>  <p>2-{{[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.654 (6.93), 0.673 (11.20), 0.994 (1.11), 1.023 (1.22), 1.139 (1.17), 1.166 (1.20), 1.497 (1.94), 1.522 (1.96), 1.540 (2.64), 1.543 (2.59), 1.560 (4.07), 1.568 (3.92), 1.576 (3.27), 1.584 (2.69), 1.590 (3.40), 1.605 (2.35), 1.758 (0.54), 1.773 (1.27), 1.779 (0.92), 1.788 (2.17), 1.794 (2.75), 1.810 (4.87), 1.828 (4.72), 1.845 (3.09), 1.861 (2.67), 1.866 (1.48), 1.871 (1.79), 1.878 (2.13), 1.882 (1.84), 1.890 (2.41), 1.900 (1.62), 1.904 (1.93), 1.907 (1.91), 1.911 (1.98), 1.921 (1.81), 1.928 (2.97), 1.947 (3.72), 1.963 (1.94), 1.978 (1.11), 2.007 (1.13), 2.017 (1.30), 2.025 (1.52), 2.034 (1.78), 2.043 (1.42), 2.053 (1.19), 2.062 (0.99), 2.327 (4.06), 2.331 (2.87), 2.336 (1.28), 2.518 (15.60), 2.523 (10.84), 2.556 (1.16), 2.669 (4.17), 2.673 (2.88), 2.678 (1.38), 2.841 (2.14), 2.845 (2.22), 2.864 (9.11), 2.882 (7.77), 2.923 (8.53), 2.934 (4.87), 2.941 (11.65), 2.948 (3.94), 2.960 (2.82), 2.966 (2.76), 2.996 (3.71), 3.029 (1.65), 3.060 (0.92), 3.254 (7.30), 3.268 (14.11), 3.283 (7.80), 3.597 (1.79), 3.614 (3.59), 3.616 (3.90), 3.634 (4.74), 3.652 (2.78), 3.740 (2.31), 3.756 (4.17), 3.757 (4.27), 3.761 (2.86), 3.773 (4.22), 3.776 (3.61), 3.794 (2.43), 3.920 (1.16), 3.936 (3.53), 3.951 (6.28), 3.966 (13.96), 3.984 (10.67), 4.205 (1.42), 4.239 (1.49), 4.308 (1.59), 4.341 (1.44), 7.539 (16.00), 8.684 (2.67), 8.700 (5.70), 8.714 (2.69).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.99 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 521 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 89</p> <p>GR H Условия C</p> <p>54 мг, выход 26%, чистота 98%</p>
--	--	---

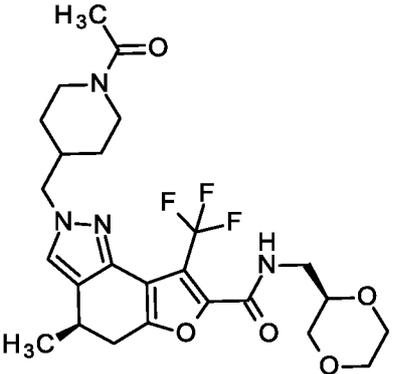
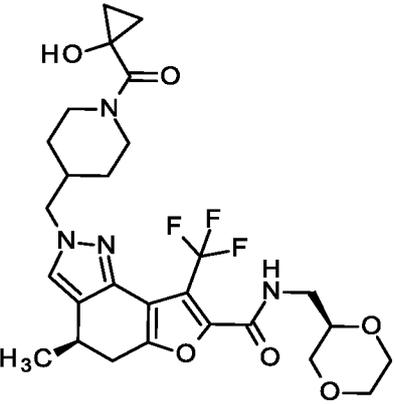
<p>287</p>  <p>2-[(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил]-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифтометил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]:  1.134 (0.47), 1.144 (0.58), 1.165 (1.40),  1.175 (1.46), 1.195 (1.58), 1.206 (1.49),  1.225 (0.77), 1.237 (0.67), 1.513 (0.50),  1.598 (0.50), 2.051 (0.63), 2.059 (0.77),  2.336 (1.09), 2.518 (16.00), 2.523  (11.35), 2.679 (1.17), 2.754 (0.48), 2.836  (1.00), 2.841 (1.02), 2.860 (3.92), 2.877  (3.37), 2.922 (3.76), 2.938 (4.78), 2.957  (1.43), 2.962 (1.40), 3.185 (0.49), 3.195  (2.22), 3.199 (1.14), 3.219 (3.95), 3.223  (2.84), 3.233 (2.76), 3.247 (4.65), 3.261  (2.51), 3.276 (1.65), 3.295 (1.15), 3.311  (1.46), 3.422 (0.70), 3.428 (0.92), 3.449  (1.90), 3.455 (2.07), 3.476 (1.75), 3.482  (1.63), 3.523 (1.76), 3.528 (2.03), 3.551  (2.33), 3.558 (2.36), 3.578 (1.06), 3.584  (1.56), 3.603 (0.78), 3.618 (2.61), 3.625  (1.62), 3.634 (1.24), 3.642 (2.50), 3.648  (1.97), 3.657 (0.55), 3.663 (0.59), 3.693  (2.18), 3.700 (1.80), 3.722 (3.64), 3.727  (3.08), 3.751 (1.54), 3.981 (3.22), 3.998  (3.22), 4.448 (0.43), 7.331 (3.04), 7.334  (2.02), 7.336 (1.89), 7.340 (4.21), 7.349  (5.12), 7.355 (5.14), 7.364 (0.81), 7.418  (2.00), 7.421 (1.67), 7.426 (6.20), 7.429  (5.86), 7.431 (3.82), 7.437 (8.23), 7.443  (8.52), 7.452 (0.81), 7.544 (7.58), 8.718  (1.30), 8.732 (2.78), 8.747 (1.27).  ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_1 = 1.09</math> мин; МС  (ЭРИ - отрицат.): <math>m/z = 571</math> [М-Н].</p>	<p>Промежуточное соединение 90</p> <p>GR H Условия C</p> <p>31 мг, выход 15%, чистота 95%</p>
--	--	---

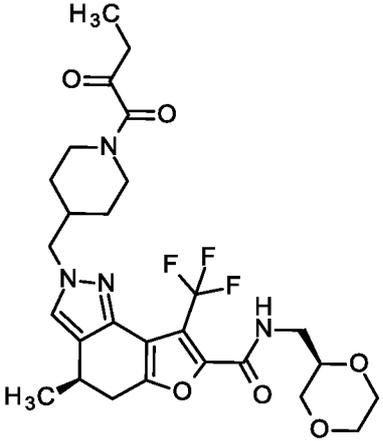
<p>288</p>  <p>2-[(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H}</math>-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.133 (0.74), 1.144 (0.99), 1.165 (2.26), 1.173 (2.35), 1.195 (2.55), 1.206 (2.36), 1.225 (1.26), 1.235 (1.08), 1.352 (0.49), 1.496 (1.52), 1.520 (0.83), 1.537 (1.67), 1.557 (2.28), 1.565 (2.19), 1.574 (2.01), 1.582 (1.80), 1.587 (2.35), 1.603 (1.79), 1.757 (0.45), 1.771 (0.94), 1.778 (0.76), 1.787 (1.70), 1.792 (2.07), 1.808 (3.75), 1.826 (3.57), 1.844 (2.43), 1.859 (1.97), 1.864 (1.12), 1.868 (1.38), 1.876 (1.56), 1.880 (1.41), 1.887 (1.82), 1.898 (1.18), 1.902 (1.44), 1.904 (1.39), 1.908 (1.27), 1.919 (1.06), 1.940 (0.60), 2.059 (1.23), 2.337 (1.53), 2.518 (16.00), 2.523 (10.91), 2.679 (1.75), 2.736 (0.80), 2.834 (1.57), 2.840 (1.63), 2.859 (6.27), 2.876 (5.56), 2.918 (6.18), 2.935 (7.72), 2.953 (2.27), 2.959 (2.18), 2.995 (1.22), 3.251 (5.52), 3.266 (10.61), 3.281 (5.95), 3.552 (0.66), 3.596 (1.52), 3.611 (2.85), 3.615 (3.06), 3.632 (3.59), 3.650 (2.09), 3.739 (1.85), 3.756 (3.28), 3.771 (3.04), 3.774 (2.71), 3.792 (1.86), 3.917 (0.92), 3.932 (2.63), 3.949 (4.47), 3.964 (3.17), 3.980 (5.92), 3.997 (5.22), 4.430 (0.68), 7.331 (4.93), 7.334 (3.26), 7.336 (3.07), 7.340 (6.82), 7.349 (8.23), 7.355 (8.10), 7.364 (1.27), 7.402 (0.61), 7.418 (3.28), 7.421 (2.80), 7.426 (9.96), 7.429 (9.36), 7.431 (6.15), 7.437 (13.06), 7.443 (13.62), 7.452 (1.11), 7.542 (12.00), 8.680 (2.07), 8.695 (4.42), 8.709 (1.97).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.06</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 557</math> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 90</p> <p>GP H Условия С</p> <p>35 мг, выход 18%, чистота 98%</p>
<p>289</p>  <p>8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-2-[2-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.53-1.62 (m, 1H), 1.76-1.89 (m, 3H), 1.95 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 4H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.88-4.00 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.43 (dd, 1H).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.12</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 421</math> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 91 и CAS-RN:[7175-81-7]</p> <p>GP G Условия А</p> <p>10.3 мг (выход 43%, чистота 93%)</p>

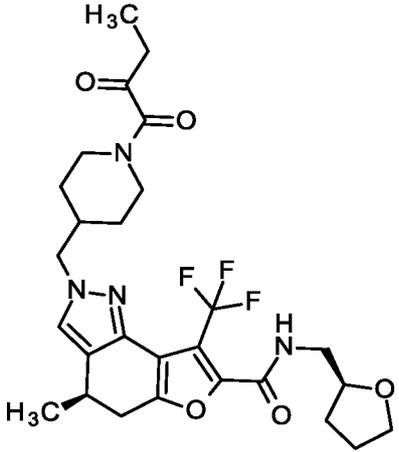
290	 <p>(4R или 4S)-2-{{1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-4-метил-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.654 (4.29), 0.674 (6.94), 0.995 (0.63), 1.002 (0.66), 1.013 (0.71), 1.019 (0.74), 1.025 (0.72), 1.028 (0.71), 1.031 (0.68), 1.038 (0.62), 1.130 (0.60), 1.146 (0.74), 1.152 (0.70), 1.158 (0.71), 1.166 (0.71), 1.173 (0.76), 1.272 (14.64), 1.289 (15.14), 1.508 (1.99), 1.539 (2.02), 1.559 (2.58), 1.567 (2.60), 1.575 (2.36), 1.589 (2.29), 1.605 (1.78), 1.794 (1.82), 1.810 (3.32), 1.828 (3.28), 1.846 (2.15), 1.862 (1.84), 1.890 (1.60), 1.950 (2.05), 2.024 (0.81), 2.031 (0.95), 2.041 (1.20), 2.050 (0.92), 2.058 (0.78), 2.518 (16.00), 2.523 (11.88), 2.569 (2.73), 2.595 (2.80), 2.610 (2.80), 2.636 (3.01), 3.004 (3.24), 3.022 (4.37), 3.045 (3.10), 3.064 (3.57), 3.164 (1.54), 3.190 (1.42), 3.252 (4.14), 3.268 (9.11), 3.283 (5.62), 3.597 (1.16), 3.616 (2.66), 3.634 (3.18), 3.652 (1.81), 3.741 (1.53), 3.758 (2.89), 3.774 (2.68), 3.795 (1.74), 3.935 (2.34), 3.951 (3.99), 3.968 (7.76), 3.986 (6.24), 4.211 (0.92), 4.240 (0.92), 4.245 (0.95), 4.311 (0.99), 4.318 (0.95), 4.322 (0.86), 4.342 (0.87), 4.345 (0.87), 7.579 (9.73), 8.684 (1.87), 8.699 (3.99), 8.715 (1.79). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.16 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 535 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение 93  GR H Условия C  41 мг, выход 32%, чистота 98%
-----	---	--	--

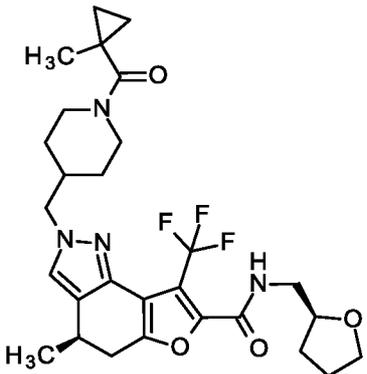
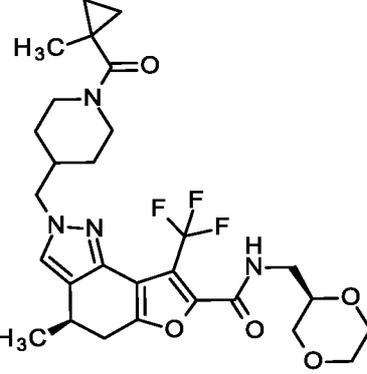
291	 <p>(4R или 4S)-2-{{1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил}метил}-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ [м.д.]: 0.654 (4.82), 0.674 (7.85), 1.011 (0.79), 1.019 (0.80), 1.022 (0.78), 1.026 (0.80), 1.129 (0.67), 1.131 (0.66), 1.142 (0.79), 1.148 (0.81), 1.156 (0.79), 1.158 (0.77), 1.164 (0.79), 1.169 (0.79), 1.173 (0.80), 1.175 (0.79), 1.273 (16.00), 1.289 (15.94), 1.497 (1.12), 1.527 (1.31), 1.544 (0.88), 1.553 (0.88), 1.572 (1.20), 1.575 (1.19), 1.586 (0.95), 1.588 (0.92), 1.593 (0.91), 1.596 (0.93), 1.601 (0.98), 1.935 (1.42), 1.950 (2.21), 1.966 (1.28), 2.013 (0.77), 2.023 (0.88), 2.032 (1.04), 2.041 (1.24), 2.051 (1.00), 2.061 (0.83), 2.069 (0.69), 2.518 (14.02), 2.523 (9.86), 2.572 (3.01), 2.598 (3.37), 2.613 (3.08), 2.640 (3.25), 3.007 (3.42), 3.024 (4.80), 3.048 (3.21), 3.066 (3.75), 3.148 (1.14), 3.166 (1.63), 3.196 (3.92), 3.204 (1.87), 3.220 (5.09), 3.224 (5.78), 3.238 (4.57), 3.249 (5.37), 3.259 (4.27), 3.275 (2.72), 3.294 (2.05), 3.423 (1.23), 3.430 (1.55), 3.450 (2.96), 3.457 (3.20), 3.477 (2.58), 3.484 (2.51), 3.525 (2.26), 3.530 (2.60), 3.553 (3.12), 3.559 (3.14), 3.580 (1.30), 3.586 (2.16), 3.621 (3.80), 3.629 (2.47), 3.644 (4.03), 3.697 (3.44), 3.703 (2.83), 3.725 (5.78), 3.753 (2.42), 3.969 (6.73), 3.987 (6.65), 4.209 (1.02), 4.212 (1.02), 4.221 (0.86), 4.233 (0.88), 4.239 (1.05), 4.244 (1.08), 4.247 (1.04), 4.314 (1.12), 4.332 (0.86), 4.338 (0.96), 4.343 (1.02), 7.582 (10.73), 8.722 (2.05), 8.736 (4.43), 8.751 (2.00). ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.08$ мин; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 551$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	Промежуточное соединение 93 ГР Н Условия С 48 мг, выход 36%, чистота 98%
-----	--	--	---

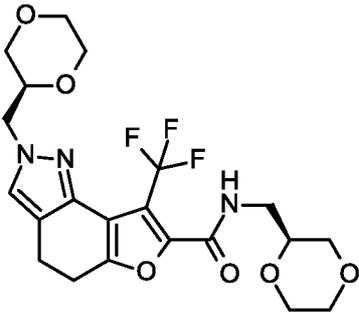
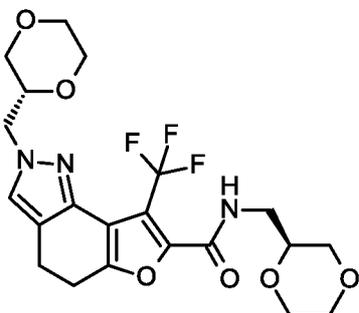
<p>292</p>  <p>(4R или 4S)-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-4-метил-N-[[2(2S)-оксолан-2-ил]метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.987 (0.56), 1.004 (0.47), 1.017 (0.59), 1.127 (0.62), 1.158 (0.65), 1.272 (5.97), 1.288 (6.07), 1.489 (0.82), 1.523 (1.47), 1.539 (1.32), 1.559 (1.56), 1.567 (1.44), 1.575 (1.01), 1.583 (0.69), 1.588 (0.87), 1.605 (0.53), 1.773 (0.42), 1.789 (0.80), 1.794 (1.03), 1.810 (1.87), 1.828 (1.82), 1.845 (1.17), 1.861 (1.00), 1.866 (0.58), 1.871 (0.70), 1.878 (0.80), 1.883 (0.69), 1.890 (0.91), 1.900 (0.60), 1.904 (0.72), 1.911 (0.65), 1.921 (0.54), 1.928 (0.52), 1.942 (0.45), 1.963 (16.00), 1.995 (0.58), 2.004 (0.65), 2.337 (0.50), 2.444 (0.64), 2.518 (5.93), 2.523 (3.87), 2.567 (1.31), 2.593 (1.39), 2.608 (1.50), 2.634 (1.55), 2.933 (0.58), 2.961 (1.03), 3.002 (1.27), 3.020 (1.36), 3.044 (0.88), 3.062 (1.12), 3.146 (0.53), 3.162 (0.79), 3.171 (0.65), 3.180 (0.61), 3.188 (0.73), 3.206 (0.43), 3.252 (2.29), 3.268 (4.97), 3.283 (2.85), 3.597 (0.67), 3.616 (1.49), 3.633 (1.82), 3.651 (1.01), 3.741 (0.90), 3.758 (2.12), 3.761 (1.74), 3.773 (2.13), 3.776 (1.88), 3.794 (1.47), 3.919 (0.45), 3.935 (1.36), 3.951 (2.99), 3.956 (4.19), 3.966 (2.30), 3.974 (3.91), 4.314 (0.76), 4.343 (0.73), 7.573 (5.38), 8.686 (1.03), 8.701 (2.15), 8.716 (1.00).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.05 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 94</p> <p>GR H Условия С</p> <p>23 мг, выход 38%, чистота 98%</p>
<p>293</p>  <p>(4R или 4S)-2-[[1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил]-4-метил-N-[[2(2S)-оксолан-2-ил]метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.731 (8.18), 0.860 (8.04), 1.111 (1.84), 1.114 (1.78), 1.129 (2.01), 1.274 (15.79), 1.291 (15.80), 1.492 (3.89), 1.559 (5.99), 1.794 (2.73), 1.810 (4.69), 1.827 (4.65), 1.845 (3.12), 1.862 (2.48), 1.866 (1.99), 1.870 (2.19), 1.878 (2.26), 1.883 (2.20), 1.889 (2.25), 1.907 (2.05), 1.963 (2.06), 2.024 (1.70), 2.035 (1.74), 2.634 (4.01), 3.003 (3.29), 3.022 (4.10), 3.045 (2.91), 3.063 (3.36), 3.164 (3.23), 3.173 (2.99), 3.183 (3.20), 3.190 (3.46), 3.268 (16.00), 3.283 (14.67), 3.616 (3.49), 3.634 (4.05), 3.757 (3.98), 3.777 (3.48), 3.955 (10.09), 3.973 (8.61), 4.297 (0.89), 4.305 (0.99), 4.311 (1.01), 4.313 (1.03), 4.317 (1.03), 4.322 (1.06), 4.326 (1.08), 4.331 (1.15), 4.335 (1.06), 4.339 (1.14), 4.343 (1.24), 4.346 (1.12), 4.350 (1.14), 4.357 (1.21), 4.362 (1.04), 4.376 (1.01), 4.379 (1.11), 4.391 (1.05), 4.402 (0.89), 7.586 (10.27), 8.699 (4.64).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.06 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 551 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 95</p> <p>GR H Условия С</p> <p>7 мг, выход 12%, чистота 95%</p>

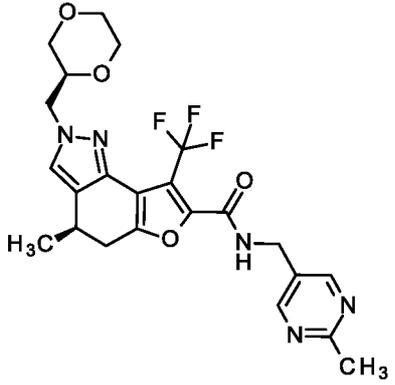
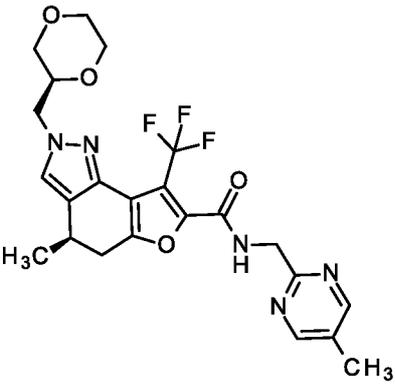
<p>294</p>  <p>(4R или 4S)-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 0.987 (0.54), 1.003 (0.48), 1.016 (0.58), 1.128 (0.61), 1.159 (0.63), 1.272 (5.91), 1.289 (6.00), 1.491 (0.80), 1.526 (1.30), 1.561 (0.64), 1.963 (16.00), 2.004 (0.63), 2.336 (0.75), 2.448 (0.72), 2.518 (8.24), 2.523 (5.29), 2.571 (1.22), 2.597 (1.31), 2.612 (1.45), 2.638 (1.54), 2.678 (0.75), 2.933 (0.56), 2.961 (0.99), 3.005 (1.12), 3.024 (1.32), 3.048 (0.87), 3.065 (1.12), 3.146 (0.54), 3.163 (0.76), 3.189 (1.12), 3.195 (1.98), 3.203 (1.04), 3.220 (2.57), 3.224 (2.96), 3.237 (2.31), 3.244 (1.58), 3.249 (2.81), 3.259 (2.22), 3.275 (1.41), 3.293 (0.97), 3.423 (0.55), 3.429 (0.68), 3.450 (1.47), 3.456 (1.61), 3.477 (1.31), 3.484 (1.22), 3.524 (1.09), 3.530 (1.29), 3.552 (1.54), 3.559 (1.55), 3.579 (0.62), 3.585 (1.07), 3.621 (1.98), 3.628 (1.19), 3.644 (2.04), 3.667 (0.42), 3.696 (1.72), 3.703 (1.47), 3.725 (2.92), 3.753 (1.45), 3.801 (0.73), 3.957 (3.81), 3.975 (3.71), 4.314 (0.75), 4.345 (0.70), 7.576 (5.34), 8.721 (1.06), 8.736 (2.20), 8.751 (0.98). ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.98</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 525</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 94</p> <p>ГР Н Условия С</p> <p>22 мг, выход 35%, чистота 98%</p>
<p>295</p>  <p>(4R или 4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 0.724 (6.06), 0.731 (6.96), 0.741 (2.91), 0.850 (3.16), 0.860 (6.51), 0.879 (2.29), 1.003 (1.48), 1.130 (1.14), 1.275 (15.48), 1.292 (15.39), 1.500 (5.27), 1.532 (2.84), 1.561 (2.44), 2.015 (0.88), 2.024 (1.01), 2.028 (0.94), 2.033 (1.20), 2.043 (0.99), 2.052 (0.88), 2.518 (16.00), 2.523 (10.23), 2.539 (2.04), 2.571 (2.52), 2.597 (2.84), 2.612 (3.04), 2.639 (3.26), 3.007 (2.87), 3.024 (3.99), 3.048 (2.71), 3.066 (3.18), 3.148 (1.28), 3.166 (1.88), 3.196 (4.17), 3.220 (5.38), 3.225 (5.92), 3.238 (4.25), 3.249 (6.12), 3.259 (4.28), 3.275 (3.40), 3.430 (1.74), 3.450 (3.25), 3.457 (3.48), 3.478 (2.73), 3.484 (2.63), 3.525 (2.24), 3.530 (2.39), 3.553 (3.10), 3.559 (3.10), 3.586 (2.21), 3.621 (3.84), 3.629 (2.46), 3.645 (4.12), 3.697 (3.44), 3.703 (2.89), 3.726 (5.79), 3.753 (2.43), 3.957 (6.41), 3.974 (6.40), 4.352 (0.60), 4.361 (0.60), 7.587 (9.82), 8.723 (1.72), 8.737 (3.65), 8.752 (1.68). ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.98</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 567</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 95</p> <p>ГР Н Условия С</p> <p>16 мг, выход 25%, чистота 95%</p>

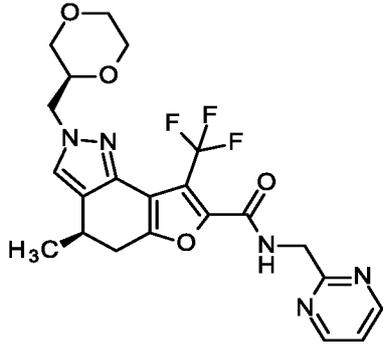
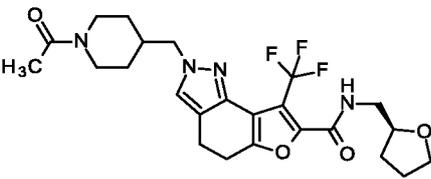
296	 <p>(4R или 4S)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-2-{{1-(2-оксобутаноил)пиперидин-4-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.985 (7.07), 1.003 (16.00), 1.021 (7.28), 1.071 (0.45), 1.087 (0.52), 1.100 (0.68), 1.115 (0.67), 1.145 (0.64), 1.156 (0.70), 1.187 (0.66), 1.272 (6.56), 1.287 (6.62), 1.496 (1.65), 1.535 (0.91), 1.573 (0.81), 1.592 (0.92), 1.623 (0.76), 2.068 (0.61), 2.076 (0.72), 2.085 (0.58), 2.318 (0.57), 2.323 (1.27), 2.327 (1.82), 2.332 (1.31), 2.336 (0.56), 2.518 (5.85), 2.523 (3.95), 2.539 (0.53), 2.569 (1.34), 2.595 (1.46), 2.611 (1.57), 2.637 (1.65), 2.660 (0.70), 2.665 (1.55), 2.669 (2.41), 2.674 (2.31), 2.694 (3.37), 2.697 (3.32), 2.713 (3.99), 2.734 (1.33), 3.004 (1.69), 3.025 (1.92), 3.045 (1.19), 3.048 (1.14), 3.064 (1.87), 3.145 (0.59), 3.163 (0.87), 3.188 (1.19), 3.195 (2.26), 3.203 (1.14), 3.219 (3.06), 3.223 (3.30), 3.237 (2.41), 3.248 (3.37), 3.258 (2.32), 3.274 (1.60), 3.293 (1.43), 3.423 (0.80), 3.429 (0.95), 3.450 (2.21), 3.456 (2.71), 3.477 (1.75), 3.483 (1.92), 3.524 (1.33), 3.530 (1.49), 3.552 (1.78), 3.559 (1.80), 3.578 (0.73), 3.585 (1.23), 3.620 (2.28), 3.627 (1.42), 3.644 (2.35), 3.660 (0.44), 3.667 (0.53), 3.696 (1.97), 3.702 (1.64), 3.725 (3.33), 3.752 (1.39), 3.979 (2.82), 3.996 (2.84), 4.204 (0.87), 4.238 (0.83), 7.582 (5.97), 8.722 (1.01), 8.737 (2.22), 8.751 (1.02). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 565 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 95 ГР Н Условия С 13 мг, выход 21%, чистота 98%
-----	---	--	---

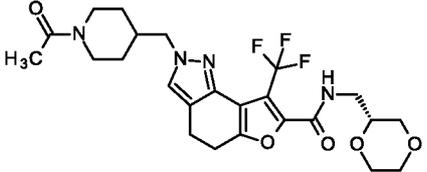
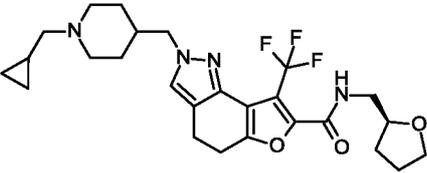
297	 <p>(4R или 4S)-4-метил-2-{{[1-(2-оксобутаноил)пиперидин-4-ил]метил}}-N-{{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ [м.д.]: 0.985 (7.18), 1.003 (16.00), 1.021 (7.50), 1.071 (0.43), 1.086 (0.56), 1.101 (0.67), 1.114 (0.69), 1.157 (0.74), 1.187 (0.71), 1.272 (6.78), 1.286 (6.82), 1.508 (0.46), 1.538 (1.64), 1.558 (1.63), 1.566 (1.81), 1.574 (1.61), 1.587 (1.87), 1.604 (1.03), 1.624 (0.81), 1.773 (0.52), 1.788 (0.93), 1.793 (1.14), 1.810 (2.11), 1.827 (2.10), 1.845 (1.33), 1.861 (1.13), 1.866 (0.67), 1.870 (0.81), 1.877 (0.89), 1.889 (1.07), 1.900 (0.67), 1.904 (0.80), 1.910 (0.73), 1.921 (0.57), 2.076 (0.72), 2.085 (0.62), 2.318 (0.89), 2.322 (2.00), 2.327 (2.92), 2.332 (2.07), 2.336 (0.90), 2.518 (10.33), 2.523 (6.76), 2.565 (1.32), 2.591 (1.43), 2.607 (1.55), 2.633 (1.69), 2.660 (0.98), 2.665 (2.26), 2.669 (3.44), 2.673 (2.97), 2.694 (3.44), 2.697 (3.40), 2.713 (4.09), 2.731 (1.33), 3.004 (1.75), 3.022 (1.76), 3.032 (1.23), 3.043 (1.35), 3.063 (1.90), 3.144 (0.59), 3.162 (0.84), 3.188 (0.82), 3.204 (0.49), 3.252 (2.62), 3.267 (5.80), 3.282 (3.35), 3.459 (0.99), 3.494 (0.87), 3.596 (0.74), 3.616 (1.69), 3.633 (2.07), 3.651 (1.18), 3.741 (0.99), 3.757 (1.84), 3.773 (1.76), 3.776 (1.57), 3.794 (1.02), 3.918 (0.51), 3.934 (1.47), 3.950 (2.45), 3.965 (1.82), 3.979 (3.07), 3.996 (2.91), 4.204 (0.90), 4.235 (0.86), 7.578 (6.14), 7.580 (6.06), 8.684 (1.20), 8.699 (2.55), 8.714 (1.17). ЖХ-МС (Метод 1): R <sub>t</sub> = 1.18 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 549 [M-H] <sup>-</sup> .	Промежуточное соединение 95 ГР Н Условия С 11 мг, выход 18%, чистота 98%
-----	---	---	---

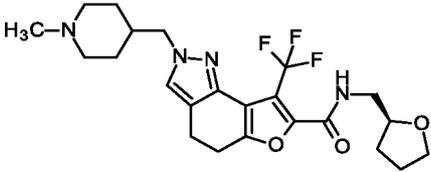
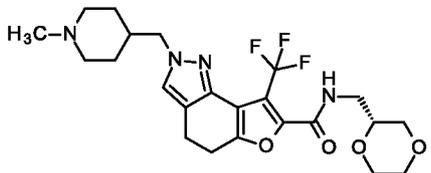
<p>298</p>  <p>(4R или 4S)-4-метил-2-{{[1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{{(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.496 (1.23), 0.508 (4.00), 0.512 (3.85), 0.523 (1.51), 0.730 (1.42), 0.739 (3.88), 0.743 (3.67), 0.755 (1.16), 1.085 (0.71), 1.090 (0.71), 1.106 (0.60), 1.111 (0.62), 1.192 (16.00), 1.272 (7.27), 1.289 (7.42), 1.495 (1.44), 1.539 (1.76), 1.559 (1.80), 1.567 (1.86), 1.605 (0.50), 1.794 (0.92), 1.810 (1.68), 1.828 (1.64), 1.846 (1.05), 1.862 (0.90), 1.878 (0.72), 1.890 (0.84), 1.905 (0.64), 1.922 (0.46), 2.005 (0.45), 2.014 (0.52), 2.023 (0.60), 2.031 (0.50), 2.518 (5.88), 2.523 (3.79), 2.567 (1.23), 2.593 (1.34), 2.608 (1.47), 2.634 (1.56), 2.740 (0.33), 2.746 (0.33), 2.751 (0.34), 2.755 (0.35), 2.760 (0.34), 2.763 (0.34), 2.766 (0.33), 2.772 (0.33), 3.003 (1.37), 3.022 (1.83), 3.044 (1.27), 3.063 (1.52), 3.147 (0.59), 3.164 (0.84), 3.190 (0.79), 3.207 (0.51), 3.252 (2.10), 3.268 (4.38), 3.283 (2.74), 3.597 (0.60), 3.616 (1.35), 3.634 (1.63), 3.652 (0.91), 3.741 (0.78), 3.758 (1.47), 3.774 (1.42), 3.794 (0.79), 3.919 (0.40), 3.935 (1.19), 3.951 (2.14), 3.963 (3.63), 3.980 (3.38), 4.208 (1.51), 4.241 (1.44), 7.576 (4.85), 8.688 (0.90), 8.703 (1.90), 8.717 (0.89).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.18 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 547 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 96</p> <p>GR H Условия C</p> <p>20 мг, выход 33%, чистота 98%</p>
<p>299</p>  <p>(4R или 4S)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-2-{{[1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.497 (1.18), 0.508 (3.91), 0.512 (3.75), 0.523 (1.47), 0.729 (1.37), 0.739 (3.75), 0.743 (3.54), 0.755 (1.11), 1.060 (0.46), 1.092 (0.65), 1.102 (0.57), 1.113 (0.56), 1.123 (0.48), 1.192 (16.00), 1.272 (7.28), 1.289 (7.26), 1.502 (1.74), 1.535 (1.20), 1.564 (1.04), 2.005 (0.39), 2.014 (0.48), 2.022 (0.56), 2.031 (0.47), 2.040 (0.38), 2.518 (6.28), 2.523 (4.13), 2.570 (1.21), 2.596 (1.33), 2.612 (1.44), 2.638 (1.55), 2.734 (0.35), 2.772 (0.35), 3.006 (1.34), 3.024 (1.85), 3.047 (1.28), 3.065 (1.55), 3.148 (0.59), 3.164 (0.84), 3.196 (1.91), 3.220 (2.49), 3.224 (2.74), 3.238 (1.81), 3.249 (2.94), 3.259 (1.77), 3.274 (1.44), 3.423 (0.80), 3.429 (0.89), 3.450 (1.49), 3.457 (1.63), 3.478 (1.30), 3.484 (1.21), 3.525 (1.07), 3.530 (1.17), 3.553 (1.46), 3.559 (1.45), 3.580 (0.60), 3.586 (1.01), 3.622 (1.80), 3.628 (1.13), 3.645 (1.86), 3.697 (1.55), 3.703 (1.29), 3.726 (2.61), 3.753 (1.10), 3.963 (3.16), 3.980 (3.07), 4.208 (1.43), 4.240 (1.36), 7.578 (4.79), 8.741 (1.45).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 565 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 96</p> <p>GR H Условия C</p> <p>28 мг, выход 45%, чистота 98%</p>

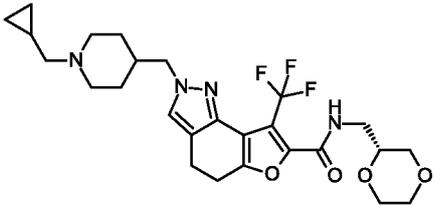
<p><b>300</b></p>  <p>N,2-бис{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.074 (5.72), 2.331 (1.93), 2.523 (9.38), 2.673 (2.07), 2.842 (2.54), 2.846 (2.66), 2.865 (9.97), 2.883 (8.19), 2.931 (8.77), 2.948 (11.53), 2.954 (4.81), 2.967 (3.06), 2.972 (2.90), 3.188 (1.43), 3.197 (4.71), 3.202 (2.70), 3.221 (8.27), 3.225 (7.10), 3.237 (10.46), 3.250 (10.13), 3.264 (10.02), 3.280 (4.72), 3.290 (6.44), 3.298 (4.19), 3.307 (4.18), 3.383 (1.01), 3.406 (1.97), 3.412 (2.16), 3.424 (2.30), 3.433 (4.84), 3.439 (4.80), 3.450 (4.76), 3.457 (5.63), 3.460 (5.06), 3.466 (3.98), 3.478 (3.88), 3.484 (3.74), 3.502 (3.16), 3.508 (3.51), 3.525 (3.85), 3.530 (7.48), 3.537 (4.77), 3.553 (4.89), 3.559 (6.02), 3.580 (2.01), 3.586 (3.15), 3.613 (9.84), 3.627 (4.28), 3.643 (8.87), 3.659 (1.45), 3.666 (1.52), 3.696 (5.12), 3.702 (4.63), 3.725 (9.87), 3.730 (11.08), 3.737 (7.40), 3.748 (5.21), 3.758 (5.86), 3.765 (4.63), 3.789 (1.47), 3.796 (1.36), 3.808 (2.43), 3.812 (2.55), 3.818 (2.39), 3.825 (2.90), 3.842 (1.48), 3.849 (1.17), 4.051 (1.20), 4.068 (0.75), 4.087 (7.26), 4.097 (8.01), 4.104 (8.17), 4.110 (7.45), 4.132 (1.17), 4.145 (0.72), 7.525 (16.00), 8.734 (2.82), 8.749 (5.72), 8.764 (2.70).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.91 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 69</p> <p>GR H Условия D</p> <p>60 мг, выход 45%, чистота 95%</p>
<p><b>301</b></p>  <p>2-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-г]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.073 (2.80), 2.331 (3.15), 2.522 (14.16), 2.673 (3.08), 2.846 (2.69), 2.865 (10.02), 2.883 (8.38), 2.931 (8.96), 2.948 (11.37), 2.967 (2.99), 2.972 (2.82), 3.188 (1.42), 3.197 (4.73), 3.202 (2.84), 3.221 (8.61), 3.236 (10.51), 3.249 (10.56), 3.264 (10.67), 3.280 (5.36), 3.290 (7.18), 3.298 (5.28), 3.405 (2.51), 3.412 (2.71), 3.423 (2.53), 3.433 (5.03), 3.439 (4.92), 3.450 (4.91), 3.457 (5.84), 3.466 (4.02), 3.477 (3.93), 3.484 (3.81), 3.502 (3.20), 3.507 (3.51), 3.525 (3.94), 3.530 (7.38), 3.536 (4.73), 3.553 (5.07), 3.558 (6.04), 3.580 (2.08), 3.585 (3.18), 3.613 (10.07), 3.627 (4.40), 3.642 (8.95), 3.666 (1.48), 3.695 (5.12), 3.702 (4.67), 3.725 (10.23), 3.730 (11.24), 3.737 (7.55), 3.748 (5.47), 3.758 (5.86), 3.764 (4.62), 3.789 (1.41), 3.812 (2.52), 3.818 (2.36), 3.825 (2.91), 3.842 (1.49), 4.052 (1.13), 4.068 (0.76), 4.087 (7.32), 4.096 (8.07), 4.104 (8.21), 4.109 (7.47), 4.132 (1.24), 4.145 (0.75), 7.524 (16.00), 8.734 (2.84), 8.749 (5.76), 8.764 (2.82).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.89 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 70</p> <p>GR H Условия D</p> <p>36 мг, выход 36%, чистота 95%</p>

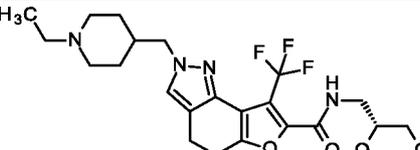
<p><b>302</b></p>  <p>(4R или 4S)-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.270 (5.96), 1.287 (6.00), 2.518 (2.96), 2.523 (1.91), 2.579 (1.07), 2.594 (16.00), 2.605 (1.46), 2.620 (1.19), 2.646 (1.23), 2.999 (1.11), 3.018 (1.49), 3.041 (1.07), 3.059 (1.24), 3.147 (0.44), 3.164 (0.65), 3.173 (0.51), 3.181 (0.48), 3.191 (0.60), 3.240 (1.10), 3.264 (1.40), 3.268 (1.39), 3.293 (1.39), 3.396 (0.46), 3.402 (0.51), 3.423 (1.03), 3.429 (1.10), 3.450 (0.89), 3.457 (0.84), 3.513 (0.67), 3.519 (0.80), 3.542 (1.01), 3.548 (1.09), 3.568 (0.47), 3.575 (0.71), 3.609 (1.14), 3.637 (0.90), 3.721 (1.54), 3.729 (1.25), 3.744 (0.97), 3.751 (1.28), 3.757 (1.06), 3.830 (0.60), 3.837 (0.67), 3.846 (0.56), 3.854 (0.73), 3.861 (0.55), 4.093 (2.28), 4.098 (2.26), 4.109 (2.55), 4.405 (2.79), 4.419 (2.86), 7.567 (4.00), 8.643 (10.45), 8.651 (0.90), 9.295 (0.67), 9.309 (1.50), 9.324 (0.67). ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 0.92</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 492</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 79</p> <p>ГР Н Условия D 50 мг, выход 66%, чистота 95%</p>
<p><b>303</b></p>  <p>(4R или 4S)-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]: 1.289 (8.86), 1.306 (8.88), 2.259 (16.00), 2.331 (0.85), 2.518 (4.54), 2.523 (2.88), 2.612 (1.45), 2.639 (1.54), 2.665 (0.93), 2.669 (1.27), 2.674 (1.06), 2.680 (2.01), 3.031 (1.63), 3.049 (2.23), 3.072 (1.48), 3.090 (1.84), 3.170 (0.67), 3.186 (0.97), 3.196 (0.75), 3.203 (0.71), 3.212 (0.91), 3.230 (0.56), 3.248 (1.78), 3.272 (2.06), 3.276 (2.08), 3.301 (2.21), 3.402 (0.60), 3.409 (0.73), 3.429 (1.50), 3.436 (1.60), 3.457 (1.27), 3.464 (1.19), 3.520 (1.00), 3.526 (1.15), 3.549 (1.50), 3.555 (1.55), 3.575 (0.68), 3.582 (1.01), 3.613 (1.62), 3.642 (1.28), 3.724 (1.71), 3.731 (1.78), 3.737 (1.84), 3.751 (1.42), 3.760 (1.57), 3.766 (1.54), 3.825 (0.45), 3.832 (0.46), 3.839 (0.85), 3.846 (0.94), 3.855 (0.82), 3.863 (1.03), 3.870 (0.77), 3.879 (0.53), 3.885 (0.44), 4.100 (3.20), 4.106 (3.25), 4.116 (3.54), 4.575 (4.14), 4.590 (4.24), 7.578 (5.92), 8.623 (12.02), 9.124 (1.16), 9.138 (2.58), 9.153 (1.15). ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.04</math> мин; МС (ЭРИ - положит.): <math>m/z = 492</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение 79</p> <p>ГР Н Условия D 36 мг, выход 45%, чистота 95%</p>

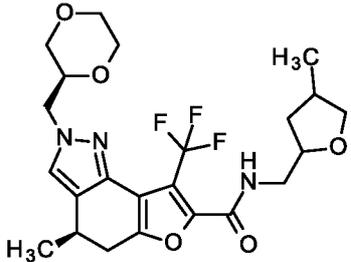
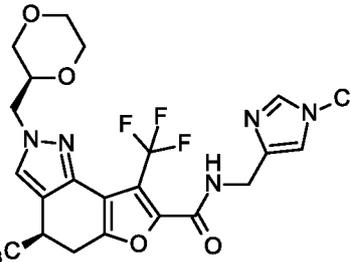
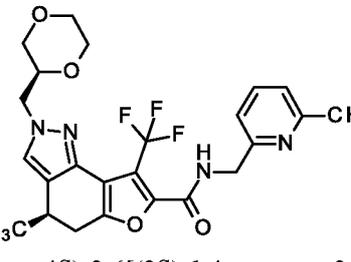
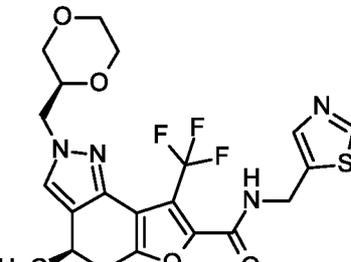
<p><b>304</b></p>  <p>(4R или 4S)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-N-{{пиримидин-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.291 (11.62), 1.307 (11.61), 2.323 (1.38), 2.327 (1.92), 2.331 (1.39), 2.336 (0.64), 2.518 (7.04), 2.523 (4.45), 2.617 (1.86), 2.643 (2.06), 2.658 (2.52), 2.665 (1.64), 2.669 (2.07), 2.673 (1.49), 2.678 (0.92), 2.685 (2.39), 3.034 (2.15), 3.053 (2.92), 3.076 (1.93), 3.094 (2.42), 3.172 (0.87), 3.189 (1.26), 3.198 (0.98), 3.205 (0.92), 3.215 (1.15), 3.232 (0.72), 3.249 (2.34), 3.273 (2.75), 3.278 (2.72), 3.301 (2.99), 3.403 (0.80), 3.409 (1.00), 3.430 (1.96), 3.436 (2.11), 3.457 (1.66), 3.464 (1.55), 3.521 (1.27), 3.526 (1.53), 3.549 (1.97), 3.556 (2.05), 3.576 (0.87), 3.582 (1.34), 3.614 (2.08), 3.642 (1.63), 3.725 (2.16), 3.732 (2.26), 3.738 (2.39), 3.751 (1.82), 3.761 (1.99), 3.767 (1.98), 3.827 (0.58), 3.833 (0.58), 3.840 (1.09), 3.847 (1.23), 3.856 (1.06), 3.864 (1.34), 3.871 (1.01), 3.880 (0.69), 3.886 (0.58), 4.065 (0.45), 4.101 (4.18), 4.107 (4.26), 4.117 (4.61), 4.143 (0.45), 4.620 (5.98), 4.635 (6.24), 7.405 (2.91), 7.417 (5.93), 7.429 (2.98), 7.578 (7.70), 7.580 (7.66), 8.782 (15.68), 8.794 (16.00), 9.154 (1.54), 9.169 (3.35), 9.183 (1.51).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.97 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 478 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 79</p> <p>GR H Условия D</p> <p>46 мг, выход 62%, чистота 95%</p>
<p><b>305</b></p>  <p>2-{{(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил}-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.977 (0.41), 0.986 (0.42), 1.007 (0.46), 1.017 (0.44), 1.118 (0.41), 1.126 (0.42), 1.148 (0.46), 1.157 (0.42), 1.480 (0.53), 1.518 (0.88), 1.539 (0.73), 1.559 (1.12), 1.567 (0.84), 1.576 (0.57), 1.583 (0.43), 1.589 (0.59), 1.788 (0.58), 1.793 (0.71), 1.809 (1.28), 1.828 (1.25), 1.845 (0.82), 1.861 (0.69), 1.870 (0.47), 1.877 (0.54), 1.882 (0.48), 1.889 (0.64), 1.899 (0.41), 1.903 (0.50), 1.910 (0.45), 1.924 (0.41), 1.961 (16.00), 1.987 (0.42), 1.997 (0.48), 2.331 (1.16), 2.337 (0.52), 2.445 (0.57), 2.518 (5.61), 2.523 (3.69), 2.673 (1.12), 2.678 (0.51), 2.839 (0.56), 2.844 (0.57), 2.862 (2.43), 2.880 (2.03), 2.924 (2.41), 2.940 (3.05), 2.947 (1.08), 2.959 (1.38), 2.964 (1.25), 2.990 (0.42), 3.253 (1.98), 3.268 (3.82), 3.283 (2.16), 3.597 (0.45), 3.613 (0.96), 3.616 (1.00), 3.633 (1.23), 3.651 (0.72), 3.740 (0.65), 3.757 (1.58), 3.761 (1.30), 3.773 (1.39), 3.776 (1.16), 3.794 (1.12), 3.934 (0.96), 3.954 (3.12), 3.966 (1.71), 3.972 (2.80), 4.308 (0.55), 4.340 (0.54), 7.533 (4.18), 8.684 (0.72), 8.699 (1.47), 8.713 (0.67).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 495 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 97</p> <p>GR H Условия C</p> <p>28 мг, выход 53%, чистота 98%</p>

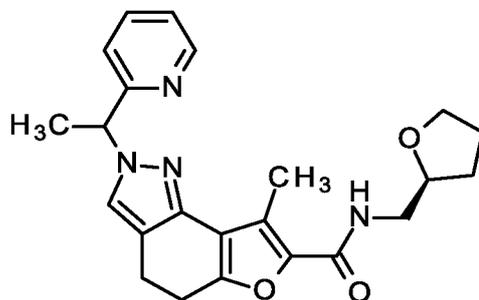
<p><b>306</b></p>  <p>2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-N-{{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.976 (0.62), 1.009 (0.68), 1.128 (0.61), 1.150 (0.69), 1.352 (0.44), 1.480 (0.82), 1.518 (1.27), 1.555 (1.04), 1.961 (16.00), 2.073 (1.13), 2.845 (0.82), 2.863 (3.01), 2.880 (2.63), 2.926 (3.19), 2.943 (3.48), 2.962 (1.85), 2.990 (0.62), 3.196 (1.46), 3.220 (2.81), 3.235 (2.24), 3.249 (3.50), 3.263 (2.66), 3.279 (2.67), 3.423 (1.58), 3.449 (1.76), 3.456 (1.76), 3.477 (1.40), 3.483 (1.35), 3.524 (1.09), 3.530 (1.11), 3.558 (1.47), 3.585 (0.99), 3.620 (2.07), 3.644 (2.00), 3.694 (1.55), 3.723 (2.79), 3.753 (1.64), 3.795 (0.84), 3.955 (3.45), 3.972 (3.37), 4.307 (0.84), 4.340 (0.80), 7.534 (4.75), 8.542 (0.64), 8.721 (0.90), 8.735 (1.88), 8.750 (0.90).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.88 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 511 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 97</p> <p>ГР Н Условия С</p> <p>30 мг, выход 55%, чистота 95%</p>
<p><b>307</b></p>  <p>2-{{[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.008 (2.55), 0.018 (8.58), 0.022 (8.22), 0.030 (9.00), 0.044 (2.87), 0.399 (3.12), 0.409 (7.61), 0.414 (7.81), 0.419 (4.13), 0.424 (3.93), 0.429 (8.16), 0.433 (7.76), 0.444 (2.81), 0.766 (1.66), 0.770 (1.71), 0.773 (1.68), 0.778 (1.45), 0.786 (2.67), 0.794 (1.41), 0.798 (1.52), 0.802 (1.57), 0.806 (1.37), 1.154 (1.12), 1.183 (3.20), 1.206 (3.64), 1.235 (1.71), 1.458 (4.29), 1.488 (3.44), 1.539 (2.00), 1.559 (2.61), 1.567 (2.43), 1.576 (2.03), 1.589 (2.28), 1.605 (1.45), 1.715 (1.87), 1.772 (1.57), 1.793 (5.43), 1.809 (5.93), 1.827 (10.05), 1.845 (4.63), 1.869 (2.18), 1.877 (2.28), 1.888 (2.59), 1.903 (2.00), 1.920 (1.48), 1.941 (0.96), 2.107 (13.45), 2.123 (13.18), 2.518 (13.07), 2.523 (8.65), 2.540 (1.06), 2.673 (2.63), 2.839 (2.45), 2.858 (9.34), 2.876 (7.76), 2.897 (5.04), 2.921 (11.25), 2.936 (13.18), 2.955 (2.84), 2.961 (2.63), 3.252 (7.48), 3.268 (14.65), 3.283 (7.91), 3.597 (1.74), 3.616 (4.01), 3.633 (4.86), 3.651 (2.80), 3.740 (2.34), 3.757 (4.36), 3.773 (4.32), 3.775 (3.71), 3.793 (2.43), 3.927 (10.53), 3.934 (5.97), 3.944 (11.00), 3.950 (7.99), 3.966 (3.92), 3.981 (1.01), 4.331 (0.70), 4.349 (0.68), 7.436 (1.15), 7.458 (0.75), 7.524 (16.00), 7.883 (0.70), 7.906 (0.65), 8.636 (1.06), 8.681 (2.67), 8.696 (5.62), 8.711 (2.61).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.27 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 505 [M-H]<sup>-</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 98</p> <p>ГР Н Условия С</p> <p>14 мг, выход 73%, чистота 95%</p>

<p><b>308</b></p>  <p>2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.151 (0.67), 1.171 (1.26), 1.180 (1.29), 1.203 (1.43), 1.210 (1.33), 1.232 (1.07), 1.435 (1.55), 1.462 (1.22), 1.539 (0.68), 1.542 (0.65), 1.555 (0.69), 1.559 (0.98), 1.567 (0.91), 1.575 (0.73), 1.583 (0.62), 1.588 (0.81), 1.605 (0.52), 1.659 (0.45), 1.668 (0.49), 1.677 (0.56), 1.687 (0.68), 1.696 (0.52), 1.705 (0.47), 1.726 (1.16), 1.731 (1.23), 1.760 (2.08), 1.772 (0.72), 1.788 (1.67), 1.809 (1.78), 1.827 (1.71), 1.845 (1.14), 1.860 (0.93), 1.865 (0.55), 1.869 (0.65), 1.876 (0.74), 1.881 (0.68), 1.888 (0.86), 1.899 (0.56), 1.902 (0.67), 1.905 (0.66), 1.909 (0.60), 1.920 (0.49), 1.926 (0.46), 2.107 (16.00), 2.337 (0.60), 2.518 (6.75), 2.523 (4.48), 2.673 (1.46), 2.678 (0.89), 2.693 (1.79), 2.722 (1.66), 2.832 (0.83), 2.837 (0.84), 2.856 (3.35), 2.874 (2.65), 2.917 (2.82), 2.919 (2.79), 2.934 (4.06), 2.941 (1.40), 2.953 (0.96), 2.959 (0.92), 3.252 (2.67), 3.267 (5.16), 3.282 (2.92), 3.596 (0.64), 3.613 (1.28), 3.616 (1.38), 3.633 (1.65), 3.650 (0.96), 3.740 (0.84), 3.755 (1.50), 3.757 (1.54), 3.760 (1.05), 3.773 (1.48), 3.775 (1.30), 3.778 (1.09), 3.793 (0.89), 3.922 (3.99), 3.939 (4.10), 3.950 (2.26), 3.965 (1.31), 7.528 (5.50), 8.681 (0.90), 8.696 (1.86), 8.710 (0.87).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.09 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 465 [M-H].</p>	<p>Промежуточное соединение 100</p> <p>ГР Н Условия С</p> <p>11 мг, выход 8%, чистота 95%</p>
<p><b>309</b></p>  <p>N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.150 (0.42), 1.172 (1.11), 1.180 (1.20), 1.203 (1.38), 1.211 (1.28), 1.232 (0.72), 1.241 (0.59), 1.436 (1.63), 1.462 (1.27), 1.659 (0.44), 1.669 (0.48), 1.677 (0.58), 1.687 (0.69), 1.696 (0.53), 1.706 (0.48), 1.726 (1.20), 1.731 (1.26), 1.755 (2.03), 1.760 (2.01), 1.784 (1.08), 2.107 (16.00), 2.518 (4.46), 2.523 (2.86), 2.693 (1.89), 2.722 (1.75), 2.833 (0.83), 2.838 (0.84), 2.857 (3.36), 2.874 (2.70), 2.922 (2.88), 2.938 (4.05), 2.945 (1.50), 2.957 (1.00), 2.963 (0.95), 3.195 (1.70), 3.200 (0.90), 3.219 (2.96), 3.224 (2.21), 3.235 (2.11), 3.249 (3.49), 3.262 (1.97), 3.278 (1.35), 3.297 (1.04), 3.423 (0.65), 3.429 (0.77), 3.449 (1.49), 3.455 (1.58), 3.476 (1.27), 3.483 (1.24), 3.524 (1.11), 3.530 (1.24), 3.552 (1.52), 3.559 (1.56), 3.579 (0.65), 3.585 (1.06), 3.620 (2.01), 3.626 (1.25), 3.643 (2.01), 3.658 (0.41), 3.665 (0.47), 3.694 (1.66), 3.700 (1.40), 3.723 (2.86), 3.728 (2.43), 3.752 (1.20), 3.922 (3.95), 3.940 (3.90), 7.530 (5.61), 8.719 (0.92), 8.734 (1.94), 8.748 (0.92).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.95 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 481 [M-H].</p>	<p>Промежуточное соединение 100</p> <p>ГР Н Условия С</p> <p>34 мг, выход 26%, чистота 98%</p>

<p><b>310</b></p>  <p>2-([1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]метил)-N-([(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> [м.д.]:  0.008 (2.45), 0.018 (8.53), 0.022 (8.17),  0.030 (8.93), 0.034 (8.25), 0.044 (2.80),  0.399 (2.88), 0.409 (7.44), 0.414 (7.53),  0.419 (4.02), 0.424 (3.86), 0.429 (8.04),  0.433 (7.65), 0.444 (2.73), 0.754 (0.91),  0.766 (1.65), 0.769 (1.69), 0.773 (1.71),  0.786 (2.66), 0.798 (1.62), 0.802 (1.66),  1.154 (1.18), 1.176 (3.03), 1.183 (3.27),  1.206 (3.78), 1.214 (3.44), 1.236 (2.08),  1.459 (4.33), 1.487 (3.49), 1.498 (3.93),  1.688 (1.15), 1.706 (1.50), 1.715 (1.76),  1.724 (1.43), 1.743 (1.05), 1.797 (3.01),  1.822 (5.28), 1.850 (2.85), 2.107 (13.10),  2.123 (12.96), 2.337 (1.20), 2.518  (15.59), 2.523 (10.22), 2.678 (1.32),  2.836 (2.35), 2.840 (2.42), 2.859 (9.17),  2.877 (7.59), 2.897 (5.05), 2.924 (12.16),  2.940 (11.91), 2.947 (4.28), 2.959 (2.82),  2.964 (2.64), 3.186 (1.11), 3.195 (4.67),  3.200 (2.41), 3.220 (8.23), 3.224 (6.27),  3.235 (5.64), 3.249 (9.88), 3.262 (5.36),  3.278 (3.91), 3.297 (3.72), 3.423 (2.04),  3.429 (2.33), 3.450 (4.20), 3.456 (4.52),  3.477 (3.71), 3.483 (3.53), 3.524 (3.09),  3.530 (3.42), 3.552 (4.24), 3.559 (4.32),  3.579 (1.83), 3.585 (3.03), 3.605 (1.68),  3.620 (5.53), 3.627 (3.43), 3.643 (5.60),  3.659 (1.15), 3.665 (1.25), 3.694 (4.62),  3.700 (3.88), 3.723 (7.84), 3.729 (6.64),  3.752 (3.36), 3.928 (10.11), 3.945 (9.91),  7.526 (16.00), 8.546 (0.78), 8.720 (2.45),  8.734 (5.25), 8.749 (2.45).</p> <p>ЖХ-МС (Метод 1): <math>R_t = 1.11</math> мин; МС  (ЭРИ - отрицат.): <math>m/z = 521</math> [М-Н].</p>	<p>Промежуточное соединение 98</p> <p>ГР Н Условия С</p> <p>10 мг, выход 52%, чистота 95%</p>
---	--	---

<p><b>311</b></p>  <p>2-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.914 (0.63), 0.937 (6.72), 0.955 (16.00), 0.973 (6.90), 1.123 (0.49), 1.133 (0.58), 1.154 (1.48), 1.163 (1.59), 1.185 (1.83), 1.192 (1.66), 1.215 (0.81), 1.224 (0.72), 1.457 (2.10), 1.484 (1.70), 1.508 (0.80), 1.538 (0.89), 1.541 (0.85), 1.550 (0.74), 1.554 (0.83), 1.558 (1.28), 1.566 (1.19), 1.574 (0.99), 1.583 (0.80), 1.588 (1.11), 1.604 (0.71), 1.689 (0.69), 1.708 (0.83), 1.717 (1.09), 1.729 (1.95), 1.734 (2.09), 1.757 (3.15), 1.762 (3.03), 1.772 (1.22), 1.787 (2.54), 1.792 (2.56), 1.808 (2.49), 1.826 (2.43), 1.844 (1.60), 1.859 (1.32), 1.864 (0.77), 1.869 (0.94), 1.876 (1.05), 1.881 (0.94), 1.888 (1.25), 1.898 (0.80), 1.902 (0.92), 1.905 (0.93), 1.909 (0.87), 1.919 (0.69), 1.926 (0.65), 1.940 (0.41), 2.231 (1.89), 2.249 (6.31), 2.266 (6.22), 2.284 (1.75), 2.337 (0.67), 2.518 (7.15), 2.523 (4.76), 2.678 (0.73), 2.796 (2.41), 2.825 (2.37), 2.832 (2.28), 2.857 (4.68), 2.874 (3.71), 2.917 (3.97), 2.919 (3.94), 2.935 (5.65), 2.942 (1.93), 2.954 (1.36), 2.960 (1.29), 3.252 (3.84), 3.267 (7.41), 3.282 (4.34), 3.596 (0.90), 3.612 (1.83), 3.615 (2.01), 3.633 (2.38), 3.650 (1.37), 3.739 (1.21), 3.754 (2.12), 3.756 (2.19), 3.759 (1.53), 3.772 (2.06), 3.775 (1.85), 3.776 (1.59), 3.792 (1.25), 3.921 (5.52), 3.939 (5.69), 3.949 (3.19), 3.965 (1.88), 3.980 (0.46), 7.436 (0.48), 7.523 (7.83), 8.682 (1.24), 8.696 (2.61), 8.711 (1.22). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>i</sub> = 1.17 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 479 [M-H].</p>	<p>Промежуточное соединение 99</p> <p>GP H Условия С</p> <p>1.4 мг, выход 14%, чистота 95%</p>
<p><b>312</b></p>  <p>N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.914 (0.41), 0.938 (4.08), 0.956 (9.64), 0.973 (4.17), 1.163 (0.99), 1.185 (1.12), 1.224 (0.49), 1.457 (1.33), 1.495 (4.36), 1.735 (1.32), 1.758 (1.84), 1.788 (0.89), 2.232 (1.17), 2.249 (3.87), 2.267 (3.69), 2.285 (1.09), 2.327 (4.41), 2.331 (3.13), 2.336 (1.40), 2.518 (16.00), 2.523 (10.47), 2.540 (3.30), 2.673 (3.04), 2.678 (1.37), 2.797 (1.49), 2.826 (1.46), 2.834 (1.38), 2.858 (2.88), 2.876 (2.21), 2.924 (2.42), 2.940 (3.44), 2.959 (0.82), 2.964 (0.80), 3.195 (1.56), 3.219 (2.64), 3.224 (2.06), 3.234 (1.93), 3.249 (3.35), 3.262 (2.04), 3.278 (1.98), 3.423 (1.08), 3.429 (1.15), 3.450 (1.61), 3.456 (1.65), 3.477 (1.32), 3.483 (1.31), 3.524 (1.08), 3.530 (1.23), 3.552 (1.42), 3.559 (1.47), 3.579 (0.66), 3.585 (1.03), 3.620 (1.79), 3.643 (1.76), 3.693 (1.46), 3.700 (1.21), 3.723 (2.49), 3.752 (1.09), 3.923 (3.27), 3.941 (3.22), 7.526 (4.95), 8.719 (0.74), 8.734 (1.56), 8.749 (0.79). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>i</sub> = 1.09 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 495 [M-H].</p>	<p>Промежуточное соединение 99</p> <p>GP H Условия С</p> <p>2.2 мг, выход 21%, чистота 95%</p>

<p>313</p>	 <p>2,5-ангидро-1,3,4-тридезокси-1-{{(4R или 4S)-2-{{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбонил]амино}-4-метилпентит (смесь <i>цис/транс</i> изомеров)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.99 (d, 3H), 1.16 (dt, 1H), 1.28 (d, 3H), 2.12 (dt, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.61 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.62 (br d, 1H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.98 (dq, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.67-8.76 (m, 1H), 1H, перекрывается с пиком ДМСО. ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.21 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 484 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 79 GP G Условия А 47 мг, выход 40%, чистота 96%</p>
<p>314</p>	 <p>(4R или 4S)-2-{{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.28 (d, 3H), 2.59 (dd, 1H), 3.01 (dd, 1H), 3.12-3.21 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.63 (d, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.27 (dd, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.93 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.96 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 480 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 79 GP G Условия А 17 мг, выход 27%, чистота 97%</p>
<p>315</p>	 <p>(4R или 4S)-2-{{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.29 (d, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.14-3.23 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.63 (br d, 1H), 3.74 (dt, 2H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.48 (d, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 9.28 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.14 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 491 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 79 GP G Условия А 31 мг, выход 47%, чистота 95%</p>
<p>316</p>	 <p>(4R или 4S)-2-{{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(1,3-тиазол-5-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.28 (d, 3H), 2.61 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.18 (dt, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.62 (br d, 1H), 3.74 (dt, 2H), 3.81-3.88 (m, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.40 (t, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение 79 GP G Условия А 40 мг, выход 61%, чистота 97%</p>

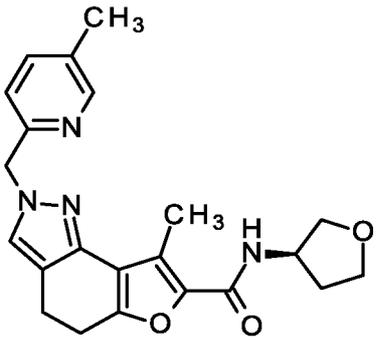
**Пример 317:****8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-2-[(1±)-1-(пиридин-2-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**

5 В соответствии с GP C (условия А), 8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-  
4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид (30.0 мг, 99.6 мкмоль,  
Промежуточное соединение 43) вместе с (1±)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-олом (14.7  
мг, 119 мкмоль; CAS-RN:[18728-61-5]) растворяли в атмосфере азота в толуоле  
10 (1 мл). Добавляли три-*n*-бутилфосфин (40 мкл, 160 мкмоль; CAS-RN:[998-40-3])  
и TMAD (27.4 мг, 159 мкмоль; CAS-RN:[10465-78-8]) и перемешивание  
продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь  
разбавляли водой и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 2 мл  
ацетонитрила и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент  
С). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с  
15 получением 20.4 мг (выход 49%, чистота 98%) указанного в заголовке  
соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.52-1.62 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 3H),  
1.82 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 1H),  
3.76 (td, 1H), 3.94 (quin, 1H), 5.61 (q, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.68 (s,  
20 1H), 7.76 (td, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.49-8.57 (m, 1H).

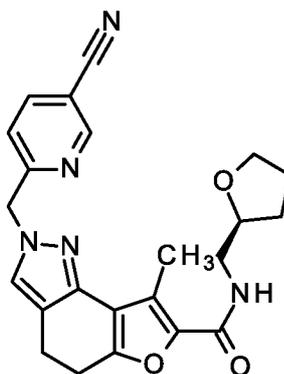
ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.09 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 407 [M+H]<sup>+</sup>.

По аналогии с методикой, описанной для примера 317, следующий пример  
получали из соответствующих промежуточных соединений.

318	 <p data-bbox="336 555 756 674">8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(3R)-оксолан-3-ил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид</p>	<p data-bbox="767 192 1236 465"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.87-1.97 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.52-2.53 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 4H), 3.53 (dd, 1H), 3.69 (td, 1H), 3.78-3.88 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.33-8.39 (m, 1H). ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.99 мин; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 391 [M-H].</p>	<p data-bbox="1246 192 1444 309">Промежуточное соединение 92 и CAS-RN:[22940-71-2]</p> <p data-bbox="1246 342 1422 432">19.6 мг (выход 26%, чистота 91%)</p>
-----	--	---	--

**Пример 319:**

**2-[(5-цианопиридин-2-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



5

8-Метил-N-[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-1H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид (Промежуточное соединение 43, 1.00 экв, 100 мг, 332 мкмоль), 6-бромметилникотинитрил (CAS № [158626-15-4], 1.5 экв, 98.1 мг, 498 мкмоль), DMAP (CAS № [1122-58-3], 0.025 экв, 1.01 мг, 8.30 мкмоль) и карбонат калия (CAS № [584-08-7], 15 экв, 688 мг, 4.98 ммоль) добавляли к этилацетату (5 мл) и перемешивали при 70°C в течение 18 часов в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. к реакционной смеси добавляли 6-хлорметилникотинитрил (CAS № [83640-36-2], 1.5 экв, 76.0 мг, 498 мкмоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и добавляли дополнительное количество карбоната калия (CAS № [584-08-7], 15.0 экв, 688 мг, 4.98 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 18 часов. После охлаждения до к.т. к реакционной смеси добавляли карбонат цезия (CAS № [534-17-8], 5.00 экв, 541 мг, 1.66 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение

15

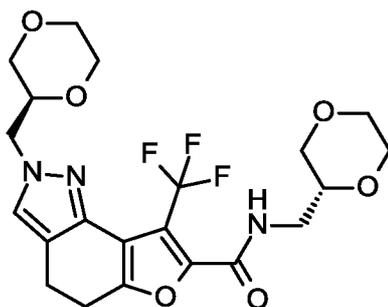
18 часов. После охлаждения до к.т., реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, условия С) с последующей колоночной хроматографией (SiO<sub>2</sub>, гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (21.0 мг, выход 13%).

5 <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.698 (0.75), 0.771 (0.65), 0.851 (0.72), 0.868 (0.94), 0.887 (0.73), 0.906 (1.21), 0.924 (0.63), 1.162 (2.03), 1.232 (2.59), 1.256 (1.73), 1.296 (1.06), 1.332 (0.88), 1.348 (0.65), 1.548 (0.58), 1.565 (0.76), 1.581 (0.66), 1.609 (0.45), 1.779 (0.70), 1.795 (1.22), 1.812 (1.38), 1.830 (1.32), 1.841 (0.82), 1.858 (0.91), 1.875 (0.60), 2.074 (1.80), 2.428 (16.00), 2.518 (15.89), 2.523 (10.87), 2.901 (8.84), 2.908 (3.38), 3.210 (1.04), 3.215 (1.09), 3.226 (1.99), 3.230 (1.95), 3.241 (1.12), 3.245 (1.21), 3.582 (0.43), 3.601 (0.89), 3.618 (1.26), 3.636 (0.68), 3.731 (0.59), 3.749 (1.11), 3.766 (0.96), 3.783 (0.64), 3.926 (0.98), 3.942 (1.47), 3.957 (0.91), 5.513 (5.98), 7.195 (1.92), 7.214 (2.05), 7.674 (5.03), 7.976 (0.67), 7.991 (1.47), 8.006 (0.70), 8.089 (1.92), 8.276 (2.08), 8.282 (2.16), 8.297 (2.00), 8.302 (1.90), 8.998 (2.16), 9.000 (2.28), 9.003 (2.23), 9.006 (1.96).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 1.03 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 418 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 320:**

20 **N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



25 2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновую кислоту (Промежуточное соединение 69, 1.00 экв., 10.1 г, 27.1 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (110 мл) в атмосфере аргона, добавляли НАТУ (1.15 экв., 11.8 г, 31.2 ммоль) и DIPEA (3.0 экв., 14.1 мл, 81 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение нескольких минут при комнатной температуре. К этой смеси добавляли гидрохлорид (R)-(1,4-диоксан-2-ил)метанамина (1.1 экв., 4.58 г, 29.8 ммоль), и

смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и соответствующие слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и полученную в результате органическую фазу фильтровали через фильтровальную бумагу и концентрировали при пониженном давлении. Наблюдали выпадение осадка, и полученное в результате белое твердое вещество собирали с отсасыванием и промывали этилацетатом с получением целевого продукта (9.7 г, выход 76%) после сушки в вакууме на роторном испарителе при 50 °С.

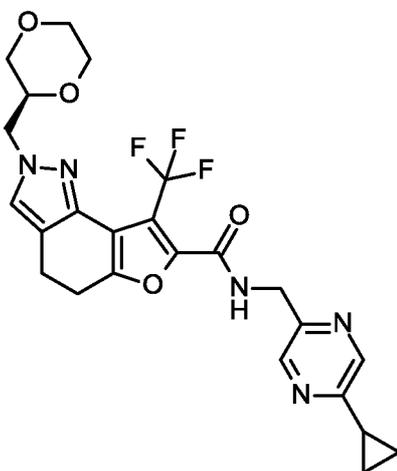
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 2.83-2.89 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.19-3.31 (m, 4H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.60-3.68 (m, 3H), 3.69-3.77 (m, 4H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.75 (t, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1): R<sub>t</sub> = 0.92 мин; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 472 [M+H]<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11.07° (c=1, ДМСО).

15 **Пример 321:**

**N-[(5-циклопропилпиразин-2-ил)метил]-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



20 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуру[2,3-g]индазол-7-карбоновую кислоту (Промежуточное соединение 69, 1.00 экв, 60 мг, 0.16 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2.1 мл) в атмосфере аргона, добавляли НАТУ (1.5 экв., 92 мг, 0.24 ммоль) и DIPEA (3.0 экв., 84 мкл, 0.48 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение  
25 нескольких минут при комнатной температуре. К этой смеси добавляли (5-

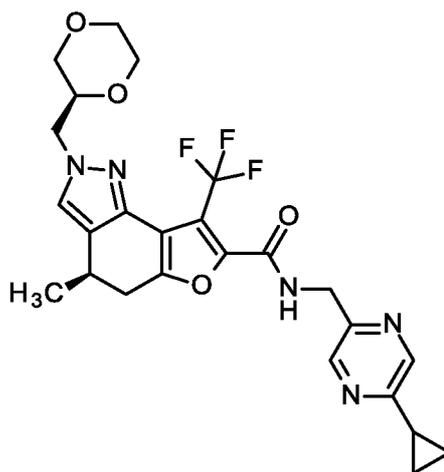
циклопропилпиразин-2-ил)метанамин (2.0 экв., 48 мг, 0.32 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и соответствующие слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и полученную в результате органическую фазу сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 3 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент D). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 24.7 мг (выход 29%, чистота 95%) указанного в заголовке соединения.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.90 - 0.94 (m, 2H) 1.00 - 1.05 (m, 2H) 2.16 - 2.22 (m, 1H) 2.85 - 2.89 (m, 2H) 2.94 - 2.98 (m, 2H) 3.24 - 3.29 (m, 1H) 3.41 - 3.47 (m, 1H) 3.51 - 3.56 (m, 1H) 3.61 - 3.64 (m, 1H) 3.71 - 3.77 (m, 2H) 3.79 - 3.86 (m, 1H) 4.05 - 4.15 (m, 2H) 4.51 - 4.52 (m, 2H) 7.52 (s, 1H) 8.41 - 8.42 (m, 1H) 8.56 - 8.57 (m, 1H) 9.28 - 9.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.08$  мин; МС (ЭРИ - положит.):  $m/z = 504 [M+H]^+$ .

**Пример 322:**

**(4R или 4S)-N-[(5-циклопропилпиразин-2-ил)метил]-2-[[2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил]-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид**



(4R или 4S)-2-[[2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил]-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоновую кислоту (Промежуточное соединение 79, 1.00 экв, 60 мг, 0.15 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2.0 мл) в атмосфере аргона, добавляли НАТУ (1.5 экв., 88 мг, 0.23 ммоль) и DIPEA

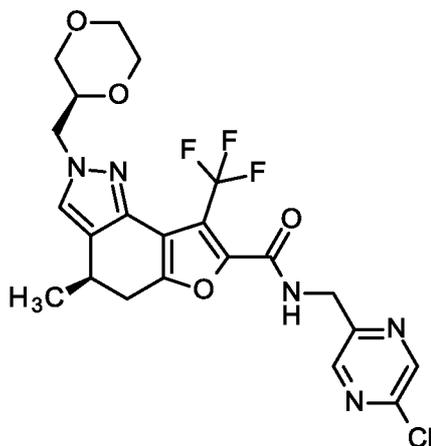
(3.0 экв., 81 мкл, 0.47 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение нескольких минут при комнатной температуре. К этой смеси добавляли (5-циклопропилпиразин-2-ил)метанамин (2.0 экв., 46 мг, 0.31 ммоль) и перемешивали в течение еще 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и соответствующие слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и полученную в результате органическую фазу сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 3 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент D). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 15 мг (выход 18%, чистота 95%) указанного в заголовке соединения.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.90 - 0.94 (m, 2H) 1.00 - 1.05 (m, 2H) 1.28 - 1.29 (m, 3H) 2.16 - 2.22 (m, 1H) 2.59 - 2.66 (m, 1H) 3.01 - 3.07 (m, 1H) 3.14 - 3.22 (m, 1H) 3.24 - 3.30 (m, 1H) 3.40 - 3.46 (m, 1H) 3.51 - 3.56 (m, 1H) 3.61 - 3.64 (m, 1H) 3.72 - 3.76 (m, 2H) 3.81 - 3.88 (m, 1H) 4.05 - 4.15 (m, 2H) 4.51 - 4.52 (m, 2H) 7.57 (s, 1H) 8.42 - 8.43 (m, 1H) 8.56 - 8.57 (m, 1H) 9.28 - 9.31 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.14$  мин; МС (ЭРИ - отрицат.):  $m/z = 516$  [M-H] $^-$ .

**Пример 323:**

(4R или 4S)-N-[(5-хлорпиразин-2-ил)метил]-2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид



(4R или 4S)-2-([(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил)-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуро[2,3-g]индазол-7-карбоновую кислоту (Промежуточное соединение 79, 1.00 экв, 60 мг, 0.15 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (2.0

мл) в атмосфере аргона, добавляли NATU (1.5 экв., 88 мг, 0.23 ммоль) и DIPEA (3.0 экв., 81 мкл, 0.47 ммоль), и полученную в результате смесь перемешивали в течение нескольких минут при комнатной температуре. К этой смеси добавляли (5-хлорпиразин-2-ил)метанамин (2.0 экв., 45 мг, 0.31 ммоль) и перемешивали в течение еще 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, и соответствующие слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и полученную в результате органическую фазу сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 4 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Метод А, градиент D). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали в вакууме с получением 38.8 мг (выход 49%, чистота 95%) указанного в заголовке соединения.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.28 – 1.30 (m, 3H) 2.59 - 2.66 (m, 1H) 3.01 – 3.07 (m, 1H) 3.14 – 3.22 (m, 1H) 3.24 - 3.30 (m, 1H) 3.41 - 3.46 (m, 1H) 3.52 - 3.57 (m, 1H) 3.61 - 3.64 (m, 1H) 3.72 - 3.76 (m, 2H) 3.81 - 3.88 (m, 1H) 4.06 - 4.15 (m, 2H) 4.58 - 4.60 (m, 2H) 7.56 - 7.57 (m, 1H) 8.50 - 8.51 (m, 1H) 8.76 - 8.77 (m, 1H) 9.35 - 9.38 (m, 1H).

ЖХ-МС (Метод 1):  $R_t = 1.13$  мин; МС (ЭРИ - отрицат.):  $m/z = 510$  [M-H] $^-$ .

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ – БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Активность соединений настоящего изобретения *in vitro* можно продемонстрировать в следующем исследовании:

### Исследование цАМФ HTRF® для идентификации антагонистов клеточной GPR84

С помощью исследования на основе гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF®) (#62AM5PEJ, Cisbio, Кодоле, Франция), можно детектировать ингибирование  $G_i$ -связанного рецептора GPR84. Использовали клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие человеческий рецептор GPR84 (приобретенные у DiscoverX, теперь Eurofins), которые обрабатывали форсколином (F6886, Sigma, Германия) для стимуляции мембранных аденилатциклаз и, таким образом, образования неспецифического цАМФ. Активация  $G_i$ -связанного GPR84 природным или низкомолекулярным агонистом (например, 6-*n*-октиламиноурацилом, полученным своими силами)

приводит к ингибированию образования клеточного цАМФ, который может снова высвободиться антагонистами к этому рецептору. Детектирования и количественного определения уровней клеточного цАМФ в этом НТRF исследовании достигали за счет взаимодействия между флуоресцентным цАМФ маркером (цАМФ-d2) и меченным криплатом Eu антителом против цАМФ. После возбуждения на длине волны 337 нм это сопряжение позволяет генерировать резонансный перенос энергии флуоресценции (FRET) между членами пары и приводит к FRET-индуцированному излучению на длинах волн 665 нм и 620 нм, последняя из которых представляет собой фоновый сигнал меченного криплатом Eu антитела против цАМФ. Максимальный сигнал получают при отсутствии какого-либо клеточного цАМФ (отсутствие конкуренции за связывание маркера с антителом). Учитывая комбинацию Gi-связывающих свойств GPR84 и конкурентной природы системы детектирования, обработка агонистами должна приводить к усилению сигнала НТRF вследствие пониженных уровней цАМФ. Любое ослабление сигнала в присутствии форсколина, агониста и соединения, указывает на опосредованную антагонистом аброгацию GPR84-сигнализации.

Для исследования замороженные аликвоты клеток CHO-K1, экспрессирующих hGPR84, (приготовленные асCELLerate, Гамбург, Германия) оттаивали и готовили суспензию клеток ( $1.67 \times 10^6$  клеток/мл) в среде для анализа (питательная смесь Хэма F12, Thermo Fisher Scientific, Уолтем, США; 5% фетальной телячьей сыворотки, Biomol, Гамбург, Германия), содержащей цАМФ-d2 (разведение 1:20, поставляется в комплекте #62AM5PEJ, Cisbio, Кодоле, Франция). После восстановления клеток в течение 20 минут при 37 °C, 3 мкл/лунку суспензии клеток, включая цАМФ-d2, добавляли в предварительно подготовленный аналитический планшет (Greiner Bio-One, Кремсмюнстер, Австрия), содержащий 50 нл/лунку тестируемого соединения в 100% ДМСО или 100% ДМСО в качестве контроля. Затем в течение 30 минут выполняли стадию инкубирования при комнатной температуре. Время стимуляции запускали путем добавления 2 мкл/лунку среды для анализа, содержащей 2.5xEC<sub>80</sub> агониста 6-OAU и 2.5xEC<sub>90</sub> форсколина (отрицательный контроль: 2.5xEC<sub>90</sub> форсколина в среде для анализа) и продолжали процесс в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакцию останавливали путем добавления 3 мкл/лунку лизирующего буфера, содержащего меченное криплатом Eu антитело к цАМФ

(разведение 1:20) (оба поставляются в комплекте #62AM5PEJ, Cisbio, Кодоле, Франция). Для обеспечения полного лизиса, планшеты инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре перед измерением в HTRF ридере, например, PHERAstar (BMG Labtech, Ортенберг, Германия).

5 Из значений испускания флуоресценции на длинах волн 665 нм (FRET) и 620 нм (фоновый сигнал криптоата Eu), рассчитывали соотношение (значение излучения на длине волны 665 нм, разделенное на значение излучения на длине волны 620 нм x 10000), и данные нормализовали (реакция без тестируемого соединения, только 100% ДМСО = ингибирование 0%; все остальные  
10 компоненты для исследования, за исключением агониста = ингибирование 100%). Для исследования зависимости доза-ответ на одном и том же микротитрационном планшете соединения тестировали в 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.07 нМ (20 мкМ, 5.7 мкМ, 1.6 мкМ, 0.47 мкМ, 0.13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3.1 нМ, 0.89 нМ, 0.25 и 0.07 нМ; серии  
15 разведений, приготовленные перед исследованием на уровне 100-кратно конц. базовых растворов путем серийных разведений 1:3.5 в 100% ДМСО) с дублирующими значениями для каждой концентрации. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали путем 4-параметрической подгонки с использованием коммерческого пакета программного обеспечения (Genedata Screener, Базель,  
20 Швейцария).

Примеры тестировали в выбранных биологических исследованиях один или несколько раз. Когда тестирование осуществляли более одного раза, данные приведены или в виде средних значений, или в виде медианных значений, где

- среднее значение, также называемое средним арифметическим  
25 значением, означает сумму полученных значений, деленную на число проведенных тестов, и
- медианное значение означает срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число  
30 значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Соединения примеров синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических исследований представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с

использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

**Таблица 6: Действенность в GPR84 цАМФ НТRF® исследовании, действенность приведена в виде IC<sub>50</sub> [мкМ].**

Пример	GPR84 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Пример	GPR84 IC <sub>50</sub> [мкМ]
1	1.00	31	>20
2	0.078	32	0.15
3	0.24	33-1	1.89
3-1	1.16	33-2	2.89
3-2	0.11	34	0.28
4	1.62	35	0.47
5	1.41	35-1	0.18
6	0.80	35-2	0.77
7	0.15	36	1.72
8	0.21	37	9.50
9	0.19	38	0.70
10	>20	38-1	1.42
11	>20	38-2	3.52
12	2.76	39	0.96
13	1.65	39-1	0.67
14	4.79	39-2	7.05
15	2.00	40	0.67
16	11.2	41	5.42
17	10.1	42	1.53
18	0.097	43	11.1
19-1	0.064	44	0.018
19-2	0.83	45	0.029
20	5.07	46	0.013
21	0.30	47	0.019
22	0.34	48	0.097
23	0.16	49	0.11
24	6.56	50	0.035
25	0.16	50-1	0.11

26	1.19	50-2	0.017
27	17.5	51	0.056
28	4.57	52	0.042
29	0.29	52-1	0.095
30	3.57	52-2	0.016

Таблица 6 (продолжение)

Пример	GPR84 IC <sub>50</sub> [мкМ]	Пример	GPR84 IC <sub>50</sub> [мкМ]
53	0.032	80	0.057
53-1	0.022	81	0.38
53-2	0.072	82	0.44
54	0.55	83	0.18
55	0.049	84	0.18
55-1	0.34	85	0.26
55-2	0.043	86	0.18
56	0.092	87	0.20
57	0.19	88	0.11
58	0.24	89	0.040
59	0.070	90	0.047
60	0.027	91	0.064
61	0.020	92	0.13
62	0.11	93	0.017
63	0.060	94	0.021
64	0.028	95	0.031
65	0.026	96	0.047
66	0.16	97	0.62
66-1	0.063	98	0.47
66-2	0.66	99	0.21
67	1.81	100	0.31
68	0.17	101	1.54
69	0.75	102	0.76
70	0.077	103	0.17
71	0.36	104	0.18

72	0.24	105	0.072
73	0.14	106	0.077
74	0.16	107	0.035
75	0.060	108	0.058
76	0.065	109	0.011
77	0.17	110	0.010
78	0.19	111	0.14
79	0.058	112	0.32

Таблица 6 (продолжение)

<b>Пример</b>	<b>GPR84 IC<sub>50</sub> [мкМ]</b>	<b>Пример</b>	<b>GPR84 IC<sub>50</sub> [мкМ]</b>
113	0.091	146	0.047
114	0.20	147	0.13
115	0.027	148	0.035
116	0.028	149	0.010
117	0.055	150	0.011
118	0.024	151	0.009
119	0.028	152	0.012
120	0.051	153	0.24
121	0.067	154	0.27
122	0.061	155	0.013
123	0.12	156	0.009
124	0.18	157	0.18
125	0.051	158	1.55
126	0.039	159	1.96
127	0.17	160	2.54
128	0.11	161	6.52
129	0.055	162	6.74
130	1.29	163	>20
131	0.035	164	0.98
132	0.020	165	0.11
133	0.94	166	0.11
134	0.043	167	0.060

135	0.026	168	0.010
136	0.025	169	0.013
137	0.045	170	0.030
138	0.043	171	3.69
139	0.080	172	12
140	0.083	173	7.07
141	0.70	174	0.097
142	0.67	175	0.061
143	0.077	176	0.118
144	7.39	177	2.60
145	0.11	178	0.092

Таблица 6 (продолжение)

<b>Пример</b>	<b>GPR84 IC<sub>50</sub> [мкМ]</b>	<b>Пример</b>	<b>GPR84 IC<sub>50</sub> [мкМ]</b>
179	6.41	216	0.006
180	0.210	217	0.006
181	0.102	218	0.009
182	0.168	219	0.007
183	0.213	220	0.018
184	0.447	221	0.008
185	0.551	222	0.020
186	0.063	222-1	0.012
187	0.040	222-2	0.054
188	0.223	223	0.023
189	0.109	223-1	0.012
190	0.238	223-2	0.051
191	0.008	224	0.018
192	0.006	224-1	0.016
193	0.032	224-2	0.154
194	0.030	226	0.016
195	0.029	227	0.024
196	0.182	228	0.038
197	0.098	229	0.089

198	0.094	230	0.881
199	0.079	231	1.39
200	0.111	233	1.12
201	0.080	234	3.47
201-1	0.683	235	1.60
201-2	0.112	236	8.76
202	0.077	237	0.496
203	0.022	238	0.500
210	0.016	239	0.136
211	0.017	240	2.81
212	0.004	242	0.029
213	0.007	243	0.026
214	0.005	244	0.053
215	0.003	245	0.061

Таблица 6 (продолжение)

<b>Пример</b>	<b>GPR84 IC<sub>50</sub> [мкМ]</b>	<b>Пример</b>	<b>GPR84 IC<sub>50</sub> [мкМ]</b>
246	0.075	273	0.009
247	0.066	274	0.010
248	0.145	275	0.141
249	0.122	276	0.156
250	0.017	277	0.008
251	0.009	278	0.010
252	0.009	279	0.053
253	0.005	280	0.016
254	0.006	281	0.021
254-1	0.010	282	0.010
254-2	0.046	283	0.139
255	0.005	284	0.086
255-1	0.003	285	0.021
255-2	0.016	286	0.011
256	0.014	287	0.010
257	0.025	288	0.101

258	0.005	289	0.801
259	0.005	290	0.004
260	0.024	291	0.005
261	0.063	292	0.006
262	0.195	293	0.007
263	0.013	294	0.008
264	0.013	295	0.008
265	0.238	296	0.009
265-1	0.185	297	0.013
265-2	1.21	298	0.009
266	0.607	299	0.024
267	0.057	300	0.322
268	0.038	301	0.723
269	0.027	302	1.51
270	0.192	303	0.006
271	0.026	304	0.013
272	0.042	305	0.016

Таблица 6 (продолжение)

<b>Пример</b>	<b>GPR84 IC<sub>50</sub> [мкМ]</b>
306	0.027
307	0.062
308	0.151
309	0.154
310	0.197
311	0.202
312	0.760
313	0.021
314	0.040
315	0.266
316	0.374
317	0.578

318	8.31
319	1.12
320	0.012
321	0.003
322	0.002
323	0.003

Пригодность соединений настоящего изобретения для лечения PCOS и связанных с ним симптомов и болевых нарушений можно продемонстрировать на следующих животных моделях:

5 ***In vivo* исследование 1: Определение характеристик лиганда и антагониста GPR84 в модели PCOS**

Эффективность соединения Примера 3-2 *in vivo* для лечения PCOS оценивали на модели PCOS крыс, управляемой посредством DHT. В возрасте 3-х недель, крыс линии Wistar Han рандомизировано разделяли на три экспериментальные группы [контроль (n =10), DHT (n=10), и DHT плюс соединение Примера 3-2 (n=10)] и п/к имплантировали пеллеты, обеспечивающие непрерывное высвобождение DHT в течение 60 дней (80 мкг/д, Bayer AG, Германия). Дозировку DHT выбирали таким образом, чтобы имитировать гиперандрогенное состояние у женщин с PCOS. Контрольные группы получали идентичные пеллеты без биологически активной молекулы DHT. Животные получали стандартный корм, только на последней неделе стандартный корм заменяли на корм с высоким содержанием жира. Крыс взвешивали дважды в неделю начиная с 21-дневного возраста. Исследование завершали после 26 дней приема лекарственного средства. Животные, получавшие лечение соединением Примера 3-2, набирали меньшую массу по сравнению с контрольными животными, не получавшими такого лечения. Статистический анализ выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом множественных сравнений Бонферрони относительно контрольных групп, получавших носитель, используя программное обеспечение GraphPad PRISM, \*p<0.05.

**Таблица 7: Эффективность антагониста GPR84 в крысиной модели DHT-PCOS**

Пример	мг/кг п/о: утренняя доза п/к: вечерняя доза	Относительная масса тела по сравнению с контрольной группой, получавшей носитель
Носитель	Носитель	100%
DHT - Носитель	Носитель	111%
DHT – соединение Примера 3-2	п/о: 60 мг/кг в PEG400/H <sub>2</sub> O п/к: 60 мг/кг в смеси бензил бензоат/касторовое масло (1:9)	103%* (значимое по сравнению с группой, получавшей DHT - носитель)

**5 In vivo исследование 2: Действие соединения Примера 3-2 в модели CFA-боли**

Эффективность соединения Примера 3-2 *in vivo* при воспалительной боли оценивали на воспаленных лапах после введения полного адьюванта Фрейнда (CFA) (24 ч) в модели с динамической нагрузкой (DWB). Действие многократного профилактического лечения соединением Примера 3-2 на боль после многократного перорального введения (3х) в мышинной CFA-модели воспаления исследовали с использованием профилактических условий. Антагонист GPR84 – соединение Примера 3-2 (20 или 60 мг/кг, 3 дозы) вводили за 2 часа до инъекции CFA и через 6-8 ч в день 0. Через 24 ч после применения CFA вводили третью дозу соединения Примера 3-2, и спустя 2 ч выполняли DWB-тестирование. Статистический анализ выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, с последующим тестом множественных сравнений Бонферрони относительно контрольных групп, получавших носитель, используя программное обеспечение GraphPad PRISM, \*p<0.05.

**Таблица 8: Действие антагониста GPR84 в модели CFA-боли**

<b>Пример</b>	<b>мг/кг п/о</b>	<b>Распределение массы (% масса на лапу, в которую выполняли инъекцию) среднее +/- SD</b>
Носитель		43 +/- 20
Соединение Примера 3-2	3x 20 мг	60 +/- 21 (не значимое по сравнению с группой, получавшей носитель)
Соединение Примера 3-2	3x 60 мг	83 +/- 18 (значимое по сравнению с группой, получавшей носитель)

Активность *in vivo* соединений настоящего изобретения можно продемонстрировать в следующих исследованиях:

5 ***In vivo* исследование 3: Действие в модели фиброза почек (UUO)**

Противофиброзное действие соединений примеров оценивали на модели фиброза почек. Исследование выполняли на самцах крыс Спрег-Доули (возраст: 7-8 недель), которых можно получить от компании Charles River. Крыс анестезировали непрерывной ингаляцией изофлурана, и обнажали левый мочеточник через разрез в середине брюшной стенки. Средний отдел мочеточника обтурировали двухточечным лигированием шелковой хирургической нитью. Ложнооперированным крысам (n=6) проводили ту же процедуру, за исключением обструкции левого мочеточника.

15 Крыс рандомизировано разделяли на три группы (n = 12 в каждой группе) и им два раза в сутки дозировали носитель и соединение примера, начиная непосредственно после UUO. На девятый день после операции, образцы крови, а также почки отбирали под терминальной анестезией. После центрифугирования образцов крови, сыворотку выделяли. Уровни остеопонтин в сыворотке оценивали с помощью автоматизированной системы иммуноанализа Е1а в соответствии с протоколом изготовителей. Почки разделяли на две части. Одну часть быстро замораживали в жидком азоте для РНК анализа. Другую часть хранили в фиксаторе Дэвидсона для приготовления гистологических срезов. Тотальную РНК выделяли из частей собранных почек. Ткань почки гомогенизировали, получали РНК и транскрибировали ее в кДНК. Используя ПЦР в режиме реального времени TaqMan, анализировали экспрессию мРНК маркеров воспаления и фиброза в тканях почек. Для оценки фиброза на уровне

белка парафинированные срезы тканей окрашивали альфа-актином гладких мышц ( $\alpha$ SMA) и красителями для коллагена сириус красный/малахитовый зеленый, используя стандартные методики.

Количественные измерения положительных по альфа-актину гладких мышц ( $\alpha$ SMA), а также положительных по сириусу красному (коллагену) областей в почках получали с помощью компьютерного анализа изображений, используя микроскоп Axio Scan Z1 (Zeiss) и программное обеспечение Zen.

Все данные выражали в виде средних значений  $\pm$ S.D. Различия между группами анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с поправками Даннета для множественных сравнений. Статистическую значимость определяли как  $p < 0.05$ .

#### ***In vivo* исследование 4: Действие в случае индуцированного диоксидом кремния фиброза легких**

Противофиброзное и противовоспалительное действие соединений примеров оценивали на мышинной модели фиброза легких, индуцированного диоксидом кремния, в условиях терапевтического лечения.

Взрослых самцов мышей C57BL/6JR (18-20 г; возраст 9 недель) приобретали у компании Janvier Labs, Германия. Мышей анестезировали в камере изофлураном (3% об./об.) и 2.5 мг мелкокристаллического диоксида кремния DQ12, растворенного в 70 мкл стерильного забуференного фосфатом физиологического раствора, применяли интратрахеально. Контрольные животные получали тот же объем забуференного фосфатом физиологического раствора. Начиная с 10-го дня после инстилляций диоксида кремния, животные получали либо соединения примеров - антагонисты GPR84 (п/о два раза в сутки), либо этансульфонат нинтеданиба (60 мг/кг, п/о два раза в сутки) в течение следующих 20 дней. Через 30 дней после инстилляций диоксида кремния, мышей анестезировали с помощью внутривентрикулярной инъекции кетамина/медетомидина (50 мг/кг и 0.33 мг/кг, в/б) в комбинации с подкожной инъекцией темгезика (0.06 мг/кг, п/к) и образцы плазмы с EDTA отбирали для фармакокинетического определения уровней соединений примеров в плазме и определения биомаркеров. После обескровливания трахею канюлировали и три раза выполняли лаваж легких животных (получая бронхоальвеолярную лаважную жидкость, BALF), каждый раз с помощью 0.5 мл охлажденного льдом PBS. Затем легкие животных вырезали, взвешивали и быстро замораживали на

сухом льду для анализа на биомаркеры. Цитокины определяли с помощью системы с матрицей цитокинов Bio-Plex (BIORAD), проколлаген I $\alpha$ 1 - с помощью ELISA (R&D Systems) и гидроксипролин - с помощью ВЭЖХ (Waters). 13,14-дигидро-15кето-PGF2 $\alpha$  измеряли с помощью ELISA (Cayman).

5            Данные представляли в виде среднего значения  $\pm$ SEM для 12 животных на группу. Статистический анализ выполняли с использованием непарного t-теста Стьюдента. Значения  $P < 0.05$  считали значимыми.

***In vivo* исследование 5: Действие в мышинной модели индуцированного блеомицином фиброза легких**

10            Соединения примеров оценивали в другой доклинической модели фиброза легких. Исследование выполняли на самцах мышей C57BL/6N (возраст 8 недель по прибытии), которые получали от компании Charles River, Германия. Не менее чем за сутки до начала эксперимента, всех животных рандомизировано распределяли в 11 групп (n=7-12 на группу). Крысам дважды в день дозировали (п/о) носитель, нинтеданиб и соединения примеров, начиная с 7-го дня и по 20-й день (группы 1-6), или начиная с 20-го дня и по 34-й день (группы 7-11).

Блеомицин вводили интраназально в дозе 1 мг/кг всем животным в группах 2-11 в D0. Перед и/н введением, мышей в/б анестезировали комбинацией кетамина и ксилазина.

20            Два раза в день животных осматривали клинически. Животных взвешивали в D0, D1, с D4 их взвешивали ежедневно до D34. На 21-й и 34-й дни, после анестезии, отбирали образцы крови (кроме группы 1) из групп 2-6 и 7-11, соответственно. На 21-й и 34-й дни, отбирали образцы легких из групп 1-6 и 7-11, соответственно. Легкие вырезали путем осторожного вскрытия грудной клетки, разрезания вниз по обе стороны от грудины, а также ребер, и обрезки со спины. Легкие взвешивали индивидуально, используя точные аналитические весы, и массы записывали. Легкие помещали в маркированные склянки, содержащие 10% буферный формалин, для дальнейшей гистопатологической оценки (шкала Ашкрофта/Мацусе, количественное определение коллагена I).

30            Данные оценки массы тела и массы легких обрабатывали с использованием MS Excel. Статистический анализ и графическое представление выполняли с использованием программного обеспечения Graphpad Prism (версия 8.1.1.). Использовали однофакторный дисперсионный анализ или тест Манна-Уитни.

Применяли анализ смешанных эффектов для изменений массы тела. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

Для гистопатологической оценки, целые легкие заливали парафином и окрашивали трихромом Кроссмана (Gray P. The Microtome's Formulary and Guide. Published by Robert E. Krieger Publishing Co.). Гистологические изменения в легких оценивали с использованием модификации Мацусе шкалы Ашкрофта (Ashcroft H и др. J Clin Pathol (1988) 41:467-70; Matsuse T и др. Eur Respir J (1999) 13:71-77).

Иммуногистохимическое исследование на коллаген выполняли с использованием антитела против коллагена 1A1 (COL1A1). Демаскирование антигена выполняли с использованием Bloxall pH 9 (PT Link модуль, DAKO). Предметные стекла инкубировали с первичным кроличьим поликлональным антителом против COL1A1 в течение 1 часа (1:2000) с последующим ImmPRESS набором для детектирования (Vector) (Autostainer Link48, DAKO). Уровень отложения коллагена 1A1 (COL1A1) *de novo* оценивали с использованием программного обеспечения для анализа цифровых изображений (программное обеспечение Calorix, TRIBVN, Франция).

Статистический анализ и графическое представление выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (версия 8.1.1). Использовали тест Манна-Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

#### ***In vivo* исследование 6: Действие в модели повреждение почек (ZSF1)**

Защитное действие соединений примеров на почки оценивали на крысах ZSF1 в качестве модели заболевания почек.

Всего в исследовании использовали 45 самцов страдающих ожирением крыс ZSF1 и 30 худощавых однопометников (Charles River). В возрасте 14 недель, животных относили к одной из 5 экспериментальных групп: худощавые контрольные животные, не получавшие лечения лекарственными средствами в течение 12 недель (группа Ln-ZSF1); страдающие ожирением контрольные животные, получавшие носитель в течение 12 недель (группа Ln, получавшая носитель); страдающие ожирением животные, получавшие носитель в течение 12 недель (группа Ob, получавшая носитель); страдающие ожирением животные, получавшие эналаприл с питьевой водой (ежедневно) в течение 12 недель

(группа Ob, получавшая эналаприл); или страдающие ожирением животные, получавшие соединения примеров в течение 12 недель (группа Ob-GPR84).

Исследования в метаболической клетке выполняли на 0, 4, 8, 12 неделях лечения. Мочу периода измерения собирали и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  для измерения креатинина, общего белка в моче, альбумина и глюкозы. Образцы плазмы анализировали на содержание триглицеридов, холестерина и неэтерифицированных жирных кислот.

Почки разделяли на две части. Одну часть быстро замораживали в жидком азоте для РНК анализа. Другую часть хранили в фиксаторе Дэвидсона для приготовления гистологических срезов. Тотальную РНК выделяли из частей собранных почек. Ткань почки гомогенизировали, получали РНК и транскрибировали ее в кДНК. Используя ПЦР в режиме реального времени TaqMan, анализировали экспрессию мРНК маркеров воспаления и фиброза в тканях почек. Для оценки фиброза на уровне белка парафинированные срезы тканей окрашивали альфа-актином гладких мышц ( $\alpha\text{SMA}$ ) и красителями для коллагена сириус красный/малахитовый зеленый, используя стандартные методики.

Количественные измерения положительных по альфа-актину гладких мышц ( $\alpha\text{SMA}$ ), а также положительных по сириусу красному (коллагену) областей в почках получали с помощью компьютерного анализа изображений, используя микроскоп Axio Scan Z1 (Zeiss) и программное обеспечение Zen.

#### ***In vivo* исследование 7: Определение характеристик лиганда и антагониста GPR84 в модели HFD-PCOS**

Эффективность соединений примеров *in vivo* для лечения PCOS оценивали на модели PCOS крыс, управляемой посредством DHT, с использованием корма с высоким содержанием жира. В возрасте 15 недель, крыс линии Wistar Han рандомизировано разделяли на экспериментальные группы [DHT (n=10), и DHT плюс соединения примеров (n=10)] и имплантировали пеллеты, обеспечивающие непрерывное высвобождение DHT в течение 60 дней (80 мкг/д, Bayer AG, Германия). Дозировку DHT выбирали таким образом, чтобы имитировать гиперандрогенное состояние у женщин с PCOS. Контрольные группы получали идентичные пеллеты без биологически активной молекулы DHT. Животные получали корм с высоким содержанием жира (RD12492). Крыс взвешивали дважды в неделю. Исследование завершали после 28 дней приема

лекарственного средства. Метаболический, фиброзный и воспалительный профиль, включая уровни инсулина и соотношение адипонектин/лептин, анализировали в сравнении с контрольными животными, не получавшими такого лечения. Уровни инсулина, адипонектина и лептина в плазме измеряли с помощью MSD (мезошкала). Статистический анализ проводили с применением непарного t-критерия и критерия Граббса для выявления выпадающих значений, используя программное обеспечение GraphPad PRISM, \* $p < 0.05$ .

***In vivo* исследование 8: Действие в 48 ч модели CFA-боли**

Эффективность соединений примеров *in vivo* при воспалительной боли оценивали на воспаленных лапах после введения полного адьюванта Фрейнда (CFA, 50 мкл) с помощью измерений фон Фрея спустя 48 ч. Действие повторного профилактического лечения соединениями примеров на боль после повторного введения на крысиных (самки Han Wistar, 8 недель) моделях CFA-воспаления исследовали с использованием профилактических условий. Соединения примеров - антагонисты GPR84 вводили при первом применении за 2 часа до инъекции CFA в день 0. Через 48 часов после применения CFA, соединения примеров вводили за 2 часа до выполнения теста фон Фрея (5 повторных измерений). Статистический анализ проводили с применением непарного t-критерия и критерия Граббса для выявления выпадающих значений с использованием программного обеспечения GraphPad PRISM, \* $p < 0.05$ .

***In vivo* исследование 9: Действие в модели индуцированной оксалиплатином боли**

Эффективность соединений примеров *in vivo* при боли, индуцированной химиотерапией (оксалиплатин; OPNP), оценивали на крысиной модели индуцированной оксалиплатином нейропатической боли в течение 6 недель.

Для эксперимента использовали самцов крыс Спрег-Доули в возрасте примерно 9 недель. Крыс рандомизировано разделяли на экспериментальные группы (например,  $n=10$ ). Боль индуцировали применением оксалиплатина (2 мг/кг) один раз в сутки в течение 5 дней. Соединения примеров - антагонисты GPR84 вводили при первом применении в d1. Крыс приучали к обстановке в течение 30 мин перед началом поведенческого теста. Перед лечением на всех животных проводили тест фон Фрея для измерения исходного уровня. Для оценки механической аллодинии измеряли значения порога отдергивания лапы путем наложения нитей фон Фрея (с возрастающей нагрузкой; 0.4, 0.6, 1.4, 2, 4,

6, 8, 15 г) на центр правой задней лапы. Тесты фон Фрея проводили перед введением тестируемого препарата (исходный уровень) и один раз в неделю через 1 ч, 2 ч и 4 ч после введения дозы до конца эксперимента. Статистический анализ выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом множественных сравнений Даннетта относительно контрольной группы, получавшей носитель, используя программное обеспечение GraphPad PRISM, \* $p < 0.05$ .

***In vivo* исследование 10: Действие в модели индуцированной стрептозотоцином (STZ) нейропатической боли**

10 В исследовании оценивали анальгезирующее действие соединений примеров купировать диабетическую нейропатию в модели нейропатической боли, индуцированной стрептозотоцином (STZ). Диабет индуцировали у самцов крыс Спрег-Дули введением стрептозотоцина (STZ, 60 мг/кг) в день исследования 0. Развитие диабета подтверждали путем измерения уровней глюкозы в крови в день исследования 3. В день исследования 10 тестировали чувствительность всех животных к нитям фон Фрея, и животных с диабетом (>300 мг/дл), которые показывали снижение порога силы отдергивания (средний болевой порог  $\leq 15$  г для обеих задних лап), включали в исследование. Животных лечили соединениями примеров или носителем с 5-го дня исследования (или, альтернативно, с 10-го дня) до 25-го дня. Чувствительность к механической боли тестировали с использованием теста фон Фрея, который позволяет измерять порог силы отдергивания у животных. Статистический анализ выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом множественных сравнений Даннетта относительно контрольной группы, получавшей носитель, используя программное обеспечение GraphPad PRISM, \* $p < 0.05$ .

***In vivo* исследование 11: Действие в крысиной модели CDAА-HFD NASH**

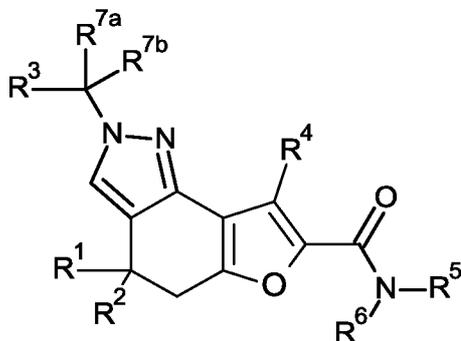
30 В исследовании оценивали влияние 8-недельного лечения соединениями примеров на индекс активности NAFLD, включая стадию фиброза, у самцов крыс CDAА-HFD. Самцы крыс Спрег-Дули в возрасте около 14 недель получали корм CDAА-HFD (Gubra, A16092003) в течение 4 недель для индукции фиброза печени и далее на протяжении всего исследования. Крыс рандомизировано разделяли на экспериментальные группы (например  $n=12$ )

(носитель и соединения примеров). Животных лечили соединениями примеров или только носителем с 28-го дня исследования до конца 14-й недели.

5 После аутопсии, образцы печени, окрашенные гематоксилином и эозином (H&E), использовали для оценки NAS и стадии фиброза, соответственно, с использованием клинических критериев, изложенных Kleiner и др. 2005. Общая NAS представляет собой сумму баллов стеатоза, воспаления и вздутия, и находится в диапазоне 0-8.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I):



(I),

в которой:

$R^1$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил;

$R^2$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил; или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

3-6-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

$R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , или

$R^3$  представляет собой фенил, который необязательно замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

$R^4$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

$R^5$ ,  $R^6$  представляют собой, независимо друг от друга, водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_2$ - $C_4$ -алкил)-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ -галогенциклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, гетероспироциклоалкил, фенил, гетероарил, гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом, 3-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, гетероспироциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, (гетероциклоалкил, конденсированный с фенилом или гетероарилом)-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)- или гетероарил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, где указанные 3-6-членная гетероциклоалкильная, гетероспироциклоалкильная,

гетероциклоалкильная, конденсированная с фенилом или гетероарилом, фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ , или

$R^5$  и  $R^6$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, которое необязательно содержит один(-ну) дополнительный(-ую) гетероатом или группу, содержащую гетероатом, выбранный(-ую) из O, NH и S, и которое может быть необязательно замещено один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ ;

$R^{7a}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

10  $R^{7b}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_1$ - $C_4$ -алкил;

$R^8$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-,  $R^{13}$ -(C=O)-,  $R^{10}$ -O-(C=O)-,  $R^{11}$ -NH-(C=O)- или  $R^{12}$ -(SO<sub>2</sub>)-;

15  $R^9$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $H_2N$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $R^{10}$ -O-(C=O)-, оксо, 5-6-членный гетероциклоалкил-, 5-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил или гетероарил, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ -алкилом,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкилом, 20  $C_1$ - $C_3$ -алкокси или  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси;

$R^{10}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил- $CH_2$ -;

$R^{11}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или 5-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-;

$R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил;

25  $R^{13}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-,  $C_1$ - $C_4$ -алкил-(C=O)-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил или фенил, где указанная  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкильная группа необязательно замещена  $C_1$ - $C_4$ -алкилом или гидроксигруппой, и указанная фенильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, галогеном,  $C_1$ - $C_4$ - 30 алкилом,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкилом,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси или  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкокси;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

2. Соединение по пункту 1, где

$R^1$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил;

$R^2$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_4$ -алкил; или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

5 3-4-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо;

$R^3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, гетероциклоалкил, конденсированный с гетероарилом, или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , или

10  $R^3$  представляет собой фенил, который необязательно замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^8$ , и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

$R^4$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

15  $R^5$ ,  $R^6$  представляют собой, независимо друг от друга, водород,  $C_2$ - $C_4$ -гидроксиалкил, ( $C_1$ - $C_4$ -алкокси)-( $C_2$ - $C_4$ -алкил)-, 3-6-членный гетероциклоалкил, гетероспироциклоалкил, фенил, гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, гетероспироциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, (гетероциклоалкил, конденсированный с гетероарилом)-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, или гетероарил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, где указанные 3-6-членная гетероциклоалкильная, фенильная или гетероарильная группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством  $R^9$ , или

20  $R^5$  и  $R^6$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, которое может быть 25 необязательно замещено один раз посредством  $R^9$ ;

$R^{7a}$  представляет собой водород, дейтерий или метил;

$R^{7b}$  представляет собой водород, дейтерий или метил;

30  $R^8$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-,  $R^{13}$ -(C=O)-,  $R^{10}$ -O-(C=O)-,  $R^{11}$ -NH-(C=O)- или  $R^{12}$ -(SO<sub>2</sub>)-;

$R^9$  представляет собой галоген, циано,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $H_2N$ - $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил,  $R^{10}$ -O-(C=O)-, оксо, 6-членный гетероциклоалкил-( $C_1$ - $C_3$ -алкил)-, фенил или гетероарил, где указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или

несколько раз, независимо друг от друга, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкилом или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси;

R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или фенил-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>11</sup> представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил)-;

5 R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил)-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил-(C=O)-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил или фенил, где указанная C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкильная группа необязательно замещена метилом или гидроксигруппой;

10 или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

3. Соединение по пункту 1 или 2, где

R<sup>1</sup> представляет собой водород, метил или трифторметил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или метил; или

15 R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

R<sup>3</sup> представляет собой циклопропил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-ил или гетероарил, где указанные группы необязательно замещены один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>8</sup>, или

20 R<sup>3</sup> представляет собой фенил, который необязательно замещен один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>8</sup>, и дополнительно R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> представляют собой дейтерий;

25 R<sup>4</sup> представляет собой водород, метил, C<sub>1</sub>-галогеналкил или циклопропил;

R<sup>5</sup> представляет собой водород;

R<sup>6</sup> представляет собой метоксиэтил, 5-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил)-, гетероспироциклоалкилметил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил или 5-6-членный гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкил)-, где указанная 4-6-членная гетероциклоалкильная или гетероарильная группа необязательно замещена один или несколько раз, независимо друг от друга, посредством R<sup>9</sup>;

30 R<sup>7a</sup> представляет собой водород, дейтерий или метил;

R<sup>7b</sup> представляет собой водород, дейтерий или метил;

$R^8$  представляет собой фтор, хлор,  $C_1$ - $C_2$ -алкил, трифторметил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси, циклопропил, циклопропилметил,  $R^{13}$ -(C=O)-,  $R^{10}$ -O-(C=O)-,  $R^{11}$ -NH-(C=O)- или  $R^{12}$ -(SO<sub>2</sub>)-;

5  $R^9$  представляет собой фтор, хлор,  $C_1$ - $C_3$ -алкил, трифторметил, циклопропил или оксо;

$R^{10}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил или фенил- $CH_2$ -;

$R^{11}$  представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкилметил;

$R^{12}$  представляет собой метил;

10  $R^{13}$  представляет собой метил, метоксиметил, этил-(C=O)-, циклопропил или фенил, где указанная циклопропильная группа необязательно замещена метилом или гидроксидом;  
или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

15 4. Соединение по пункту 1, 2 или 3, где

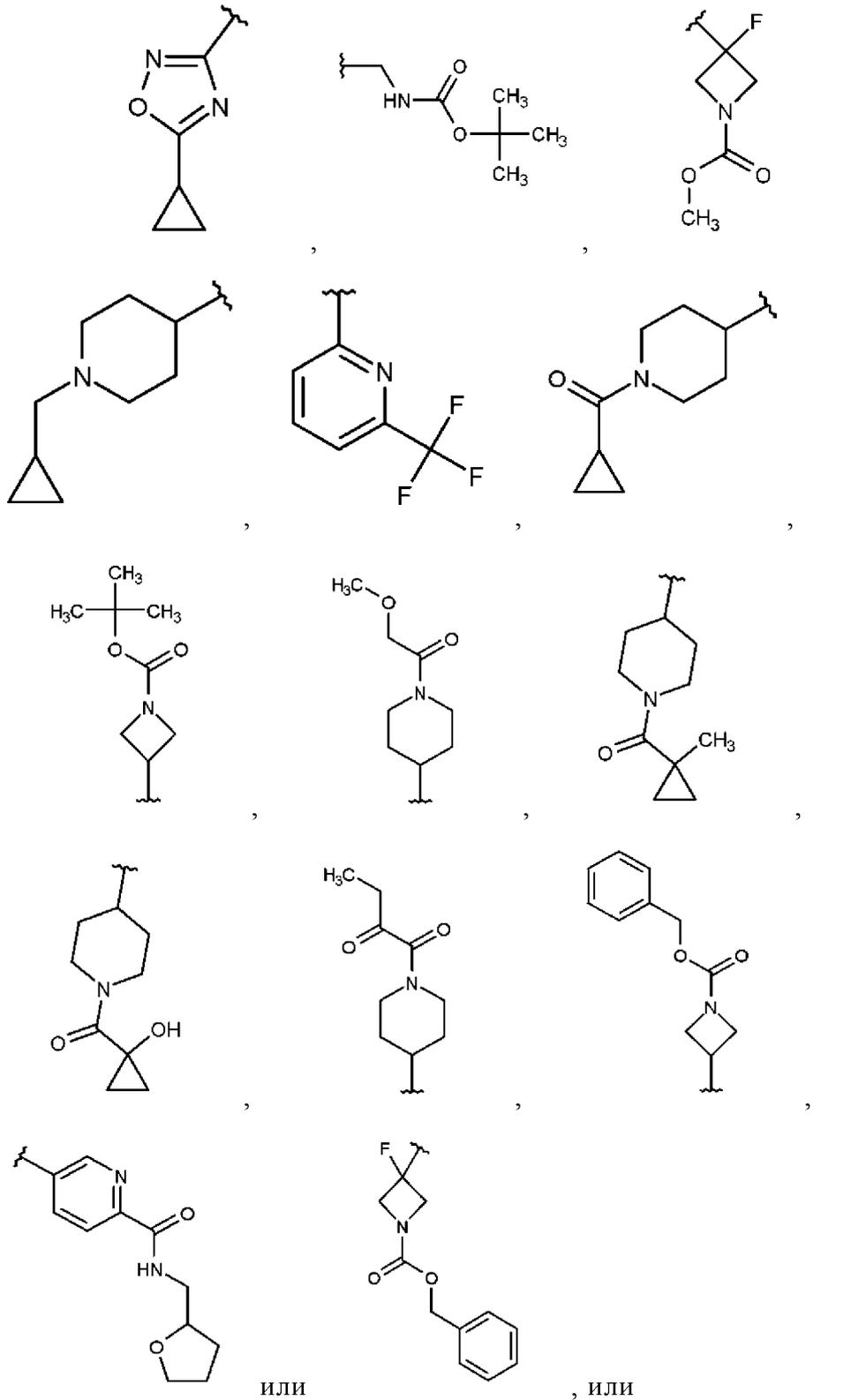
$R^1$  представляет собой водород или метил;

$R^2$  представляет собой водород или метил; или

$R^1$  и  $R^2$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-4-членное циклоалкильное кольцо;

20  $R^3$  представляет собой циклопропил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-ил, оксетан-3-ил, оксолан-3-ил, оксолан-2-ил, 3-метилоксетан-3-ил, 3-фтороксетан-3-ил, пиридин-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, оксан-4-ил, 1,4-диоксан-2-ил, 6-метилпиридин-3-ил, 5-метилпиридин-2-ил, 3-метилпиридин-2-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 6-метилпиридин-2-ил, 3-хлорпиридин-2-ил, 6-этилпиридин-3-ил, 1-ацетилпиридин-4-ил, 3-хлор-5-этоксипиридин-2-ил, 1-бензоилпиридин-4-ил или группу, выбранную из:

25



$R^3$  представляет собой фенил, и дополнительно  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  представляют собой дейтерий;

$R^4$  представляет собой метил, диформетил, триформетил или циклопропил;

R<sup>5</sup> представляет собой водород;

R<sup>6</sup> представляет собой (оксолан-2-ил)метил, (1,3-оксазол-4-ил)метил, (1,2-оксазол-3-ил)метил, (4-метилоксолан-2-ил)метил, (пиримидин-2-ил)метил, (пиразин-2-ил)метил, (5-метилоксолан-2-ил)метил, (5-метилоксолан-2-ил)метил, (1,4-диоксан-2-ил)метил, (4-метилфенил)метил, (5-метилпиримидин-2-ил)метил, (5-метилпиразин-2-ил)метил, (5-хлорпиразин-2-ил)метил, (5-циклопропилпиразин-2-ил)метил, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил, 1,3-оксазол-2-илметил, 1,3-тиазол-2-илметил, (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил, (1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил, (5-изопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил, (5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил, (5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил)метил, (4,4-дифтортетрагидрофуран-2-ил)метил, (6,6-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метил, 5-оксаспиро[2.4]гептан-6-илметил или 2,6-диоксаспиро[3.4]октан-7-илметил;

R<sup>7a</sup> представляет собой водород;

R<sup>7b</sup> представляет собой водород;

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

5. Соединение по пункту 1, 2, 3 или 4, которое выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-N-[(4-метилфенил)метил]-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2R/S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-N-[(1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-N-(1,2-оксазол-3-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

5 8-метил-N-[(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

10 N-[(2R)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(2S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

15 8-метил-N-{[5-(морфолин-4-илметил)-1,2-оксазол-3-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-(2-{4-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]пиперазин-1-ил}этил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

20 8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-(2-{4-[3-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}этил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-{[5-(3-метоксифенил)-1,2-оксазол-3-ил]метил}-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

25 8-метил-N-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-{[5-(2-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]метил}-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

30 N-[(5-изопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- N-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-(4Н-1,2,4-триазол-3-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 8-метил-N,2-бис(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-(1Н-пирозол-3-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-(1,3-тиазол-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 8-метил-N-(1,2-оксазол-4-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-{[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]метил}-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 8-метил-N-[(4-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[2-(3,3-диметил-2-оксоазетидин-1-ил)этил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 N-(2-метоксиэтил)-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- [(2R/S)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил][8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-ил]метанон
- 25 [(2R)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил][8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-ил]метанон
- [(2S)-2-(аминометил)пирролидин-1-ил][8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-ил]метанон
- 3-[(8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-ил)карбонил]аминометил]-1,2-оксазол-4-карбоновая кислота
- 30 8-метил-N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- 8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-N-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 8-метил-N-[(2R/S)-оксетан-2-илметил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-[(2R)-оксетан-2-илметил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-[(2S)-оксетан-2-илметил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 8-метил-N-(оксетан-3-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 8-метил-N-{[(2R/S)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 8-метил-N-{[(2R/S)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-{[(2R)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 8-метил-N-{[(2S)-5-оксотетрагидрофуран-2-ил]метил}-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-(пиридин-3-ил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 8-метил-N-(2-фенилэтил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-(4-цианофенил)-8-метил-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- 8-метил-2-(пиридин-3-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-3-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 8-метил-2-(пиридин-4-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиридин-4-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 2-(циклопропилметил)-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-(циклопропилметил)-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 N-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-2-[(2R)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-2-[(2S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-[(2R/S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 2-[(2R)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-[(2R/S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-[(2R/S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-[(2R)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-  
[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-  
карбоксамид

5 2-[(2S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-  
[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-  
карбоксамид

2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-  
(4-метилбензил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

10 2-[(2R)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-(4-  
метилбензил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-[(2S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-(4-  
метилбензил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

15 2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-  
[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-  
карбоксамид

2-[(2R)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-[2-  
(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-  
карбоксамид

20 2-[(2S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-[2-  
(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-  
карбоксамид

2-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-  
(1,2-оксазол-3-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

25 2-[(2R)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-  
(1,2-оксазол-3-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-[(2S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-N-  
(1,2-оксазол-3-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

30 8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2-{[6-  
(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-  
карбоксамид

8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2-{[5-  
(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-  
карбоксамид

- 2-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(3-хлор-5-этоксипиридин-2-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(3-хлорпиридин-2-ил)метил]-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(3-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2R/S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[2-(азетидин-1-ил)этил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 N-[(5-циклопропил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(2R/S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 N-[(2R)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- N-[(2S)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-2-илметил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 8-метил-2-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-N-(1,3-оксазол-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 2-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)метил]-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(2-метилпиридин-4-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2-метилпиридин-4-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2,6-диметилпиридин-4-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 2-[(2,6-диметилпиридин-4-ил)метил]-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-(пиримидин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиримидин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 8-метил-2-(пиримидин-5-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(пиримидин-5-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N,2-бис[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

5 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

10 8-метил-2-(оксетан-3-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-(оксетан-3-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

15 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

20 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[(3-фтороксетан-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-2-[(2R)-оксетан-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2R)-оксетан-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

25 8-метил-2-[(2S)-оксетан-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2S)-оксетан-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

30 8-метил-2-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-2-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N,2-бис[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- трет*-бутил 3-[(8-метил-7-{[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат
- трет*-бутил 3-[(7-{(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]карбамоил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат
- 15 8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиридин-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 8-циклопропил-2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-циклопропил-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-циклопропил-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-циклопропил-N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2-(пиридин-2-илметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

5 8'-метил-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

8'-метил-N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

10 2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

15 2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

20 2'-(циклопропилметил)-8'-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2'-(циклопропилметил)-N-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2'-(циклопропилметил)-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

25 8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

N-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

30 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

8-метил-2-[фенил(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[фенил(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- 2-[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 *трет*-бутил [2-(8-метил-7-{[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-2-ил)этил]карбамат
- трет*-бутил [2-(7-{[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]карбамоил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-2-ил)этил]карбамат
- 10 *трет*-бутил 4-[2-(8-метил-7-{[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-2-ил)этил]пиперазин-1-карбоксилат
- трет*-бутил 4-[2-(7-{[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]карбамоил}-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-2-ил)этил]пиперазин-1-карбоксилат
- 15 2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- N,2'-бис[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- 20 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- 8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2-[(6-{[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил} пиридин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2-[(6-{[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]карбамоил} пиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 4,4,8-триметил-2-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2'-(пиридин-2-илметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- 8'-метил-2'-(пиридин-3-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-метил-2'-(пиридин-3-илметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- N<sup>2'</sup>,N<sup>2'</sup>,8'-триметил-N<sup>7'</sup>-[(2S)-тетрагидрофуран-2-  
илметил]спиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-2',7'(5'H)-дикарбоксамид
- 5 N<sup>7'</sup>-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-N<sup>2'</sup>,N<sup>2'</sup>,8'-триметилспиро[циклопропан-  
1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-2',7'(5'H)-дикарбоксамид
- бензил 3-фтор-3-[(8-метил-7-[(2S)-тетрагидрофуран-2-  
илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-2-ил)метил]азетидин-  
1-карбоксилат
- 10 бензил 3-[(8-метил-7-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]карбамоил}-4,5-  
дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-2-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат
- 2-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-  
илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-(азетидин-3-илметил)-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-  
15 дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-(азетидин-3-илметил)-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-  
дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-(2-аминоэтил)-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-  
2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 2-(2-аминоэтил)-N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-  
фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-  
4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-8-метил-2-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-4,5-  
25 дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(1-ацетилазетидин-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-  
илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(1-ацетил-3-фторазетидин-3-ил)метил]-8-метил-N-[(2S)-  
тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 2-{[3-фтор-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]метил}-8-метил-N-[(2S)-  
тетрагидрофуран-2-илметил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- метил 3-фтор-3-[(8-метил-7-[(2S)-тетрагидрофуран-2-  
илметил]карбамоил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-2-ил)метил]азетидин-  
1-карбоксилат

2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

5 N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

N-{[(2±)-5,5-диметилноксолан-2-ил]метил}-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

10 8-метил-N-[(оксан-4-ил)метил]-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-N-{[(2±)-оксан-2-ил]метил}-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-N-{[(2±)-2-метилноксолан-2-ил]метил}-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

15 N-{[(2±)-4,4-дифтороксолан-2-ил]метил}-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

8-метил-N-[(4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]-2-(2-пиридилметил)-4,5-дигидрофууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

20 8-метил-N-{[(2±,5±)-5-метилноксолан-2-ил]метил}-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2,5-ангидро-1,3,4-тридезокси-3-метил-1-((8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбонил)амино)-D-треопентит (рацемат)

25 8-метил-N-{[(6±)-5-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил]метил}-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-{[(2±)-3,3-диметилноксолан-2-ил]метил}-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-{[(6±)-2,5-диоксаспиро[3.4]октан-6-ил]метил}-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

30 N-{[(2±)-6,6-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-[(4-фторпиридин-2-ил)метил]-8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- 2-[(5-фторпиридин-3-ил)метил]-8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-2-[(пиридазин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-2-[(пиридазин-3-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(6-этилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-[(6-этилпиридин-3-ил)метил]-8-метил-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 8-метил-2-{[(2±)-оксан-2-ил]метил}-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-циклопропил-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-циклопропил-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 N-{[(2±)-5,5-диметилноксолан-2-ил]метил}-2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- N-{[(2±)-6,6-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- 30 N-{[(2±)-4,4-дифтороксолан-2-ил]метил}-2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фуоро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-N-{[(2±,5±)-5-метилоксолан-2-ил]метил}-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

5 2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-N-[(4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метил]спиро[5H-фууро[2,3-g]индазол-4,1'-циклопропан]-7-карбоксамид

2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-N-{[(6±)-5-оксаспиро[2.4]гептан-6-ил]метил}-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

10 2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(6±)-2,5-диоксаспиро[3.4]октан-6-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(6R)-2,5-диоксаспиро[3.4]октан-6-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

15 2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(6S)-2,5-диоксаспиро[3.4]октан-6-ил]метил}-8'-метил-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

8'-метил-2'-(пиридин-4-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

20 8'-метил-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

25 N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-метил-2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

8'-метил-2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

30 N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2'-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

5 N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-(пиридин-4-илметил)-8'-(трифторметил)-  
2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

10 2'-(пиридин-4-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-2'-[(пиридин-2-ил)метил]-8'-(трифторметил)-  
2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

15 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-(пиридин-2-илметил)-8'-(трифторметил)-  
2',5'-дигидроспиро[циклопропан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

N,2-бис{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-  
фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-8-  
(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

20 N-{{(2±)-4,4-дифтороксолан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-  
8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-{{(2R)-4,4-дифтороксолан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-  
8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

25 N-{{(2S)-4,4-дифтороксолан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-  
8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-{{(2±)-5,5-диметилноксолан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-  
ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-{{(2R)-5,5-диметилноксолан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-  
ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

30 N-{{(2S)-5,5-диметилноксолан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-  
ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-N-{{(2±, 5±)-5-метилноксолан-2-  
ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2Н-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- 2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-N-{{(2R,5R)-5-метилоксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-N-{{(2S,5R)-5-метилоксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-N-{{(2R,5S)-5-метилоксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-N-{{(2S,5S)-5-метилоксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-(1,3-тиазол-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(5-метилпиразин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-(пиразин-2-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-(1,3-тиазол-5-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[2-(4-метилпиридин-2-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[2-(пиридин-2-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[2-(пиридин-3-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[2-(1,3-тиазол-2-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-(1,3-оксазол-4-илметил)-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- 2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-N-[2-(пиразин-2-ил)этил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 2-[(оксан-4-ил)метил]-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-(дифторметил)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-(дифторметил)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 (4±)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,8-диметил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4±)-4,8-диметил-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-2-[(пиридин-2-ил)метил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 (4±)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,8-диметил-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4±)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4,8-диметил-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4±)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-2-[(пиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 (4±)-4-метил-2-[(5-метил-2-пиридил)метил]-N-[[2S)-тетрагидрофуран-2-ил]метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидрофууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4±)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 (4±)-4-метил-2-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4±)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4R)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 (4S)-N-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4±)-2-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метил}-4-метил-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид



- (4R)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 5 (4R)-4-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4S)-4-метил-2-[(оксан-4-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 10 (4±)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4R)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 (4±)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4R)-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 (4S)-4-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,4-диметил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4,4-диметил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- 2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид
- 30 2'-[(2S)-1,4-диоксан-2-илметил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2'-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

5 N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-(пиридин-2-илметил)-8'-(трифторметил)-  
2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2'-(пиридин-2-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

10 N-(1,3-оксазол-2-илметил)-2'-(пиридин-2-илметил)-8'-(трифторметил)-2',5'-  
дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2'-(пиридин-2-илметил)-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

15 2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

20 N-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-2'-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

25 2'-(пиридин-4-илметил)-N-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-8'-  
(трифторметил)-2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-  
карбоксамид

N-[(2R)-1,4-диоксан-2-илметил]-2'-(пиридин-4-илметил)-8'-(трифторметил)-  
2',5'-дигидроспиро[циклобутан-1,4'-фууро[2,3-g]индазол]-7'-карбоксамид

2-(циклопропилметил)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8'-  
(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

30 N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[1-(метоксиацетил)пиперидин-4-  
ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-{[1-(метоксиацетил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{[(2S)-оксолан-2-  
ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2- {[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N- {[ (2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

5 2- {[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N- {[ (2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2- [(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил]-N- {[ (2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2- [(1-бензоилпиперидин-4-ил)метил]-N- {[ (2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

10 8-метил-N- {[ (2S)-оксолан-2-ил]метил}-2- [2-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-2- {[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-4-метил-N- {[ (2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

15 (4S)-2- {[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-4-метил-N- {[ (2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-2- {[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N- {[ (2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

20 (4S)-2- {[1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N- {[ (2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

25 (4R)-2- [(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-4-метил-N- {[ (2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4S)-2- [(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-4-метил-N- {[ (2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-2- {[1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-4-метил-N- {[ (2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

30 (4S)-2- {[1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-4-метил-N- {[ (2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

5 (4S)-2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

10 (4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[1-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-2-{[1-(2-оксобутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

15 (4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-2-{[1-(2-оксобутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-4-метил-2-{[1-(2-оксобутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

20 (4S)-4-метил-2-{[1-(2-оксобутаноил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

25 (4R)-4-метил-2-{[1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4S)-4-метил-2-{[1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

30 (4R)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-2-{[1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4S)-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-2-{[1-(1-метилциклопропан-1-карбонил)пиперидин-4-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

5 N,2-бис{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-N-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

10 (4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

15 (4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(5-метилпиримидин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4R)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(пиримидин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(пиримидин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

20 2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

25 2-{[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

30 2-{[1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

2-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

- N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-[(1-этилпиперидин-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 2,5-ангидро-1,3,4-тридезокси-1-{[(4R)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбонил]амино}-4-метилпентит
- 5 2,5-ангидро-1,3,4-тридезокси-1-{[(4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбонил]амино}-4-метилпентит
- 10 (4R)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 15 (4R)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4R)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(1,3-тиазол-5-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 20 (4S)-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-N-[(1,3-тиазол-5-ил)метил]-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-2-[(1±)-1-(пиридин-2-ил)этил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 8-метил-2-[(5-метилпиридин-2-ил)метил]-N-[(3R)-оксолан-3-ил]-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 25 2-[(5-цианопиридин-2-ил)метил]-8-метил-N-{[(2S)-оксолан-2-ил]метил}-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- N-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- 30 N-[(5-циклопропилпиразин-2-ил)метил]-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид
- (4R)-N-[(5-циклопропилпиразин-2-ил)метил]-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фууро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4S)-N-[(5-циклопропилпиразин-2-ил)метил]-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

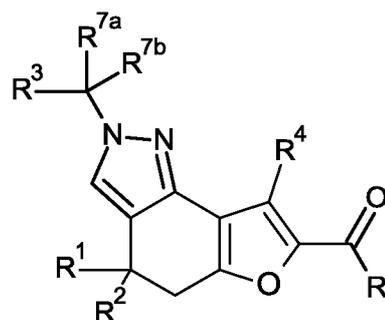
(4R)-N-[(5-хлорпиразин-2-ил)метил]-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

(4S)-N-[(5-хлорпиразин-2-ил)метил]-2-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метил}-4-метил-8-(трифторметил)-4,5-дигидро-2H-фуоро[2,3-g]индазол-7-карбоксамид

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

10

6. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 5, который включает стадию обеспечения реакции промежуточного соединения общей формулы (II):

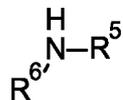


15

(II),

в которой R означает H, OH, OMe или OEt, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 4,

с соединением общей формулы (III):

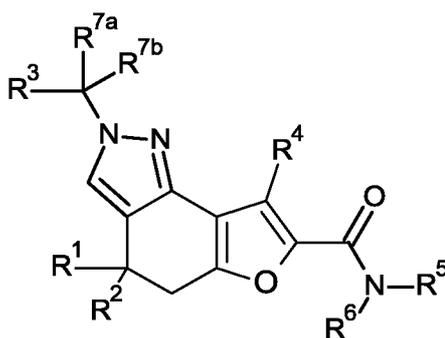


20

(III),

в которой R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 4,

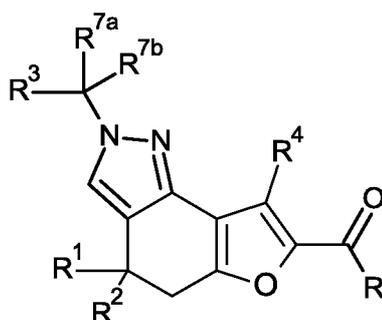
таким образом, с получением соединения общей формулы (I):



(I),

5 в которой R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 4.

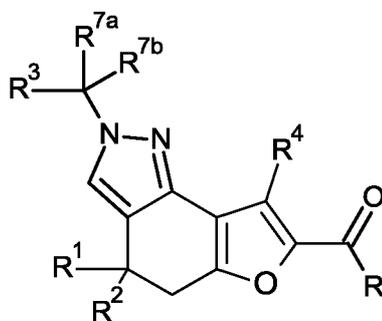
7. Соединение общей формулы (II):



(II),

10 в которой R означает H, OH, OMe или OEt, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 4.

8. Применение соединения общей формулы (II)



(II),

15

в которой R означает H, OH, OMe или OEt, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7a</sup> и R<sup>7b</sup> являются такими, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 4,

для получения соединения общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 5.