

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392759 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.24(51) Int. Cl. C07D 231/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.04.14

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ KLK5

(31) 63/174,860

(32) 2021.04.14

(33) US

(86) PCT/US2022/024805

(87) WO 2022/221526 2022.10.20

(71) Заявитель:

БИОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US)

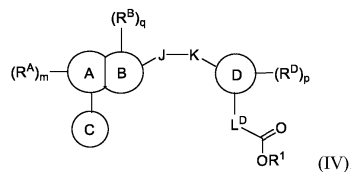
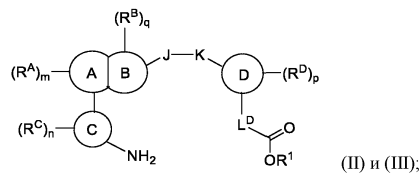
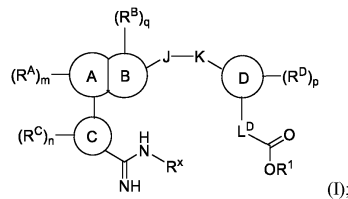
(72) Изобретатель:

Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С.,
Чжан Вэйхэ, Лу Пэн-Чэн, Дан Чжао,
Раман Кришнан (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты соединения формул (I)-(IV) и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются ингибиторами калликреин-родственной пептидазы 5 (KLK5). Также предложены фармацевтические композиции, содержащие такое соединение, и способы применения таких соединений и композиций для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью KLK5, такого как синдром Нетертона.



A1

202392759

202392759

A1

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 Данная заявка заявляет на приоритет предварительной заявки на патент США серийного номера 63/174 860, поданной 14 апреля 2021 г.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

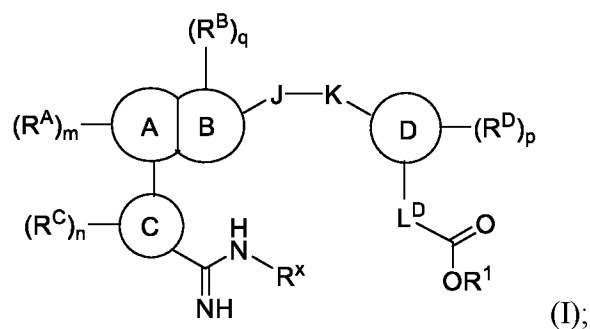
10 Тканевые калликреины (KLK) представляют собой семейство из 15 трипсин- и химотрипсиноподобных сериновых протеаз. KLK секретируются как проферменты, требующие удаления концевых частей пептида посредством специфического аминоконцевого протеолиза для активации. Некоторые KLK зависят от активации другими KLK или другими протеазами, тогда как некоторые KLK, такие как KLK5, способны к самоактивации. Таким образом, KLK функционируют через протеолитические каскады в
15 организме. KLK широко экспрессируются в различных тканях, включая почки, головной мозг, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, эпидермис и репродуктивные тракты. KLK регулируют ряд важных физиологических функций, как правило, клеточно-специфичным образом, включая модуляцию иммунитета и канцерогенеза.

20 Помимо других ролей, KLK играют важную роль в эпидермисе, например, в поддержании целостности кожного барьера, а также в предотвращении шелушения (десквамации) и воспаления кожи. Помимо KLK5, KLK7 и KLK14, в коже экспрессируются еще 5 KLK. KLK5 считается наиболее важным членом семейства KLK и отвечает за запуск каскадов активации KLK. Гиперактивность KLK5 приводит к деградации компонентов адгезионных комплексов, прикрепляющих последний живой слой эпидермиса к роговому слою, что приводит к расщеплению этих структур и преждевременному отслоению
25 рогового слоя. Гиперактивность KLK5 также активирует рецептор, активируемый протеазой-2 (PAR-2), что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, что приводит к созданию провоспалительной среды, активации клеток Лангерганса и индукции проаллергических клеток Th2.

30 Хотя KLK играют важную роль в нормальной физиологии, нарушение регуляции экспрессии и/или активности KLK может повредить здоровые клетки и ткани. Неправильная активация KLK, включая KLK5, связана с рядом заболеваний и состояний человека (Paliouras, M, Biol Chem, 2006, том 387, страницы 643-652). Соответственно, существует необходимость в разработке дополнительных ингибиторов KLK, которые обладают терапевтическим потенциалом при лечении многочисленных заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



5 где:

кольцо $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо $\textcircled{\text{B}}$ представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо $\textcircled{\text{A}}$ конденсировано с кольцом $\textcircled{\text{B}}$ в двух и только двух соседних положениях;

10 кольцо $\textcircled{\text{C}}$ представляет собой арил или гетероарил;

кольцо $\textcircled{\text{D}}$ представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,

$-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или

15 $\begin{matrix} \text{5} & & \text{5} \\ \diagdown & & / \\ & \Delta & \\ / & & \diagdown \\ \text{5} & & \text{5} \end{matrix}$;

K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;

причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

20 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

L^{D} представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$,

$-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

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

R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, $-C(O)O(алкил)$, галоген, циано, амино, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(циклоалкил)$, $-C(O)NH(алкил)$, $-C(O)NH(арил)$, $-C(O)NH(гетероарил)$, $-C(O)(алкил)$, $-S(O)_2алкил$, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил, гидроксилалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил; или два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил;

R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, -ОН, циано или амино или представляет собой необязательно замещенный алкокси, галогеналкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или (гетероарил)алкокси;

5 R^X представляет собой H или ОН;

R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, -NH₂,

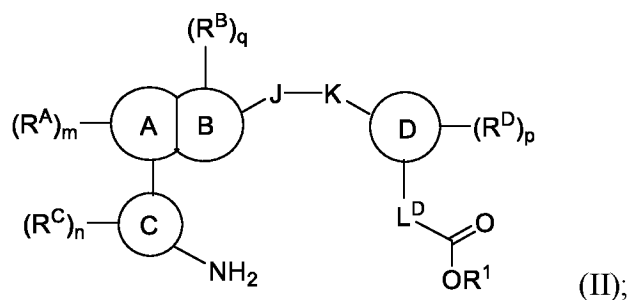
-NH(Ас), -NH(алкил), -N(алкил)₂, -NH(CO)(алкил), -CH₂NH₂, -CH₂NHC(O)(алкил), -C(O)NH₂, -C(O)ОН или -NHC(O)O(алкил) или

10 представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, галогеналкокси или галогеналкил;

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

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

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



где:


кольцо \textcircled{A} представляет собой арилен или гетероарилен;

20 кольцо \textcircled{B} представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо \textcircled{A} конденсировано с кольцом \textcircled{B} в двух и только двух соседних положениях;

кольцо \textcircled{C} представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой кольцо присоединено к кольцу \textcircled{A} , представляет собой арил или гетероарил;

25 кольцо \textcircled{D} представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,
 $-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или
;

5 K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,
 $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;
причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

10 L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$,
 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

R^A независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано,
15 амино, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксилалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, (гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил,
20 необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ (необязательно замещенный алкил), $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{Вос})$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Вос})$ (необязательно замещенный алкил), $-\text{CH}_2\text{NH}((\text{циклоалкил})\text{алкил})$,
30 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{циклоалкил})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})((\text{циклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{NH}(\text{необязательно замещенный алкил})$, $-\text{NH}(\text{циклоалкил})$, $-\text{NH}((\text{циклоалкил})\text{алкил})$,
 $-\text{NH}((\text{гетероциклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{N}(\text{алкил})((\text{циклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})((\text{гетероциклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{NH}(\text{гетероарилалкил})$,
35 CH_2O (необязательно замещенный арил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{алкил})$,

C(O)NH(необязательно замещенный алкил),
 -C(O)NH((циклоалкил)алкил), -NHC(O)O(алкил) или -CH₂N(алкил)₂;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, -C(O)O(алкил),
 галоген, циано, амина, -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -C(O)NH₂, -
 C(O)NH(циклоалкил),
 -C(O)NH(алкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)(алкил),
 -S(O)₂алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил,
 гидроксильный алкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или
 представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,
 циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил,
 гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;
 или два геминальных случая R^B, взятые вместе с атомом, к которому они
 присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или
 спирогетероциклоалкил;

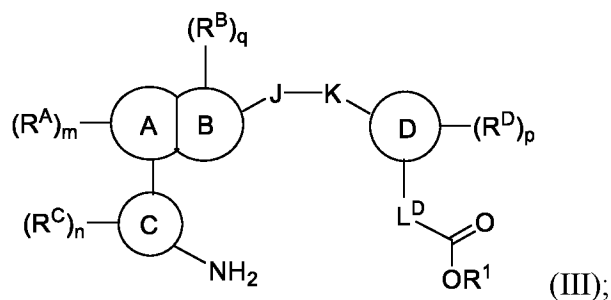
R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, -OH, циано или
 амина или представляет собой необязательно замещенный алкокси,
 галогеналкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или
 (гетероарил)алкокси;

R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано,
 -NH₂, -NH(Ас), -NH(алкил), -N(алкил)₂, -NH(CO)(алкил), -CH₂NH₂,
 -CH₂NHC(O)(алкил), -C(O)NH₂, -C(O)OH или -NHC(O)O(алкил) или
 представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси, циклоалкил,
 (циклоалкил)алкил, гидроксильный алкил, аминал, галогеналкокси или
 галогеналкил;

R¹ представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

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

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



где:

кольцо \textcircled{A} представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо \textcircled{B} представляет собой циклоалкилен, гетероциклоалкилен, циклоалкенилен или гетероциклоалкенилен;

кольцо \textcircled{A} конденсировано с кольцом \textcircled{B} в двух и только двух соседних положениях;

кольцо \textcircled{C} представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой кольцо присоединено к кольцу \textcircled{A} , представляет собой арил или гетероарил;

кольцо \textcircled{D} представляет собой арил или гетероарил;

10 J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,

$-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или \triangle ;

15 K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;

причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

20 L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

25 R^A независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, амино, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксилалкил,

необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно

замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, (гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный

30 аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно

5 замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил,
 необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный
 (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил,
 необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2-$,
 $-C(O)N(алкил)_2-$, $-CH_2C(O)OH$, $-NO_2$, $-CH_2NH$ (необязательно замещенный
 алкил), $-CH_2NH(Вос)$,
 $-CH_2N(Вос)$ (необязательно замещенный алкил), $-$
 CH_2NH ((циклоалкил)алкил),
 $-CH_2N(алкил)$ (циклоалкил), $-CH_2N(алкил)$ ((циклоалкил)алкил), $-$
 10 NH (необязательно замещенный алкил), $-NH$ (циклоалкил), $-$
 NH ((циклоалкил)алкил),
 $-NH$ ((гетероциклоалкил)алкил), $-N(алкил)_2$, $-N(алкил)$ ((циклоалкил)алкил,
 $-N(алкил)$ ((гетероциклоалкил)алкил), $-NH$ (гетероарилалкил), $-$
 CH_2O (необязательно замещенный арил), $-C(O)O(алкил)$, $-$
 15 $C(O)NH$ (необязательно замещенный алкил),
 $-C(O)NH$ ((циклоалкил)алкил), $-NHC(O)O(алкил)$ или $-CH_2N(алкил)_2$;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H , оксо, $-C(O)O(алкил)$,
 галоген, циано, амино, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-$
 $C(O)NH$ (циклоалкил),
 20 $-C(O)NH(алкил)$, $-C(O)NH(арил)$, $-C(O)NH(гетероарил)$, $-C(O)(алкил)$,
 $-S(O)_2$ алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил,
 гидроксисалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или
 представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,
 циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил,
 25 гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;
 или два соседних случая R^B , взятые вместе с промежуточными атомами,
 образуют ароматическое кольцо; или два геминальных случая R^B , взятые
 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно
 замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил;

30 R^C независимо для каждого случая представляет собой H , галоген, $-OH$, циано или
 амино или представляет собой необязательно замещенный алкокси,
 галогеналкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или
 (гетероарил)алкокси;

35 R^D независимо для каждого случая представляет собой H , галоген, гидроксил, циано,
 $-NH_2$,

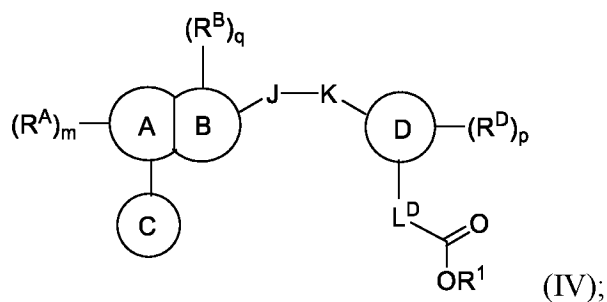
-NH(Ас), -NH(алкил), -N(алкил)₂, -NH(CO)(алкил), -CH₂NH₂,
 -CH₂NHC(O)(алкил), -C(O)NH₂, -C(O)ОН или -NHC(O)O(алкил) или
 представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси, циклоалкил,
 (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, галогеналкокси или
 галогеналкил;

5

R¹ представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

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

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

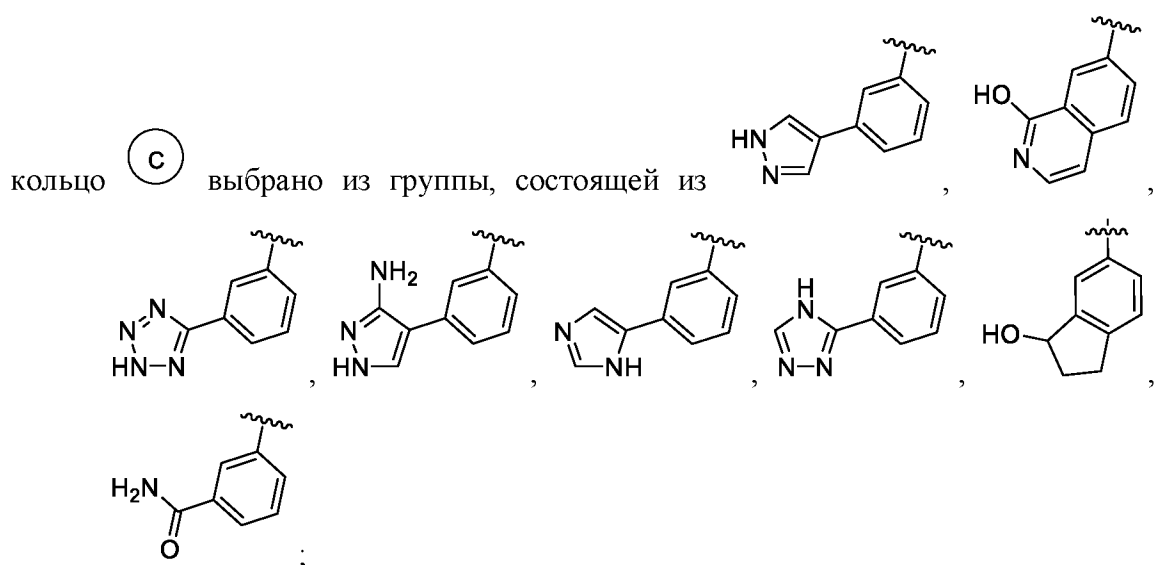


где:


кольцо (A) представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо (B) представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо (A) конденсировано с кольцом (B) в двух и только двух соседних
 15 положениях;



кольцо (D) представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,
 $-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или
;

5 K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,
 $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;
причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

10 L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$,
 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

R^A независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано,
15 амино, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксилалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, (гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил,
20 необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ (необязательно замещенный алкил), $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{Вос})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Вос})$ (необязательно замещенный алкил), $-\text{CH}_2\text{NH}((\text{циклоалкил})\text{алкил})$,
25 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{циклоалкил})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})((\text{циклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{NH}(\text{необязательно замещенный алкил})$, $-\text{NH}(\text{циклоалкил})$, $-\text{NH}((\text{циклоалкил})\text{алкил})$,
30 $-\text{NH}((\text{гетероциклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-\text{N}(\text{алкил})((\text{циклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})((\text{гетероциклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{NH}(\text{гетероарилалкил})$, $-\text{CH}_2\text{O}$ (необязательно замещенный арил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{алкил})$,

C(O)NH(необязательно замещенный алкил),
-C(O)NH((циклоалкил)алкил), -NHC(O)O(алкил) или -CH₂N(алкил)₂;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, -C(O)O(алкил),
галоген, циано, амино, -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -C(O)NH₂, -
5 C(O)NH(циклоалкил),
-C(O)NH(алкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)(алкил),
-S(O)₂алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил,
гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или
представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,
10 циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил,
гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;
или два геминальных случая R^B, взятые вместе с атомом, к которому они
присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или
спирогетероциклоалкил;

R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано,
15 -NH₂,
-NH(Ас), -NH(алкил), -N(алкил)₂, -NH(CO)(алкил), -CH₂NH₂,
-CH₂NHC(O)(алкил), -C(O)NH₂, -C(O)OH или
-NHC(O)O(алкил) или представляет собой необязательно замещенный алкил,
20 алкокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил,
галогеналкокси или галогеналкил;

R¹ представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

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

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

В некоторых аспектах в изобретении предложены способы лечения заболевания или
состояния, характеризующегося aberrантной активностью калликреина, например
aberrантной активностью калликреин-связанной пептидазы 5 (KLK5).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ингибиторы калликреинродственной пептидазы 5 (KLK5) применимы в
терапевтических способах и композициях, подходящих для лечения или профилактики
заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью калликреина,

например, аберрантной активностью KKK5. В данном документе предложены соединения формул (I) – (IV) и их фармацевтически приемлемые соли, которые пригодны для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью калликрейна, например, аберрантной активностью KKK5. Такое заболевание или состояние включает, но не ограничивается им, кожное заболевание, такое как, но не ограничиваясь им, синдром Нетертона.

Определения

Формы единственного числа объекта включают в себя соответствующие формы множественного числа (т. е. по меньшей мере одного) объекта. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Термин «гетероатом» признан в данной области техники и относится к атому любого элемента, отличного от углерода или водорода. Иллюстративные примеры гетероатомов включают бор, азот, кислород, фосфор, серу и селен и альтернативно кислород, азот или серу.

Термин «алкил», используемый в данном документе, является термином из области техники и относится к насыщенным алифатическим группам, включая алкильные группы с прямой цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и (циклоалкил)алкильные группы. В определенных вариантах осуществления изобретения алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в своей основной цепи (например, C₁-C₃₀ для неразветвленной цепи, C₃-C₃₀ для разветвленной цепи) и, альтернативно, около 20 или менее, или 10 или менее. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C₁-C₁₀ алкильной группе. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C₁-C₆ алкильной группе, например C₁-C₆ алкильной группе с неразветвленной цепью. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C₃-C₁₂ алкильной группе с разветвленной цепью. В определенных вариантах осуществления изобретения термин «алкил» относится к C₃-C₈ алкильной группе с разветвленной цепью. Типичные примеры алкила включают в себя, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин «циклоалкил» означает моно- или бициклические насыщенные карбоциклические кольца, каждое из которых имеет от 3 до 12 атомов углерода. Некоторые циклоалкилы имеют от 5 до 12 атомов углерода в своей кольцевой структуре и более

предпочтительно — от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой структуре. Предпочтительно циклоалкил представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил, который представляет собой моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее от 3 до 7 атомов углерода. Примерами моноциклических циклоалкилов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные системы колец включают мостиковые моноциклические кольца и конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, в котором два несмежных атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком между одним и тремя дополнительными атомами углерода (т. е. мостиковой группой вида -(CH₂)_w-, где w равен 1, 2, или 3). Репрезентативные примеры бициклических кольцевых систем включают бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан, но не ограничиваются ими. Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное либо с фенилом, либо с моноциклическим циклоалкилом, либо с моноциклическим циклоалкенилом, либо с моноциклическим гетероциклоалкилом, либо с моноциклическим гетероциклоалкенилом, либо с моноциклическим гетероарилом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил присоединен к основному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в моноциклическом циклоалкильном кольце. В определенных вариантах осуществления конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное либо с фенильным кольцом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим циклоалкенилом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклоалкилом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим гетероциклоалкенилом, либо с 5- или 6-членным моноциклическим гетероарилом, причем конденсированный бициклический циклоалкил необязательно замещен.

Термин «спироциклоалкил», используемый в данном документе, относится к бициклической циклоалкильной кольцевой системе, в которой два кольца связаны общим атомом, таким как четвертичный атом углерода. Спироциклоалкил присоединяется к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в кольцевой системе спироциклоалкила. Подходящие спироциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, спиро[2.2]пентан, спиро[3.3]гептан, спиро[4.4]нонан, спиро[2.3]гексан и спиро[3.4]октан.

Термин «циклоалкилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентной циклоалкильной группе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкилен может быть конденсирован с ариленовой или гетероариленовой группой; т. е. циклоалкилен может быть связан в двух соседних положениях с ариленовой или гетероариленовой группой. В таких вариантах осуществления циклоалкилен является насыщенным по всем атомам, кроме атомов, конденсированных с ариленовой группой.

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

Термин «циклоалкенил», используемый в данном документе, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления циклоалкенил представляет собой моно- или бициклическое карбоциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащее от 3 до 12 атомов углерода. Во избежание сомнений, циклоалкенильная группа не является ароматической.

Термин «циклоалкинил», используемый в данном документе, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. В некоторых вариантах осуществления циклоалкинил представляет собой моно- или бициклическое карбоциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и содержащее от 3 до 12 атомов углерода. Во избежание сомнений, циклоалкинильная группа не является ароматической.

Термин «циклоалкенилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентной циклоалкенильной группе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкенилен может быть конденсирован с ариленовой или гетероариленовой группой; т. е. циклоалкенилен может быть связан в двух соседних положениях с ариленовой или гетероариленовой группой. В таких вариантах осуществления циклоалкенилен содержит по меньшей мере один насыщенный атом углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в дополнение к атомам, конденсированным с ариленовой группой.

Термин «гетероциклоалкил», используемый в данном документе, относится к радикалу неароматической кольцевой системы, включая, но не ограничиваясь ими, моноциклические, бициклические и трициклические кольца, которые могут быть полностью насыщенными или которые могут содержать одну или более единиц

ненасыщенности, где, во избежание сомнений, степень ненасыщенности не приводит к ароматической кольцевой системе и имеет от 3 до 12 атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или сера. Для целей пояснения, которое не должно истолковываться как ограничивающее объем данного изобретения, ниже
5 приведены примеры гетероциклических колец: азиридинил, азиририл, оксиранил, тииранил, тииренил, диоксиранил, диазиририл, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, азетил, оксетанил, оксетил, тиэтанил, тиэтил, диазетидинил, диоксетанил, диоксетенил, дитиэтанил, дитиэтил, диоксаланил,
10 оксазолил, тиазолил, триазинил, изотиазолил, изоксазолил, азепины, азетидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксопиперидинил, оксопирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тиадиазолинил,
15 тиадиазолидинил, тиазолидинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопранил, тритианил и 2-азобицикл[3.1.0]гексан. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, как описано ниже.

Термин «спирогетероциклоалкил», используемый в данном документе, относится к
20 бициклической гетероциклоалкильной кольцевой системе, в которой два кольца связаны общим атомом, таким как четвертичный атом углерода. Спирогетероциклоалкил присоединяется к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода, содержащийся в кольцевой системе спирогетероциклоалкила.

Термин «гетероциклоалкилен», используемый в данном документе, относится к
25 двухвалентной циклоалкильной группе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкилен может быть конденсирован с ариленовой или гетероариленовой группой; т. е. гетероциклоалкилен может быть связан в двух соседних положениях с ариленовой или гетероариленовой группой. В таких вариантах осуществления гетероциклоалкилен является насыщенным по всем атомам, кроме атомов,
30 конденсированных с ариленовой группой.

Термин «(гетероциклоалкил)алкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной одной или более гетероциклоалкильными (т. е. гетероциклильными) группами.

Термин «гетероциклоалкенил», используемый в данном документе, относится к
35 гетероциклоалкильной группе, как определено выше, которая дополнительно содержит по

меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Во избежание сомнений, гетероциклоалкильная группа не является ароматической.

5 Термин «гетероциклоалкинил», используемый в данном документе, относится к гетероциклоалкильной группе, как определено выше, которая дополнительно содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Во избежание сомнений, гетероциклоалкильная группа не является ароматической.

10 Термин «гетероциклоалкилен», используемый в данном документе, относится к двухвалентной циклоалкильной группе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкилен может быть конденсирован с ариленовой или гетероариленовой группой; т. е. гетероциклоалкилен может быть связан в двух соседних положениях с ариленовой или гетероариленовой группой. В таких вариантах осуществления гетероциклоалкилен содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в дополнение к атомам, конденсированным с ариленовой группой.

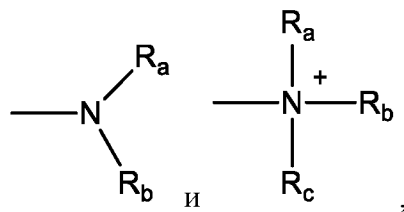
15 Термин «алкинил», используемый в данном документе, означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образованную удалением двух атомов водорода. Репрезентативные примеры алкинила включают этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил, но не ограничиваются ими. Ненасыщенная(-ые) связь(-и) алкильной группы может (могут) быть расположена(-ы) в любом месте данного фрагмента и может (могут иметь либо конфигурацию (Z), либо конфигурацию (E) относительно двойной(-ых) связи(-ей).

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

30 Термин «алкилен» признан в данной области техники и в данном контексте относится к бирадикалу, полученному путем удаления двух атомов водорода алкильной группы, как определено выше. В одном варианте осуществления алкилен относится к дизамещенному алкану, т. е. алкану, замещенному в двух положениях заместителями, такими как те, которые описаны ниже. А именно, в одном варианте осуществления изобретения «замещенный алкил» представляют собой «алкилен».

35 Термин «амино» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится как к незамещенным, так и к замещенным аминам, например,

фрагменту, который может быть представлен общими формулами:



где каждый R_a , R_b и R_c независимо представляет собой водород, $-(CH_2)_x-R_d$, $-C(O)$ -алкил, $-C(O)$ -алкенил, где алкил или алкенил может представлять собой необязательно
5 замещенный или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, (циклоалкил)алкил, (гетероциклоалкил)алкил, арилалкил, гетероарилалкил, алкоксиалкил или галогеналкил; или R_a и R_b , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре, который может быть необязательно
10 замещенным; R_d представляет собой необязательно замещенный арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или полициклил; x равен нулю или целому числу в диапазоне 1–8. В некоторых вариантах осуществления только один из R_a или R_b содержит карбонил, смежный с атомом N, например, R_a , R_b , и азот вместе не образуют имид. В других вариантах осуществления изобретения R_a и R_b (и необязательно R_c) каждый
15 независимо представляет водород, необязательно замещенный алкил, алкенил или $-(CH_2)_x-R_d$. В определенных вариантах осуществления термин «амино» относится к $-NH_2$.

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

В определенных вариантах осуществления термин «диалкиламино» относится к
20 N (алкилу) $_2$.

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

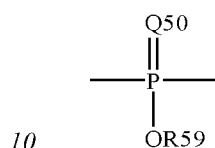
Термин «ацил» является термином в данной области техники и, используемый в
25 данном документе, относится к любой группе или радикалу формы $RC(O)-$, где R представляет собой любую органическую группу, например, алкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил. Репрезентативные ацильные группы включают ацетил, бензоил и малонил.

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

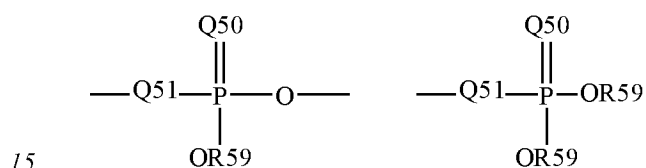
Термин «аминоацил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к ацильной группе, замещенной одной или более аминогруппами.

5 Термин «аминотионил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к любой группе или радикалу формы RC(S)-, где R представляет собой любую органическую группу, например, алкил, арил, гетероарил, арилалкил и гетероарилалкил.

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



где Q50 представляет собой S или O, а R59 представляет собой водород, необязательно замещенный (C₁-C₆)алкил или необязательно замещенный арил; например, -P(O)(OMe)- или -P(O)(OH)₂. При использовании для замещения, например, алкила, фосфорильная группа фосфорилалкила может быть представлена общими формулами:



где Q50 и R59, каждый независимо, определены выше, и Q51 представляет собой O, S или N; например, -O-P(O)(OH)OMe или -NH-P(O)(OH)₂. Когда Q50 представляет собой S, фосфорильный фрагмент представляет собой «фосфоротиоат».

20 Термин «аминофосфорил», используемый в данном документе, относится к фосфорильной группе, замещенной по меньшей мере одной аминогруппой, как определено в данном документе; например, -P(O)(OH)NMe₂.

Термин «азид» или «азидо», используемый в данном документе, означает группу –N₃.

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

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

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

Термин «алкилтио», используемый в данном документе, относится к алкил-S-

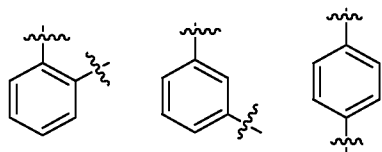
30 Термин «(алкилтио)алкил» относится к алкильной группе, замещенной алкилтиогруппой.

Термин «карбокси», используемый в данном документе, означает группу -CO₂H.

Термин «арил» является термином в данной области техники и в данном контексте относится к моноциклическим, бициклическим и полициклическим ароматическим углеводородным группам, например, бензолу, нафталину, антрацену и пирену. Как правило, арильная группа содержит от 6–10 атомов углеродного кольца (т. е. (C₆-C₁₀)арил).

5 Ароматическое кольцо может быть необязательно замещено в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, как описано ниже. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец (кольца являются «конденсированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим углеводородом, например другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами, гетероциклоалкилами, гетероциклоалкенилами и/или гетероциклоалкинилами. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин «арил» относится к фенильной группе.

15 Термин «арилен», используемый в данном документе, относится к бирадикалу, полученному удалением двух атомов водорода арильной группы, как определено выше. арилен включает, без ограничений, 1,2-фенилен, 1,3-фенилен и 1,4-фенилен, как проиллюстрировано ниже:



20 ариленовые группы могут быть необязательно замещены в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, если позволяет валентность, например иллюстративными примерами заместителей, описанными ниже. В качестве иллюстративного примера: в определенных вариантах осуществления формулы (I), кольцо

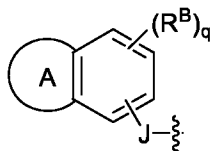
(B)

может представлять собой арилен, например, фенилен. В определенных таких

25 вариантах осуществления фенилен конденсирован с кольцом (A) в двух и только двух

соседних положениях, а кольцо (B) фенилена дополнительно связан с -J- и, кроме того, с

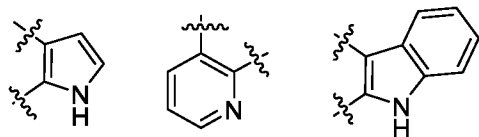
любыми присутствующими случаями R^B. Арилен в кольце (B) может таким образом быть



представлен следующим образом:

Термин «гетероарил» является термином в данной области техники и, используемый в данном контексте относится к моноциклической, бициклической и полициклической ароматической группе, содержащей от 3 до 12 атомов в сумме, включая один или более гетероатомов, таких как азот, кислород или сера, в кольцевой структуре. Примеры гетероарильных групп включают азаиндолил, бензо(b)тиенил, бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, фуранил, 1,3-дигидро-2H-имидазол-2он, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, индолинил, индазолил, изоиндолинил, изоксазолил, изотиазолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридинил, пиримидинил, пирролил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, хинолинил, хиназолинил, триазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидроиндолил, тетразолил, тиадиазолил, тиенил, тиоморфолинил, триазолил или тропанил и тому подобное. «Гетероарил» может быть необязательно замещен в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, как описано ниже. Термин «гетероарил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух соседних колец (кольца являются «конденсированными кольцами»), причем по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматическую группу, имеющую один или более гетероатомов в кольце, например другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами, гетероциклоалкилами, гетероциклоалкенилами и/или гетероциклоалкинилами.

Термин «гетероарилен», используемый в данном документе, относится к бирадикалу, полученному удалением двух атомов водорода гетероарильной группы, как определено выше. гетероарилен включает, без ограничений, двухвалентные гетероариленовые группы, изображенные ниже:



Гетероариленовые группы могут быть необязательно замещены в одном или более положениях кольца одним или более заместителями, если позволяет валентность, например иллюстративными примерами заместителей, описанными ниже.

Термин «аралкил» или «арилалкил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, где фрагмент присоединен к исходной молекуле через алкильную группу.

Термин «гетероаралкил» или «гетероарилалкил» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, замещенной гетероарильной группой, как определено в данном документе, причем данный фрагмент присоединен к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу.

Термин «алкокси», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Репрезентативные примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, но не ограничиваются ими.

Термин «галогеналкокси», используемый в данном документе, относится к алкоксигруппе, как определено в данном документе, в которой некоторые или все атомы водорода алкильной группы заменены атомами галогена, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры галогеналкокси включают, но не ограничиваются ими, $-\text{OCF}_3$.

Термин «алкоксиалкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, замещенной алкоксигруппой, как определено в данном документе.

Термин «алкоксикарбонил», используемый в данном документе, означает алкоксигруппу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, представленную $-\text{C}(=\text{O})-$, как определено в данном документе. Типичные примеры алкоксикарбонила включают, но не ограничиваются ими, метоксикарбонил, этоксикарбонил и *трет*-бутоксикарбонил.

Термин «алкилкарбонил», используемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту посредством карбонильной группы, представленную $-\text{C}(=\text{O})-$, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры алкилкарбонила включают, но не ограничиваются ими, ацетил, 1-оксопропил, 2,2-диметил-1-оксопропил, 1-оксобутил и 1-оксопентил.

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

Термин «алкилкарбонилокси» и «арилкарбонилокси», используемый в данном документе, означает алкилкарбонильную или арилкарбонильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Репрезентативные примеры алкилкарбонилокси группы включают ацетокси, 5 этилкарбонилокси и *трет*-бутилкарбонилокси, но не ограничиваются ими. Репрезентативные примеры арилкарбонилокси группы включают фенилкарбонилокси, но не ограничиваются ею.

Термин «алкенокси» или «алкеноксил» означает алкенильную группу, как определено в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту 10 через атом кислорода. Репрезентативные примеры алкеноксила включают 2-пропен-1-оксил, но не ограничиваются им (т. е. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$) и винилокси (т. е. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-$).

Термин «арилокси», используемый в данном документе, относится к арильной группе, как определено в данном документе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

15 Термин «гетероарилокси», используемый в данном документе, относится к гетероариальной группе, как определено в данном документе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Термин «карбоцикл», используемый в данном документе, означает моноциклический или полициклический (например, бициклический, трициклический и т. 20 д.) углеводородный радикал, содержащий от 3 до 12 атомов углерода, который является полностью насыщенным или имеет одну или более ненасыщенных связей, и во избежание сомнений, степень ненасыщенности не приводит к образованию ароматической кольцевой системы (например, фенил). Примерами карбоциклических групп являются 1-циклопропил, 1-циклобутил, 2-циклопентил, 1-циклопентенил, 3-циклогексил, 1-циклогексенил и 2- 25 циклопентенилметил.

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

Термин «галоген» является термином в данной области техники и, используемый в данном документе, относится к $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$.

30 Термин «галогеналкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном документе, в которой некоторые или все атомы водорода заменены атомами галогена, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры галогеналкилов включают, но не ограничиваются ими, трифторметил и фторэтил.

Термин «гидрокси» является термином данной области техники и, в контексте 35 данного документа, относится к $-\text{OH}$.

Термин «гидроксиалкил», используемый в данном документе, означает, что по меньшей мере одна гидроксигруппа, как определено в данном документе, присоединена к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу, как определено в данном документе. Репрезентативные примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипентил и 2-этил-4-гидроксигептил, но не ограничиваются ими.

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

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

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

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения по данному изобретению, его можно получить с помощью асимметричного синтеза или путем получения хирального вспомогательного вещества, причем полученную диастереомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют с получением чистых желаемых соединений. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амина, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением образованных таким образом диастереомеров

путем фракционной кристаллизации или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Следует понимать, что «замещение» или «замещено» включает неявное условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, фрагментация, разложение, циклизация, отщепление или другие реакции.

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

В определенных вариантах осуществления необязательные заместители, рассматриваемые в данном изобретении, включают галоген, азид, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил, гетероциклоалкинил, (гетероциклоалкил)алкил, гидроксил, алкокси, амино, аминоксил, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, карбоксиалкил (например, -алкилен-(COOH)), силлил, эфир (например, -алкилен-O(алкил)), алкилтио, сульфонил (например, -S(O)₂алкил), сульфонамидо, Вос (-C(O)-O-C(CH₃)₃), кетон (например, -CO(алкил)), альдегид (-C(O)H), сложный эфир (например, -COO(алкил)), галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, галогеналкокси, галогеналкоксиалкил и циано.

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

Фраза «защитная группа», используемая в данном документе, означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примерами таких защитных групп являются сложные эфиры карбоновых кислот, силильные эфиры спиртов, ацетали и кетали альдегидов и кетонов, соответственно. Была рассмотрена область химии защитных групп (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2е изд.; Wiley: Нью-Йорк, 1991. Защищенные формы соединений по данному изобретению включены в объем данного изобретения.

Для целей данного изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версией CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67-е изд., 1986-87, внутренняя обложка.

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

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

Термин «пролекарство», используемый в данном документе, относится к соединению, которое может метаболизироваться *in vivo* с образованием соединения формулы I, II, III или IV. Таким образом, пролекарства включают соединения, которые можно получить путем модификации одной или более функциональных групп в

соединении формулы I, II, III или IV с получением соответствующего соединения, которое может метаболизироваться *in vivo* с получением соединения формулы I, II, III или IV. Такие модификации известны в данной области. Например, одна или более гидроксильных групп или аминокрупп в соединении формулы I, II, III или IV могут быть ацилированы алкил-
5 C(=O)- группами или остатками аминокислот с образованием пролекарства.

Пролекарственные формы соединения, несущего различные азотсодержащие функциональные группы (амино, гидроксиамино, амид и т. д.), могут включать следующие типы производных, где каждая группа R_p индивидуально может представлять собой водород, замещенный или незамещенный алкил, арил, алкенил, алкинил, гетероцикл,
10 алкиларил, арилалкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил или циклоалкенил.

- (a) Карбоксамиды, представленные как —NHC(O)R_p
- (b) Карбаматы, представленные как —NHC(O)OR_p
- (c) (Ацилокси)алкилкарбаматы, представленные как NHC(O)OROC(O)R_p
- (d) Енамины, представлены как $\text{—NHCR(=CHCO}_2\text{R}_p)$ или $\text{—NHCR(=CHCONR}_p\text{R}_p)$
15
- (e) Основания Шиффа, представленные как $\text{—N=CR}_p\text{R}_p$
- (f) Основания Манниха (из карбоксимидных соединений), представленные как $\text{RCONHCH}_2\text{NR}_p\text{R}_p$.

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

Пролекарственные формы карбоксилсодержащих соединений включают сложные эфиры ($\text{—CO}_2\text{R}_m$), где группа R_m соответствует любому спирту, высвобождение которого в организме посредством ферментативных или гидролитических процессов находится на
25 фармацевтически приемлемом уровне. Другое пролекарство, полученное из формы карбоновой кислоты по данному изобретению, может представлять собой структуру типа четвертичной соли, описанную Vodor et al., J. Med. Chem. 1980, 23, 469,

Термины «носитель» и «фармацевтически приемлемый носитель», используемые в данном документе, относятся к разбавителю, адьюванту, эксципиенту или несущей среде,
30 с которым вводят соединение или составляют его для введения. Неограничивающие примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, физиологический раствор и масла; и твердые вещества, такие как аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный кремнезем, мочевины и т. п. Кроме того, могут использовать вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие, смазывающие,
35 ароматизирующие и красящие агенты. Другие примеры подходящих фармацевтических

носителей описаны в *Remington's Pharmaceutical Sciences* E.W. Martin, включенной в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

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

Термин «эффективное количество», используемый в данном документе, относится к
10 количеству, достаточному для достижения желаемого биологического эффекта.

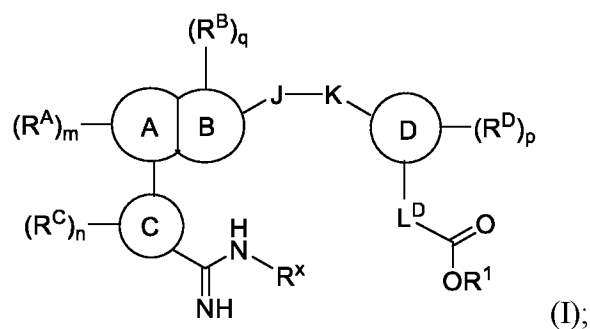
Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в данном документе, относится к количеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Термин «ингибировать», используемый в данном документе, означает уменьшение
15 на объективно измеримую величину или степень. В разнообразных вариантах осуществления «ингибировать» означает снижение по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95 процентов по сравнению с соответствующим контролем. В одном варианте осуществления «ингибировать» означает уменьшить на 100%, т. е. остановить или устранить.

Термин «субъект», используемый в данном документе, относится к
20 млекопитающему. В различных вариантах осуществления субъект представляет собой мышь, крысу, кролика, кошку, собаку, свинью, овцу, лошадь, корову или примата, отличного от человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека.

25 Соединения

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



где:

кольцо $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо $\textcircled{\text{B}}$ представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо $\textcircled{\text{A}}$ конденсировано с кольцом $\textcircled{\text{B}}$ в двух и только двух соседних положениях;

5 кольцо $\textcircled{\text{C}}$ представляет собой арил или гетероарил;

кольцо $\textcircled{\text{D}}$ представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,

$-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или

10 $-\text{C}(\text{циклопропан})-$;

K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;

15 причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

L^{D} представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

20 R^{A} независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, amino, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксилалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси,

25 (гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный aminoалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный

30 (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-$,

$-C(O)N(\text{алкил})_2-$, $-CH_2C(O)OH$, $-NO_2$, $-CH_2NH$ (необязательно замещенный алкил), $-CH_2NH(\text{Вос})$, $-CH_2N(\text{Вос})$ (необязательно замещенный алкил), $-CH_2NH$ ((циклоалкил)алкил),
5 $-CH_2N$ (алкил)(циклоалкил), $-CH_2N$ (алкил)((циклоалкил)алкил), $-NH$ (необязательно замещенный алкил), $-NH$ (циклоалкил), $-NH$ ((циклоалкил)алкил),
 $-NH$ ((гетероциклоалкил)алкил), $-N$ (алкил)₂, $-N$ (алкил)((циклоалкил)алкил), $-N$ (алкил)((гетероциклоалкил)алкил), $-NH$ (гетероарилалкил), $-CH_2O$ (необязательно замещенный арил), $-C(O)O$ (алкил),
10 $C(O)NH$ (необязательно замещенный алкил), $-C(O)NH$ ((циклоалкил)алкил), $-NHC(O)O$ (алкил) или $-CH_2N$ (алкил)₂;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, $-C(O)O$ (алкил), галоген, циано, амино, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (циклоалкил),
15 $-C(O)NH$ (алкил), $-C(O)NH$ (арил), $-C(O)NH$ (гетероарил), $-C(O)$ (алкил), $-S(O)_2$ алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил, гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;
20 или два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил;

R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, $-OH$, циано или амино или представляет собой необязательно замещенный алкокси, галогеналкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или (гетероарил)алкокси;

R^x представляет собой H или OH;

R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, $-NH_2$,
30 $-NH(\text{Ac})$, $-NH$ (алкил), $-N$ (алкил)₂, $-NH(\text{CO})$ (алкил), $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)$ (алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или $-NHC(O)O$ (алкил) или представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, галогеналкокси или галогеналкил;
35

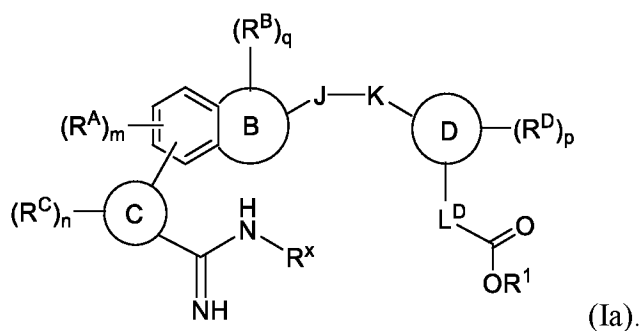
R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и m , n , p и q , каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

В определенных вариантах осуществления в соединении формулы (I):

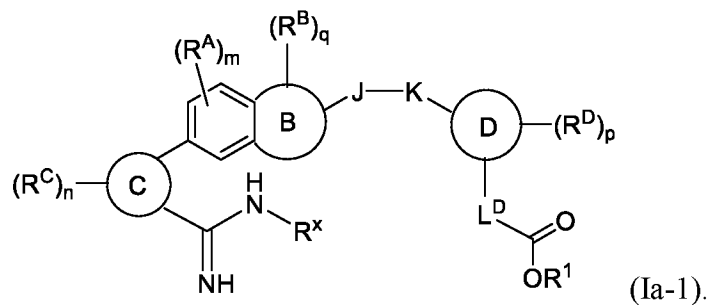
- 5 кольцо **(A)** представляет собой арилен или гетероарилен;
- кольцо **(B)** представляет собой арилен или гетероарилен;
- кольцо **(A)** конденсировано с кольцом **(B)** в двух и только двух соседних положениях;
- кольцо **(C)** представляет собой арил или гетероарил;
- 10 кольцо **(D)** представляет собой арил;
- J представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;
- K представляет собой $-O-$, $-NH-$ или связь;
- L^D представляет собой $-CH_2-$, $-CH(OH)-$ или связь;
- R^A независимо для каждого случая представляет собой H, необязательно
- 15 замещенный алкокси или необязательно замещенный (гетероарил)алкокси;
- R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил или гетероциклоалкил;
- R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, $-OH$ или алкокси;
- 20 R^X представляет собой H или OH ;
- R^D независимо для каждого случая представляет собой H или представляет собой необязательно замещенный алкил или алкокси;
- R^1 представляет собой H; и m , n , p и q , каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

25

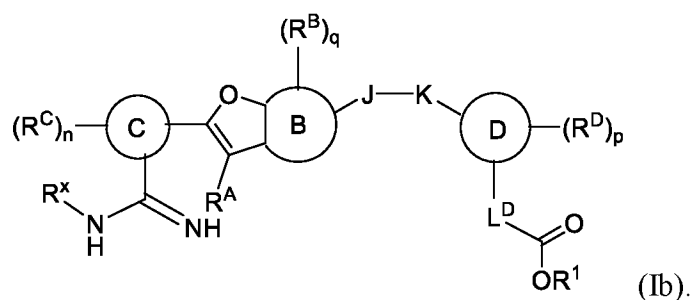
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ia):



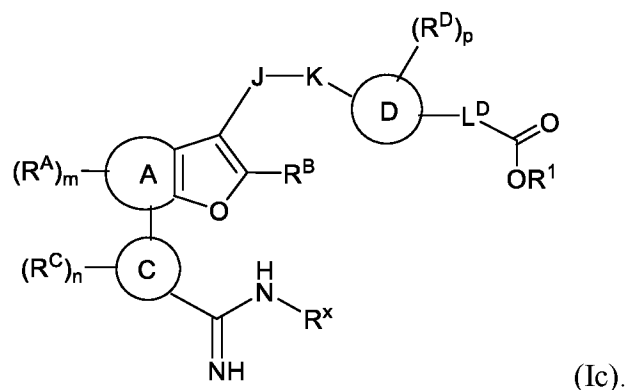
Например, соединение может иметь структуру формулы (Ia-1):



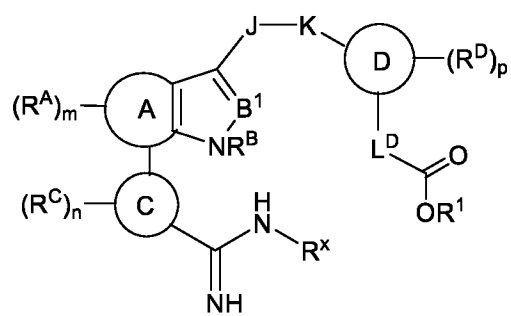
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ib):



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ic):



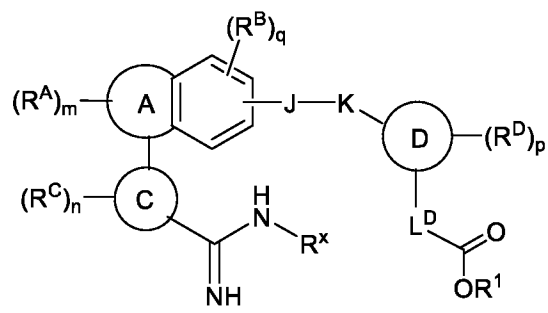
В дополнительных вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Id):



(Id);

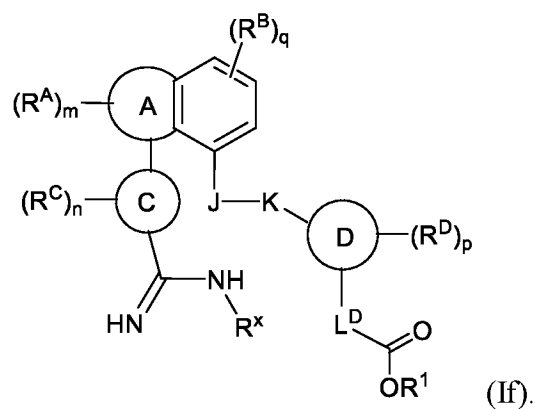
где B¹ представляет собой N или CH.

В дополнительных вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ie):



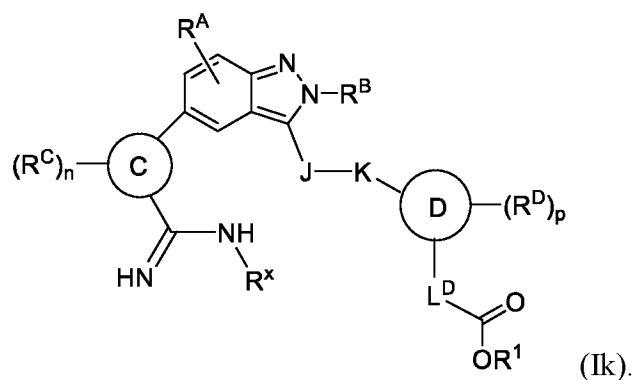
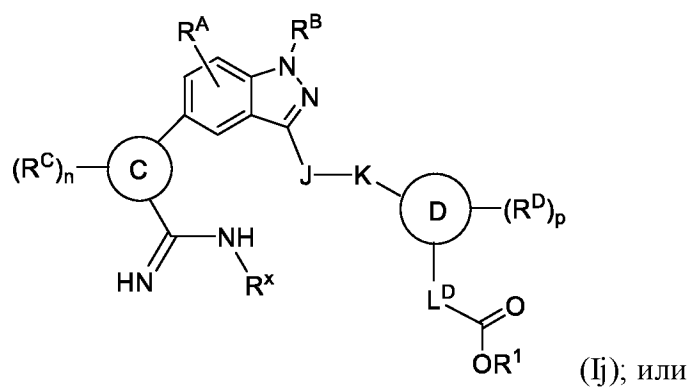
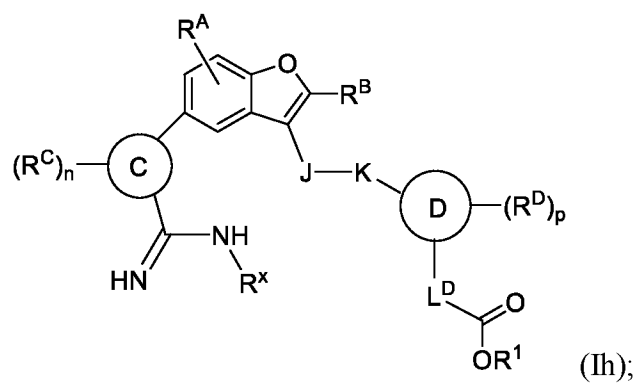
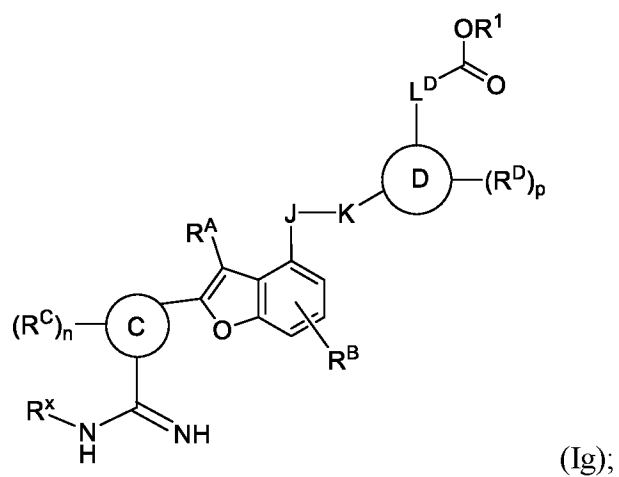
(Ie).

В дополнительных вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (If):




(If).

В дополнительных вариантах осуществления соединение формулы (I) имеет структуру любой из формул (Ig), (Ih), (Ij) или (Ik), изображенных ниже:



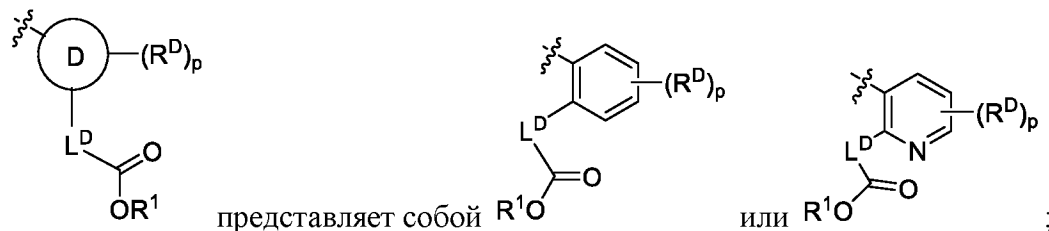
5 В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ij) или (Ik), где:

кольцо  представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,
 $-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или $\triangle^{\xi\xi\xi}$;

K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,
 $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;

5 причём по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;



L^{D} представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$,
 10 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил;

R^x представляет собой H или OH

R^A представляет собой H;

R^B представляет собой необязательно замещенный арил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил,
 15 гетероциклоалкил или алкил;

R^C представляет собой алкокси, гидроксид или галоген;

R^D представляет собой H, алкокси или необязательно замещенный алкил; и

n и p, каждый независимо, равны 0 или 1.


В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет
 20 собой соединение формулы (Ij) или (Ik), где R^A представляет собой H, n равен 1, а p равен 0. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой
 соединение формулы (Ij) или (Ik), где R^A представляет собой H, n равен 1, а p равен 0, R^C
 представляет собой гидроксид, галоген или необязательно замещенный C_1 - C_6 алкокси, а R^B
 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_3 - C_6
 25 гетероциклоалкил, C_3 - C_6 (циклоалкил)алкил.

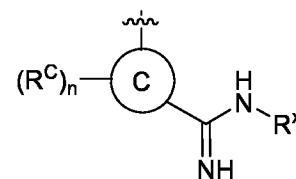
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет
 собой соединение формулы (Ij) или (Ik), где R^A представляет собой H, n равен 0, а p равен
 1. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой
 соединение формулы (Ij) или (Ik), где R^A представляет собой H, n равен 0, а p равен 1, R^D
 30 представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкокси, а R^B

представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, C₃-C₆ гетероциклоалкил, C₃-C₆ (циклоалкил)алкил.

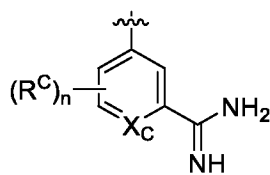
В любом из вышеизложенных вариантов осуществления формулы (Ij) или (Ik): J представляет собой -CH₂- и K представляет собой -O-; L^D представляет собой -CH₂-; R¹ представляет собой H; а R^x представляет собой H;

В любом из вышеизложенных вариантов осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ij).

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

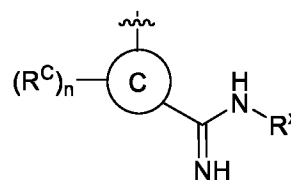


10 Например, в определенных вариантах осуществления

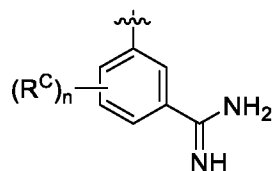


представляет собой ; а X_C представляет собой CH или N. В


дополнительных вариантах осуществления




представляет собой

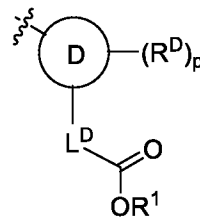


В определенных вариантах осуществления R^C представляет собой H. 15 Альтернативно, R^C может представлять собой алкокси (например, метокси).

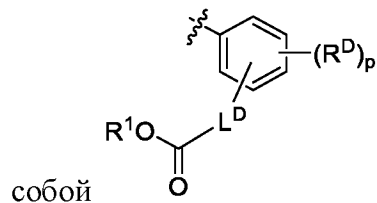
В определенных вариантах осуществления J представляет собой -CH₂-, -NH-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -N(алкил)-, -CH(алкил)-, -CH(арил)-, -C(алкил)₂-, -CH(циклоалкил)- или .

20 В определенных вариантах осуществления -J-K- представляет собой -CH₂-O- или -C(O)-NH-.

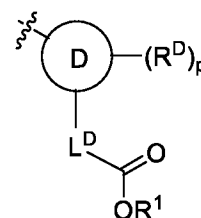
В любом из предыдущих вариантов осуществления кольцо  может представлять собой арил.



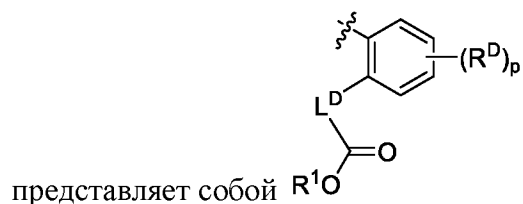
Например, в определенных вариантах осуществления,




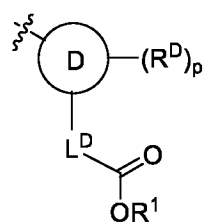
представляет



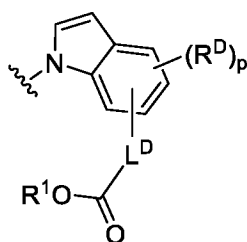
5 Более конкретно, в некоторых вариантах осуществления,



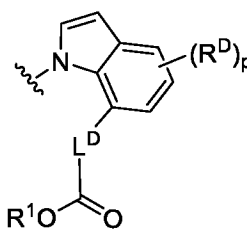
В определенных вариантах осуществления кольцо  представляет собой бициклический гетероарил. Например, в некоторых вариантах осуществления,



представляет собой



, например,



10 В некоторых вариантах осуществления каждый из m , n , p и q независимо равен 0 или 1.

В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

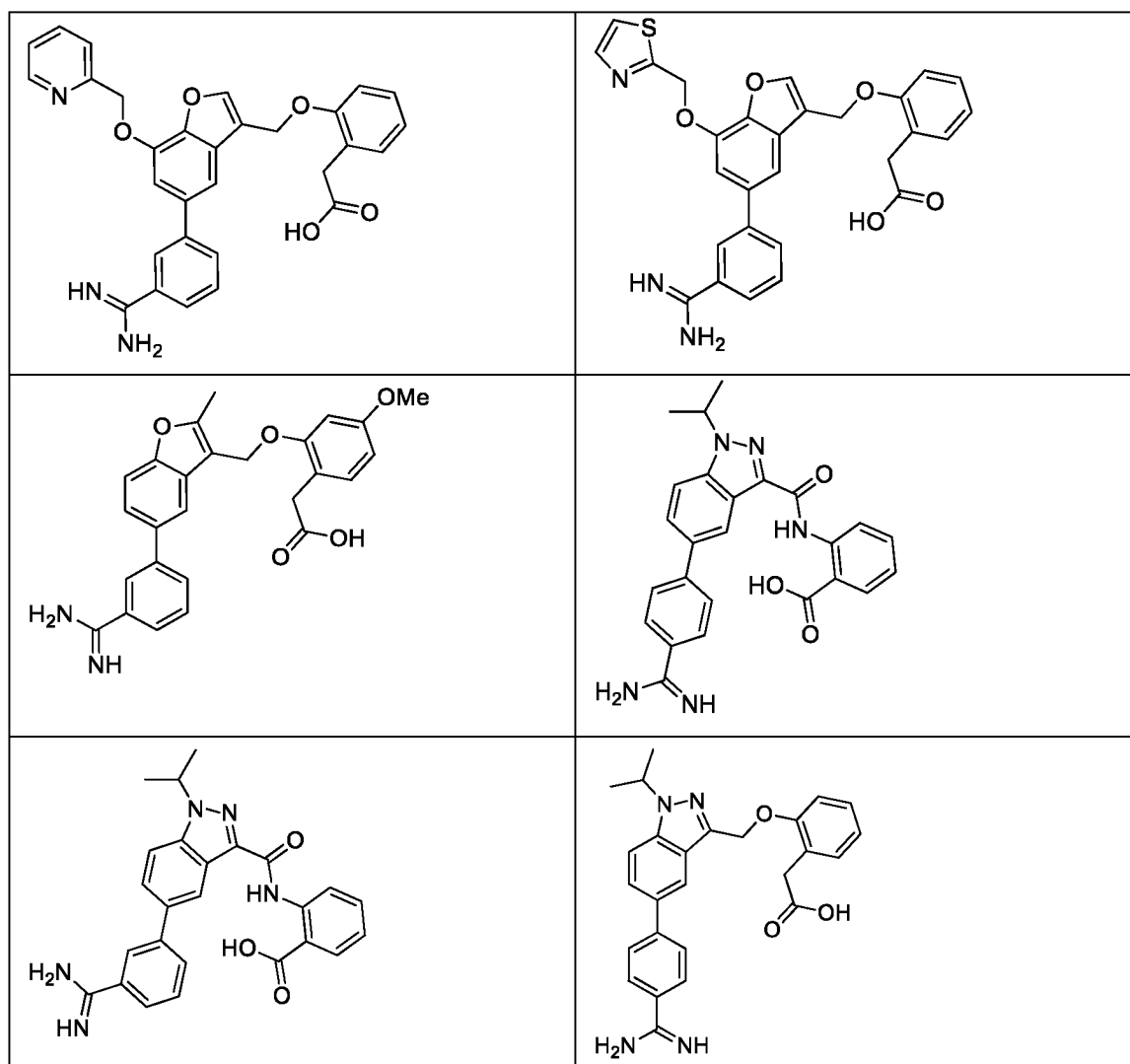
В определенных вариантах осуществления L^D представляет собой $-CH_2-$ или связь. Предпочтительно, L^D представляет собой $-CH_2-$.

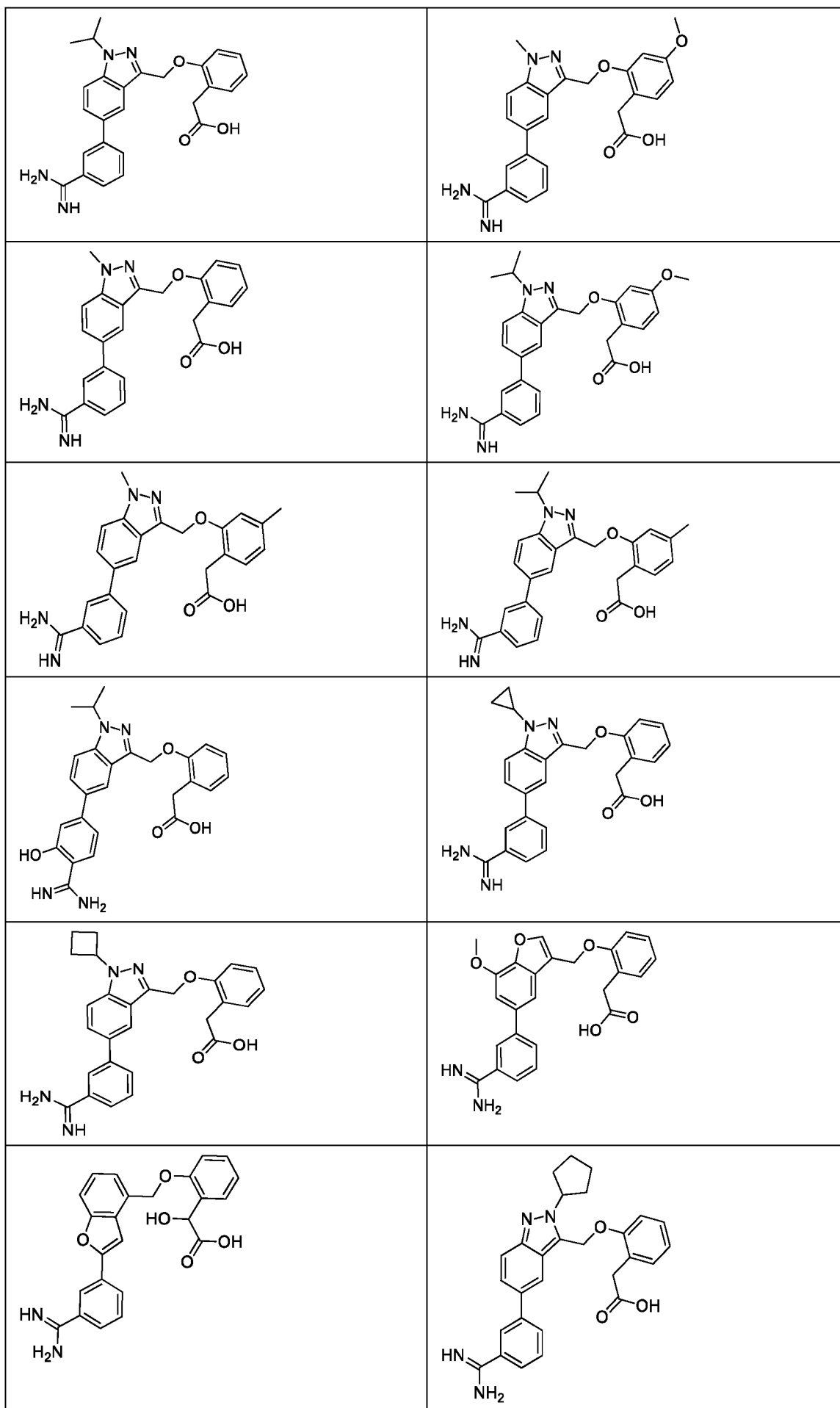
15 В определенных вариантах осуществления R^D независимо для каждого случая представляет собой H, алкил или алкокси. Предпочтительно, R^D представляет собой H.

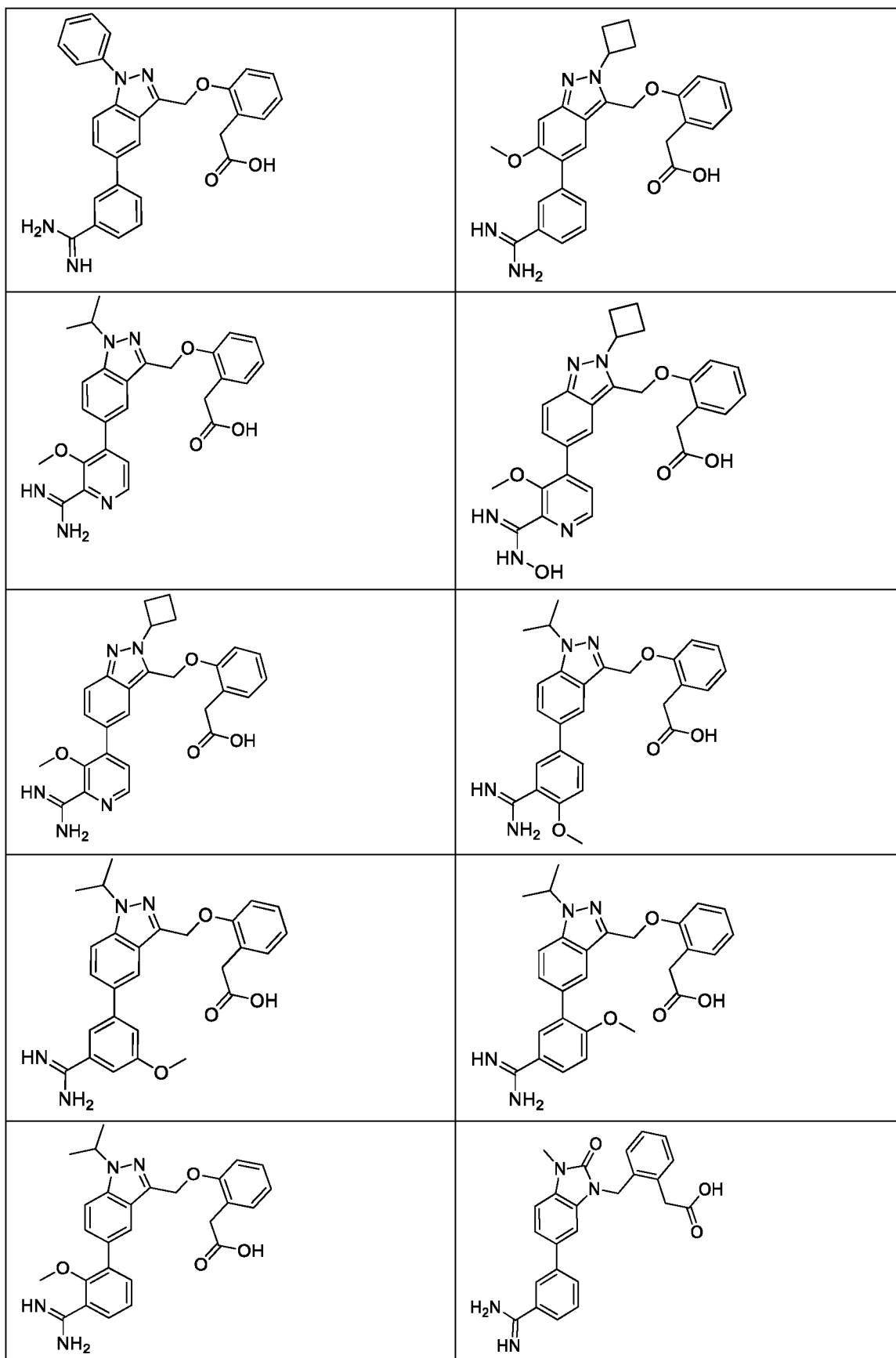
В определенных вариантах осуществления R^B независимо для каждого случая представляет собой H, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил или гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил. В других вариантах реализации R^B может представлять собой H. Альтернативно, R^B независимо для каждого случая может представлять собой алкил или циклоалкил.

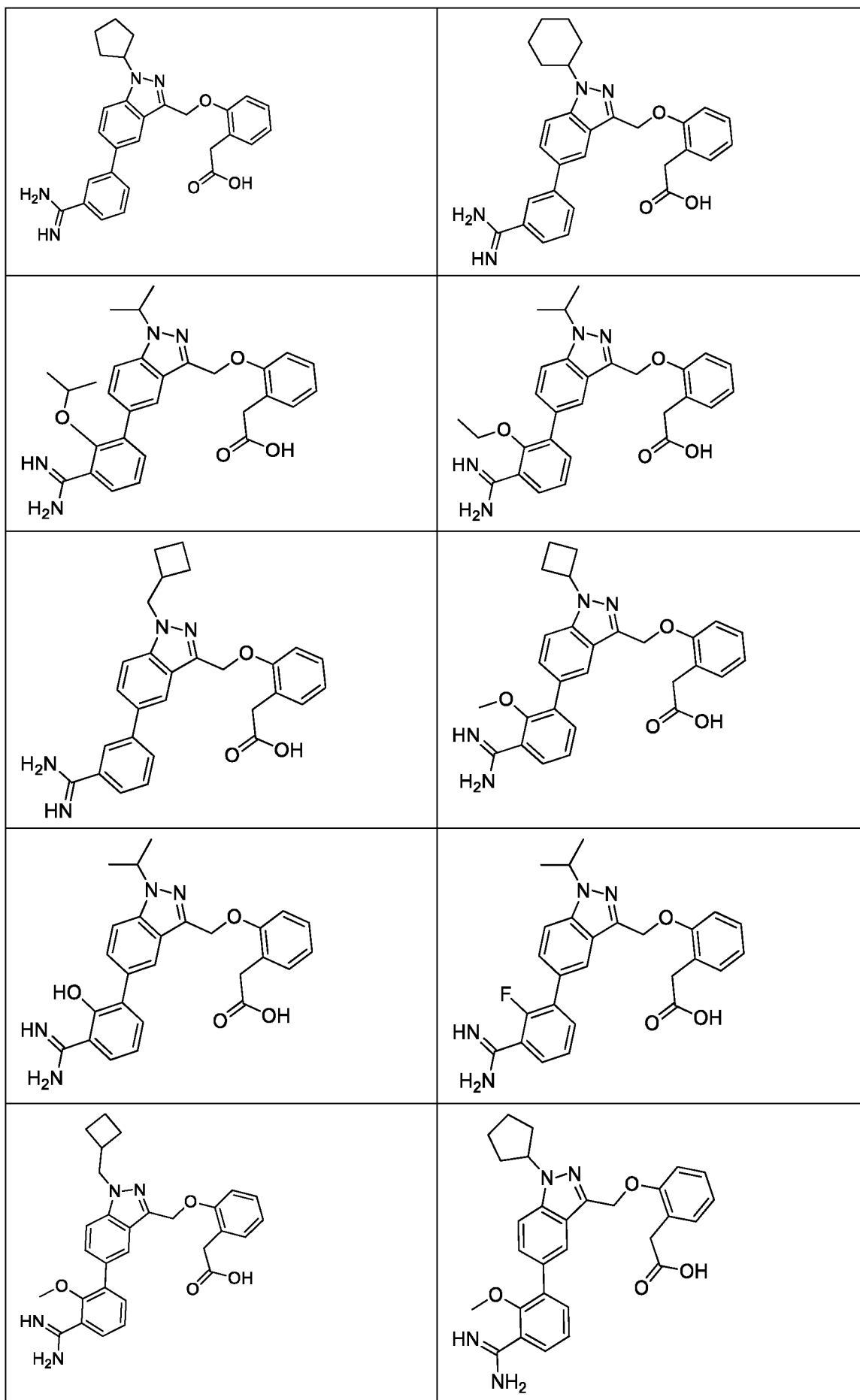
В определенных вариантах осуществления R^A независимо для каждого случая представляет собой H, необязательно замещенный алкокси или необязательно замещенный (гетероарил)алкокси. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой H.

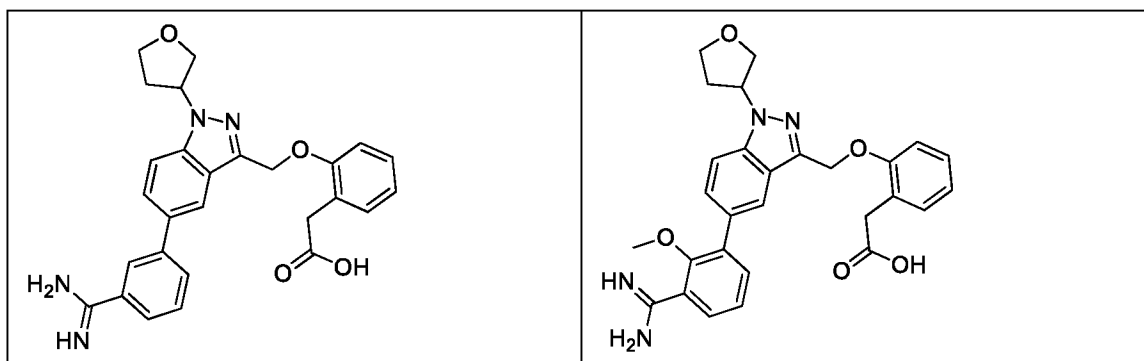
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из следующей таблицы соединений и их фармацевтически приемлемых солей:



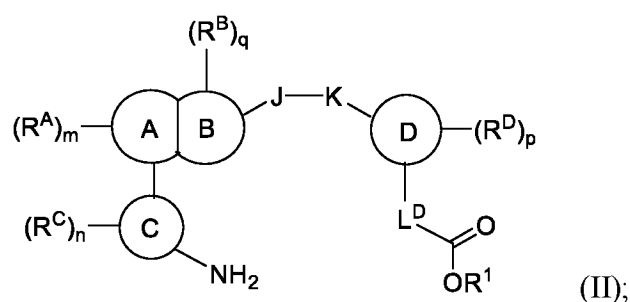








Данное изобретение также относится к соединениям, имеющим структуру формулы (II), и их фармацевтически приемлемым солям:



5 где:

кольцо **(A)** представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо **(B)** представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо **(A)** конденсировано с кольцом **(B)** в двух и только двух соседних положениях;

10 кольцо **(C)** представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой кольцо присоединено к кольцу **(A)**, представляет собой арил или гетероарил;

кольцо **(D)** представляет собой арил или гетероарил;

15 J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,

$-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или



К представляет собой связь, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(\text{алкил})-$,

$-CH(\text{алкил})-$ или $-CH(\text{циклоалкил})-$;

причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(\text{алкил})-$ или $-CH(\text{арил})-$;

L^D представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CF_2-$, $-CH(F)-$, $-CD_2-$, $-CH(D)-$, $-CH(OH)-$,

$-CH(\text{алкил})-$, $-CH(\text{циклоалкил})-$, $-CHNH_2-$, $-CH(NH(\text{алкил}))-$,

$-CH(NH(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

R^A независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано,

амино, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксилалкил,

необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил,

(циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно

замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси,

(гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный

аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно

замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно

замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил,

необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный

(циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил,

необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2-$,

$-C(O)N(\text{алкил})_2-$, $-CH_2C(O)OH$, $-NO_2$, $-CH_2NH$ (необязательно замещенный алкил), $-CH_2NH(Вос)$,

$-CH_2N(Вос)$ (необязательно замещенный алкил), $-$

CH_2NH ((циклоалкил)алкил),

$-CH_2N(\text{алкил})(\text{циклоалкил})$, $-CH_2N(\text{алкил})((\text{циклоалкил})\text{алкил})$, $-$

NH (необязательно замещенный алкил), $-NH(\text{циклоалкил})$, $-$

NH ((циклоалкил)алкил),

$-NH$ ((гетероциклоалкил)алкил), $-N(\text{алкил})_2$, $-N(\text{алкил})((\text{циклоалкил})\text{алкил})$,

$-N(\text{алкил})((\text{гетероциклоалкил})\text{алкил})$, $-NH$ (гетероарилалкил), $-$

CH_2O (необязательно замещенный арил), $-C(O)O(\text{алкил})$, $-$

$C(O)NH$ (необязательно замещенный алкил),

$-C(O)NH$ ((циклоалкил)алкил), $-NHC(O)O(\text{алкил})$ или $-CH_2N(\text{алкил})_2$;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, $-C(O)O(\text{алкил})$,

галоген, циано, амино, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-$

$C(O)NH$ (циклоалкил),
– $C(O)NH$ (алкил), – $C(O)NH$ (арил), – $C(O)NH$ (гетероарил), – $C(O)$ (алкил),
– $S(O)_2$ алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил,
5 гидроксикалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или
представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,
циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил,
гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;
или два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они
присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или
10 спирогетероциклоалкил;


R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, –OH, циано или
амино или представляет собой необязательно замещенный алкокси,
галогеналкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или
(гетероарил)алкокси;



15 R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано,
– NH_2 ,
– $NH(Ac)$, – NH (алкил), – N (алкил) $_2$, – $NH(CO)$ (алкил), – CH_2NH_2 ,
– $CH_2NHC(O)$ (алкил), – $C(O)NH_2$, – $C(O)OH$ или – $NHC(O)O$ (алкил) или
представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси, циклоалкил,
20 (циклоалкил)алкил, гидроксикалкил, аминоалкил, галогеналкокси или
галогеналкил;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и
 m , n , p и q , каждый независимо, равны 0, 1 или 2.


В определенных вариантах осуществления в соединении формулы (II):

25 кольцо  представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо  представляет собой арилен или гетероарилен;

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

кольцо  представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой

30 кольцо присоединено к кольцу , представляет собой арил или
гетероарил;

кольцо  представляет собой арил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

K представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$;

L^{D} представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{алкил})-$;

5 R^{A} независимо для каждого случая представляет собой H, циано, алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный аминоалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{NH}((\text{циклоалкил})\text{алкил})$;

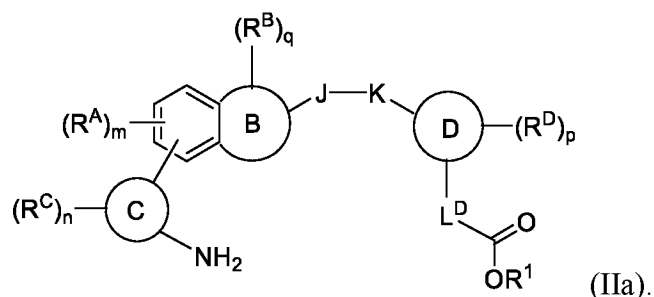
10 R^{B} независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, алкоксиалкил или галогеналкил или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, спироциклоалкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;

R^{C} независимо для каждого случая представляет собой H или галоген или представляет собой необязательно замещенный алкокси или алкил;

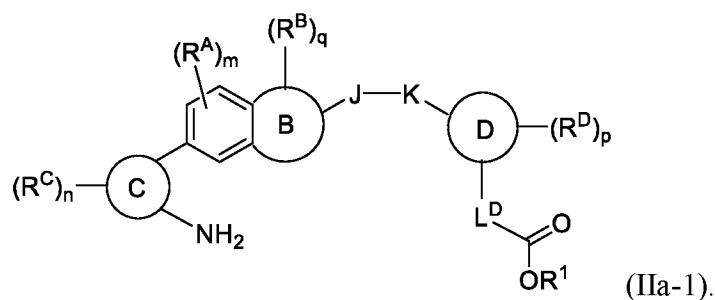
15 R^{D} независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, циано или $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или представляет собой необязательно замещенный алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкокси или галогеналкил;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил.

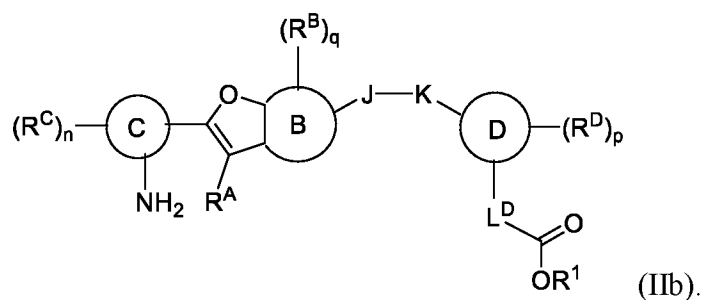
20 В определенных вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIIa):



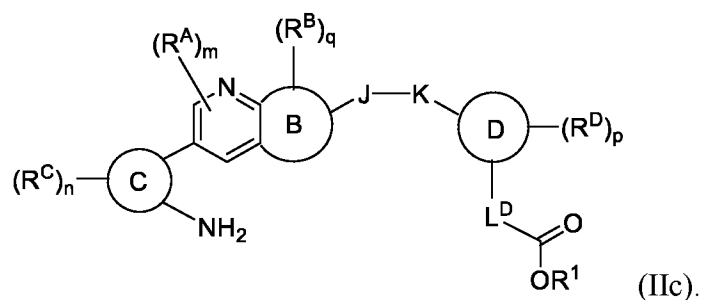
Например, соединение формулы (II) может иметь структуру формулы (IIIa-1):



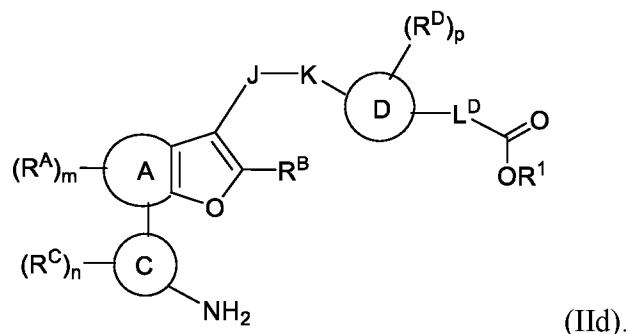
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIb):



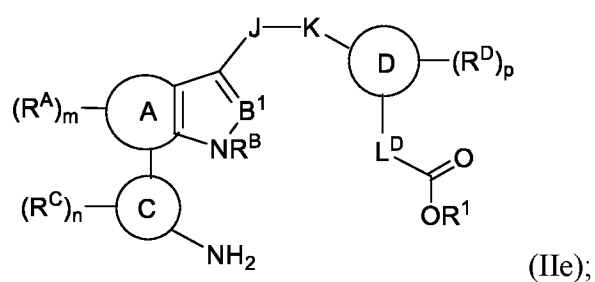
5 В определенных вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIc):



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

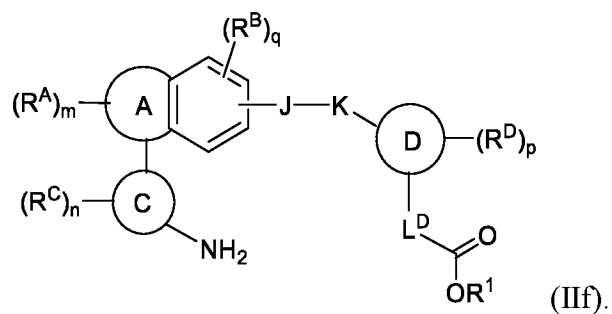


10 В определенных вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIe):

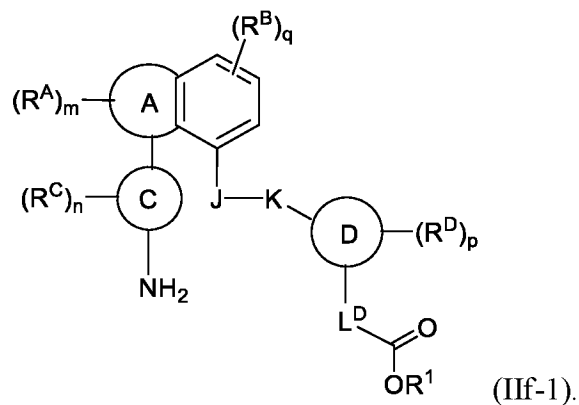


где B¹ представляет собой N или CH.

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

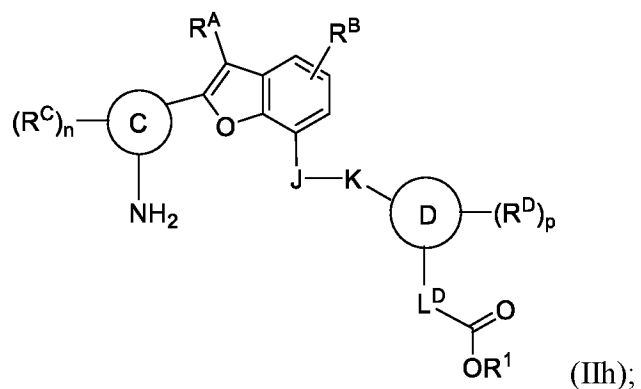
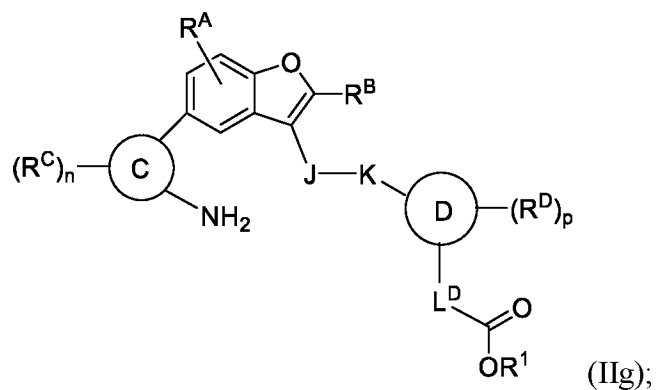


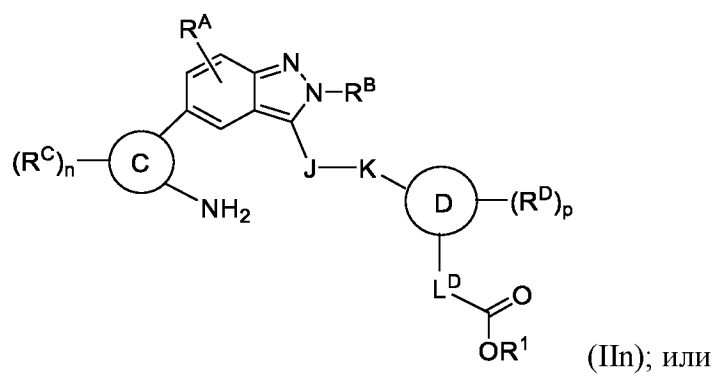
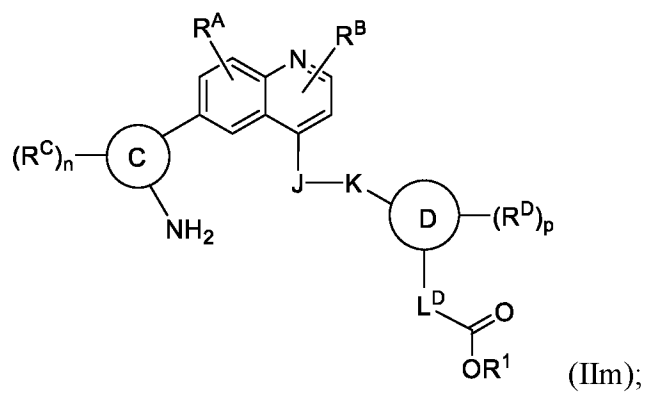
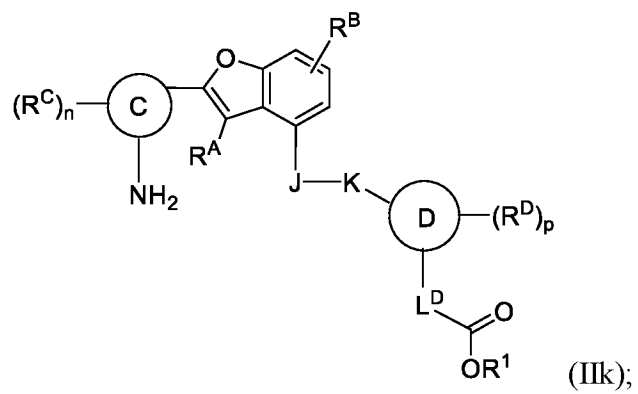
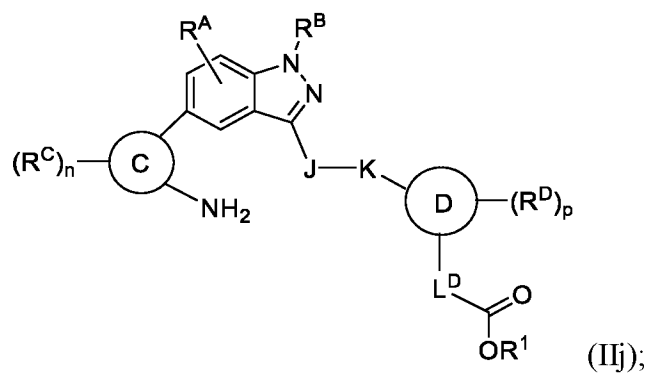
Например, соединение может иметь структуру формулы (IIf-1):

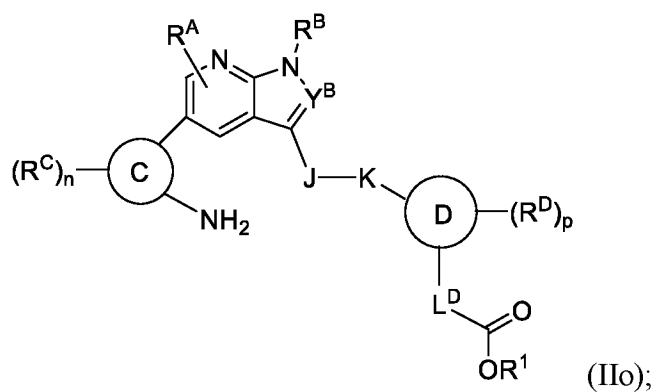


5

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIg), (IIh), (IIj), (IIk), (IIm), (IIn) или (IIo):

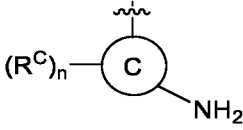




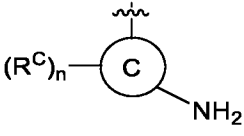


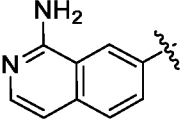
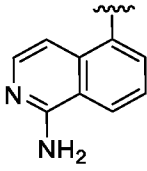
где Y^B представляет собой Н или СН.

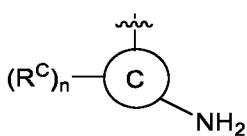
В некоторых вариантах осуществления кольцо \textcircled{C} представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой кольцо присоединено к кольцу \textcircled{A} ,
 5 представляет собой арил. Альтернативно, кольцо \textcircled{C} может представлять собой бициклическую кольцевую систему, где кольцо, присоединенное к кольцу \textcircled{A} , представляет собой гетероарил.

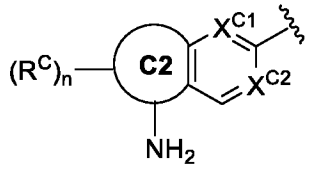

В определенных вариантах осуществления  представляет собой , где кольцо $\textcircled{C1}$ представляет собой арил, гетероарил или

10 гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления кольцо $\textcircled{C1}$ представляет собой гетероарил, например, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере

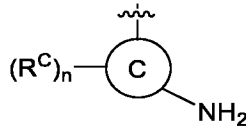
один атом азота. В иллюстративных вариантах осуществления 

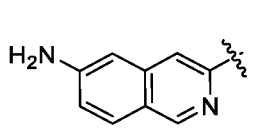
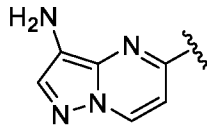
представляет собой  или .

Альтернативно,  может представлять собой


, когда кольцо  представляет собой арил, гетероарил или гетероциклоалкил; и X^{C1} и X^{C2}, каждый независимо, представляют собой СН или N. В

определенных таких вариантах осуществления кольцо  представляет собой арил или


5 гетероарил. В иллюстративных вариантах осуществления  представляет

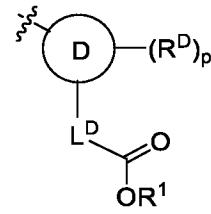
собой  или .

В определенных вариантах осуществления R^C представляет собой H. Альтернативно, R^C независимо для каждого случая представляет собой алкокси (например, метокси) или алкил (например, метил).

10 В определенных вариантах осуществления J представляет собой -CH₂-, -NH-, -CH₂CH₂-, -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -N(алкил)-, -CH(алкил)-, -CH(арил)-, -C(алкил)₂-, -CH(циклоалкил)- или .

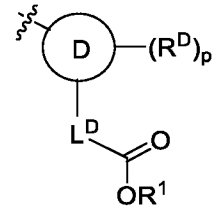
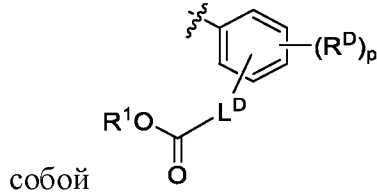
15 В определенных вариантах осуществления -J-K- представляет собой -CH₂-O- или -C(O)-NH-.

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

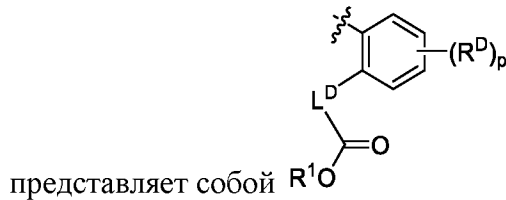



Например, в определенных вариантах осуществления,

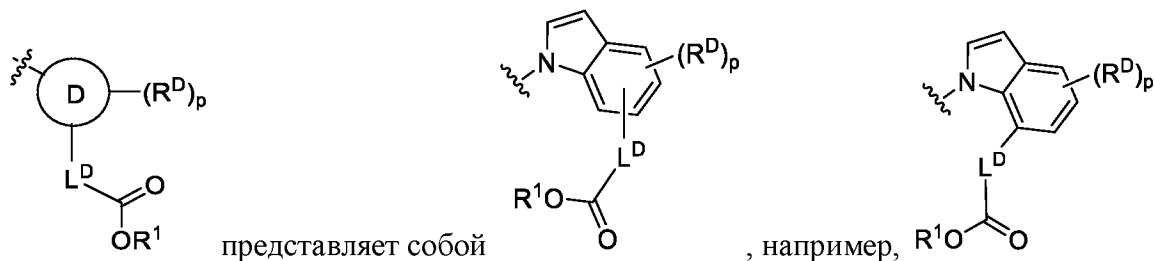
представляет собой



Более конкретно, в некоторых вариантах осуществления,



5 В определенных вариантах осуществления кольцо  представляет собой бициклический гетероарил. Например, в некоторых вариантах осуществления,



В некоторых вариантах осуществления каждый из m , n , p и q независимо равен 0 или 1.

10 В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{алкил})-$ (например, $-\text{CH}(\text{метил})-$). Предпочтительно, L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$.

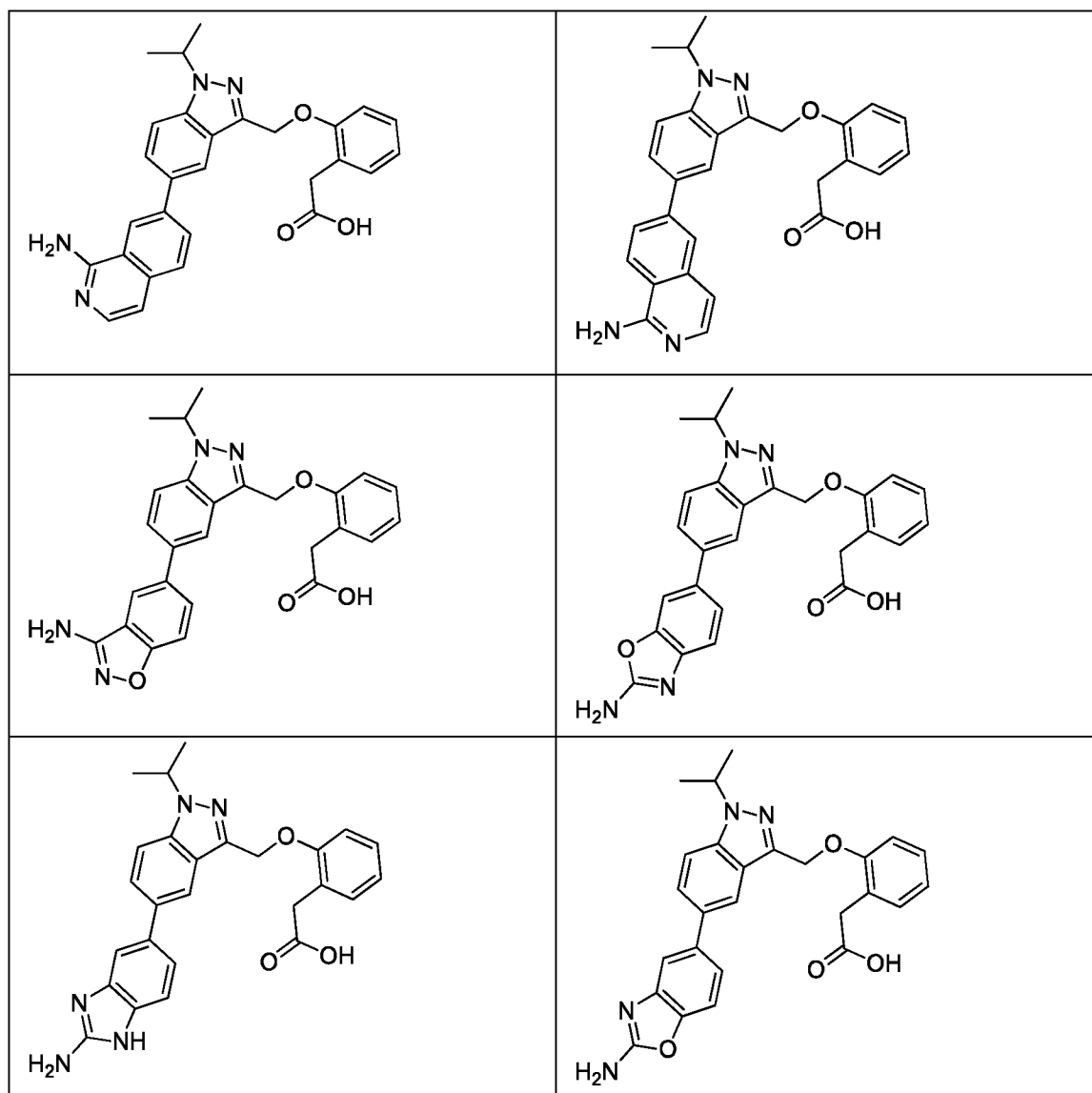
В определенных вариантах осуществления R^D независимо для каждого случая представляет собой H, алкил или алкокси. Предпочтительно, R^D представляет собой H.

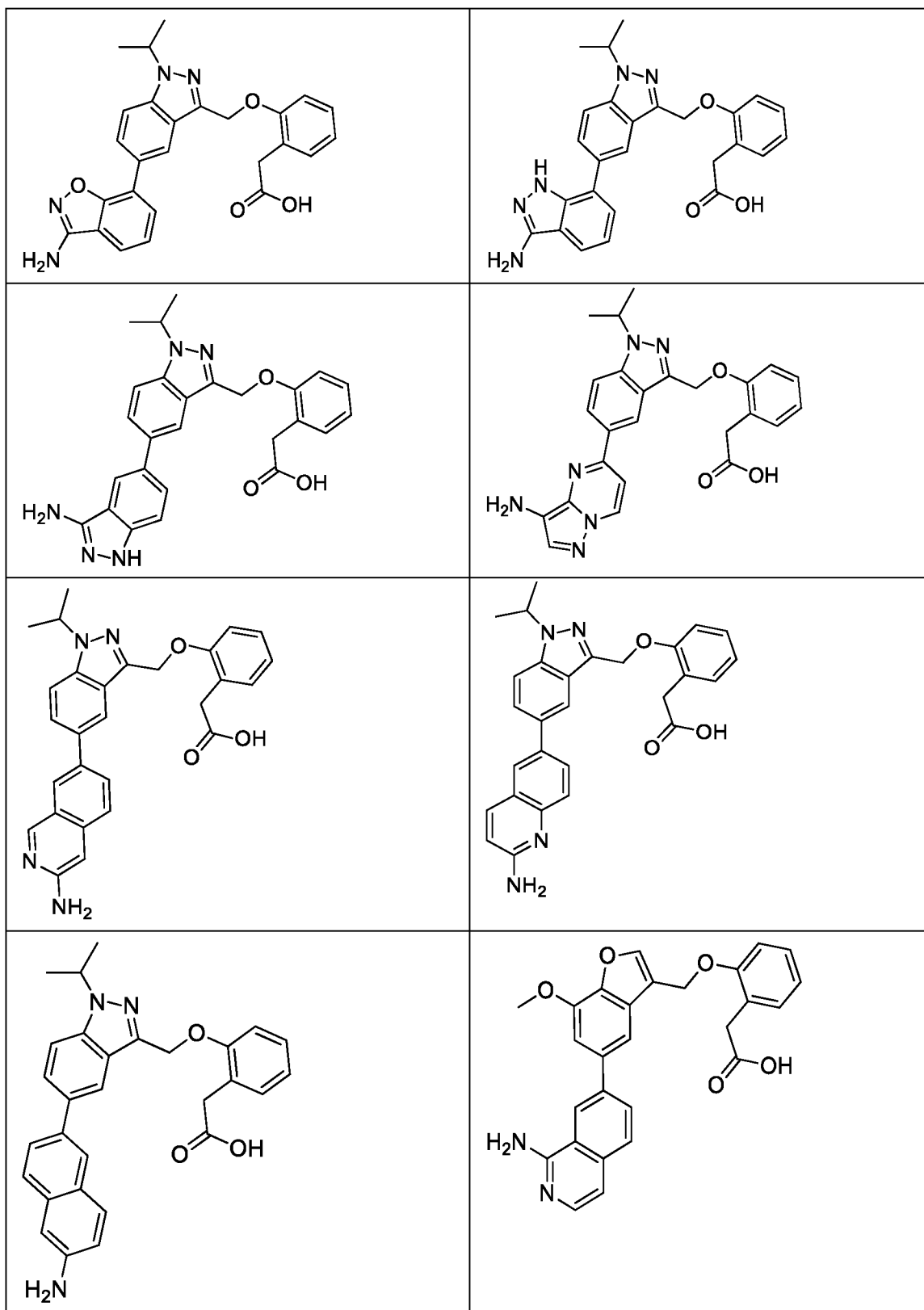
15 В определенных вариантах осуществления R^B независимо для каждого случая представляет собой H, алкоксиалкил или галогеналкил или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил. В определенных вариантах

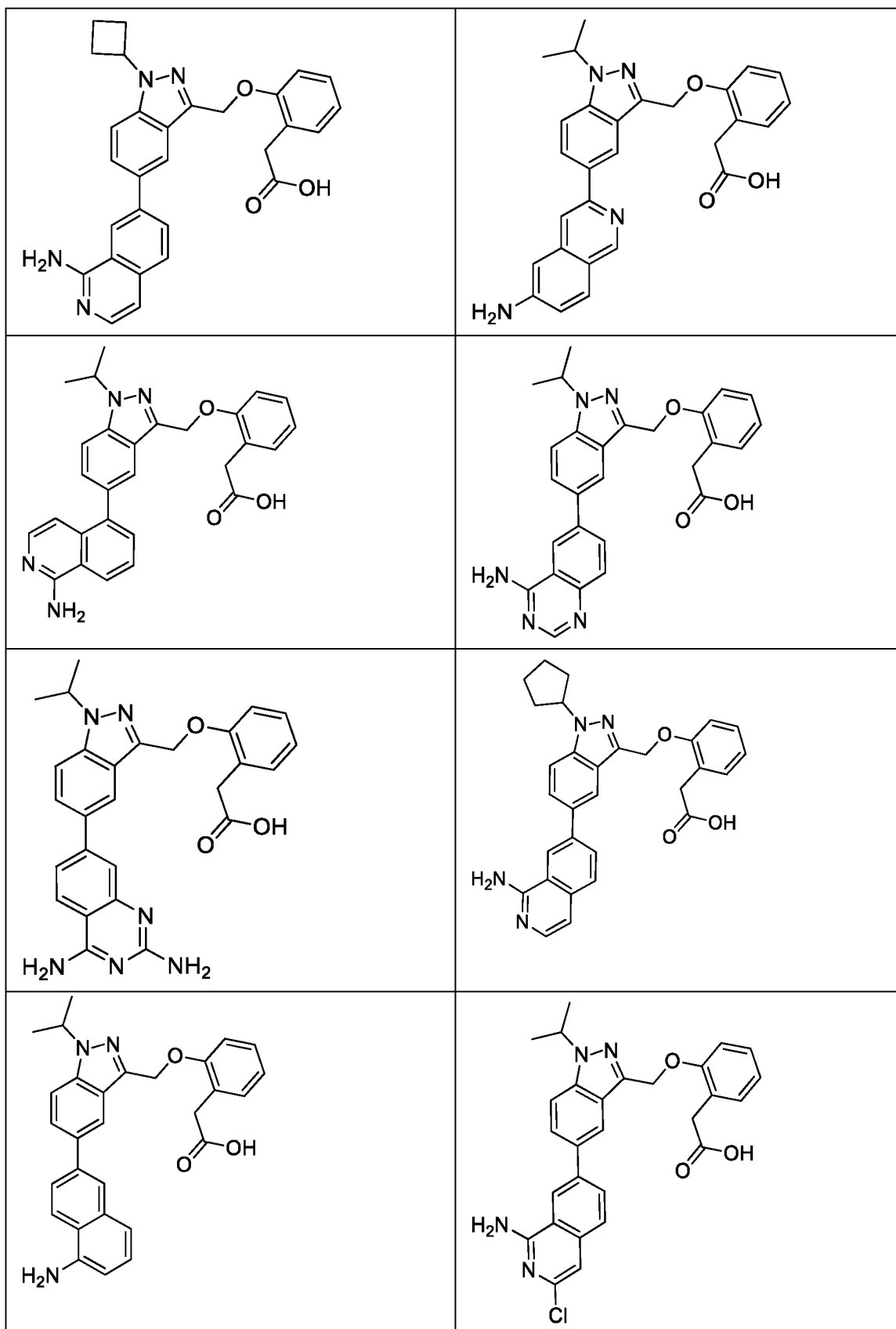
осуществления два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил. В других вариантах осуществления R^B независимо для каждого случая может представлять собой необязательно замещенный алкил, циклоалкил или
 5 гетероциклоалкил, например, гетероциклоалкил, замещенный алкилом, гидроксильным, алкоксиалкилом. В определенных вариантах осуществления R^B может представлять собой незамещенный алкил.

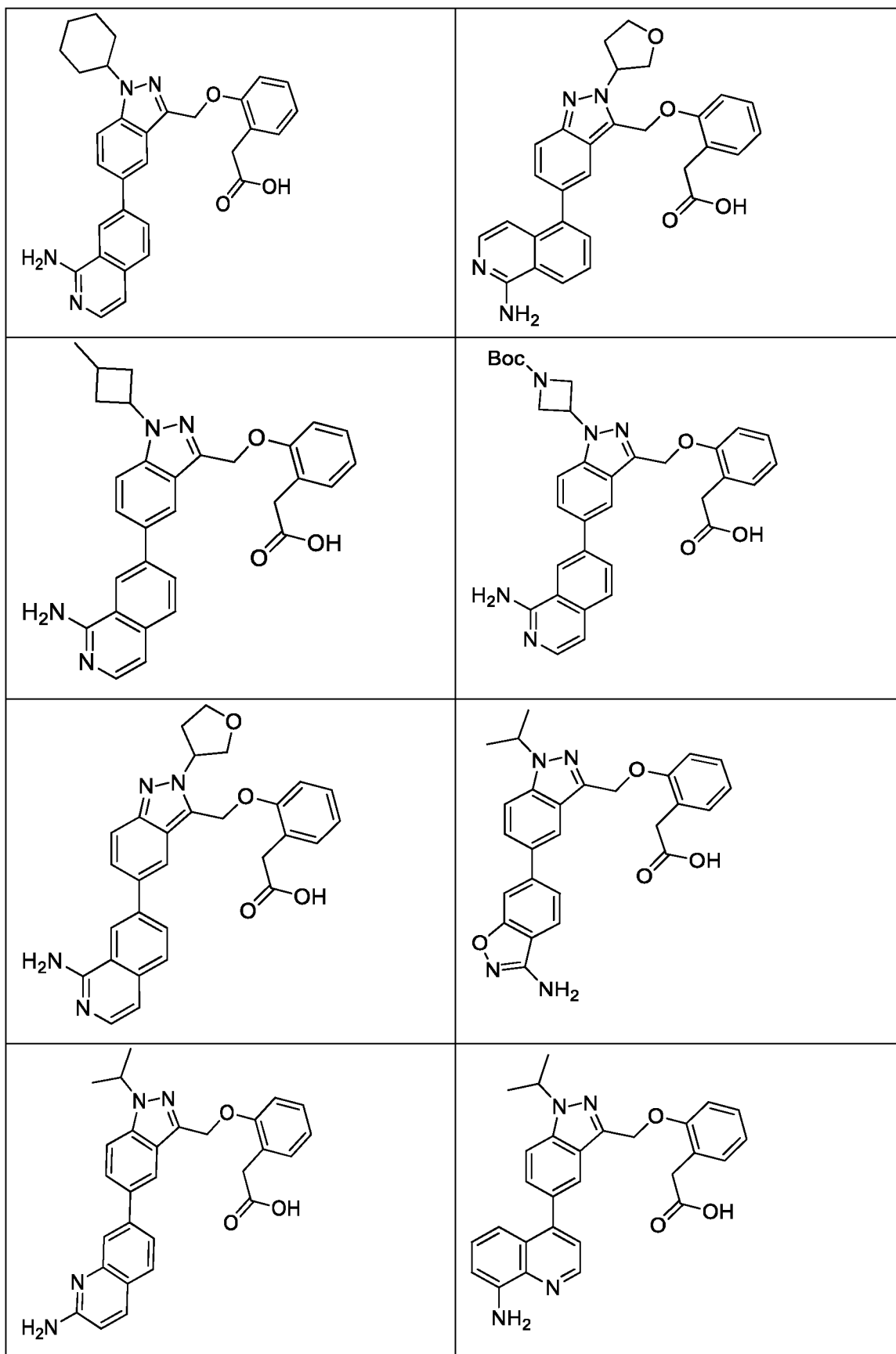
В определенных вариантах осуществления R^A независимо для каждого случая представляет собой H, циано, алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно
 10 замещенный гетероарил или $-NH((\text{циклоалкил})\text{алкил})$. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой H.

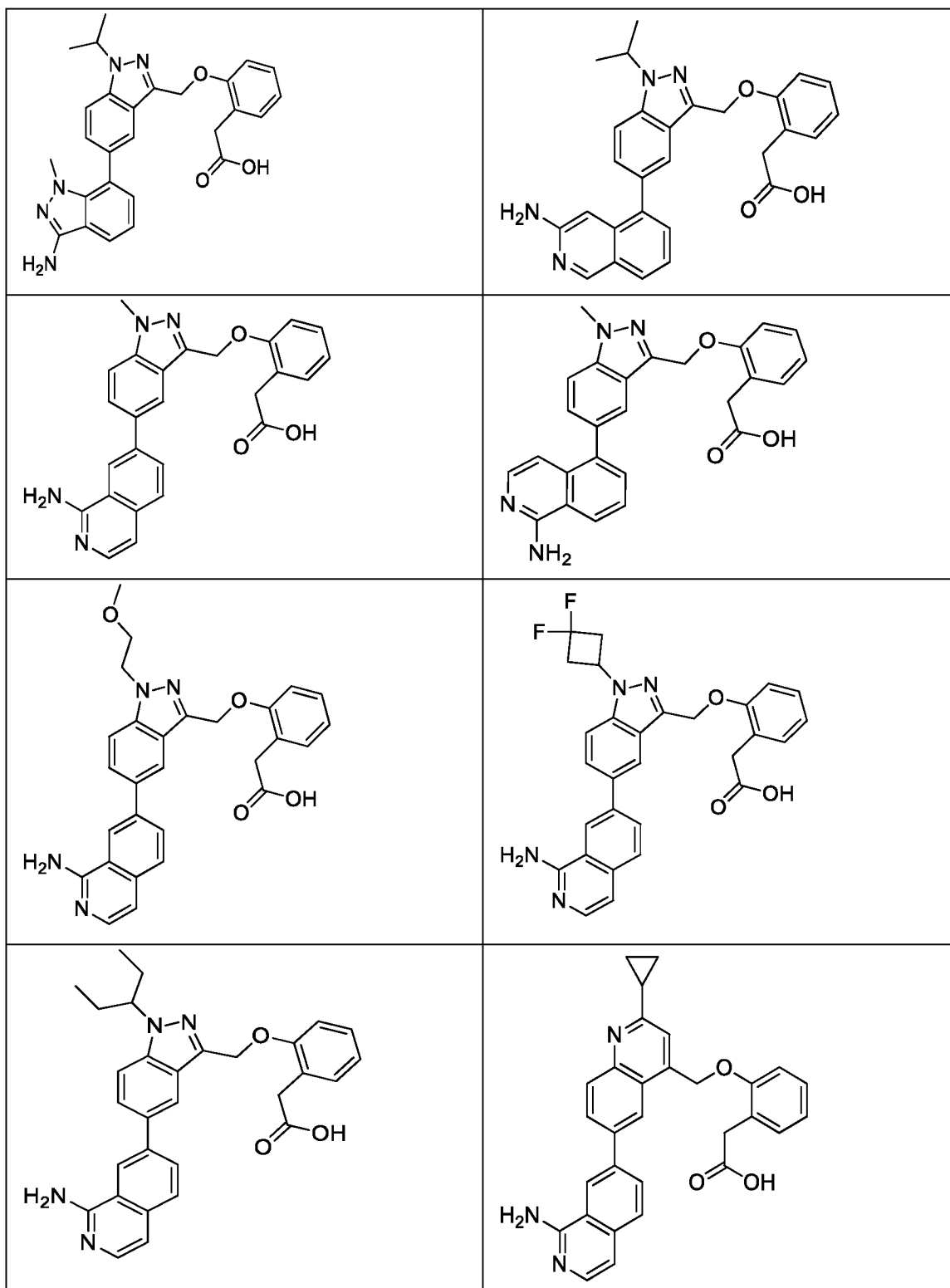
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) выбрано из следующей таблицы соединений и их фармацевтически приемлемых солей:

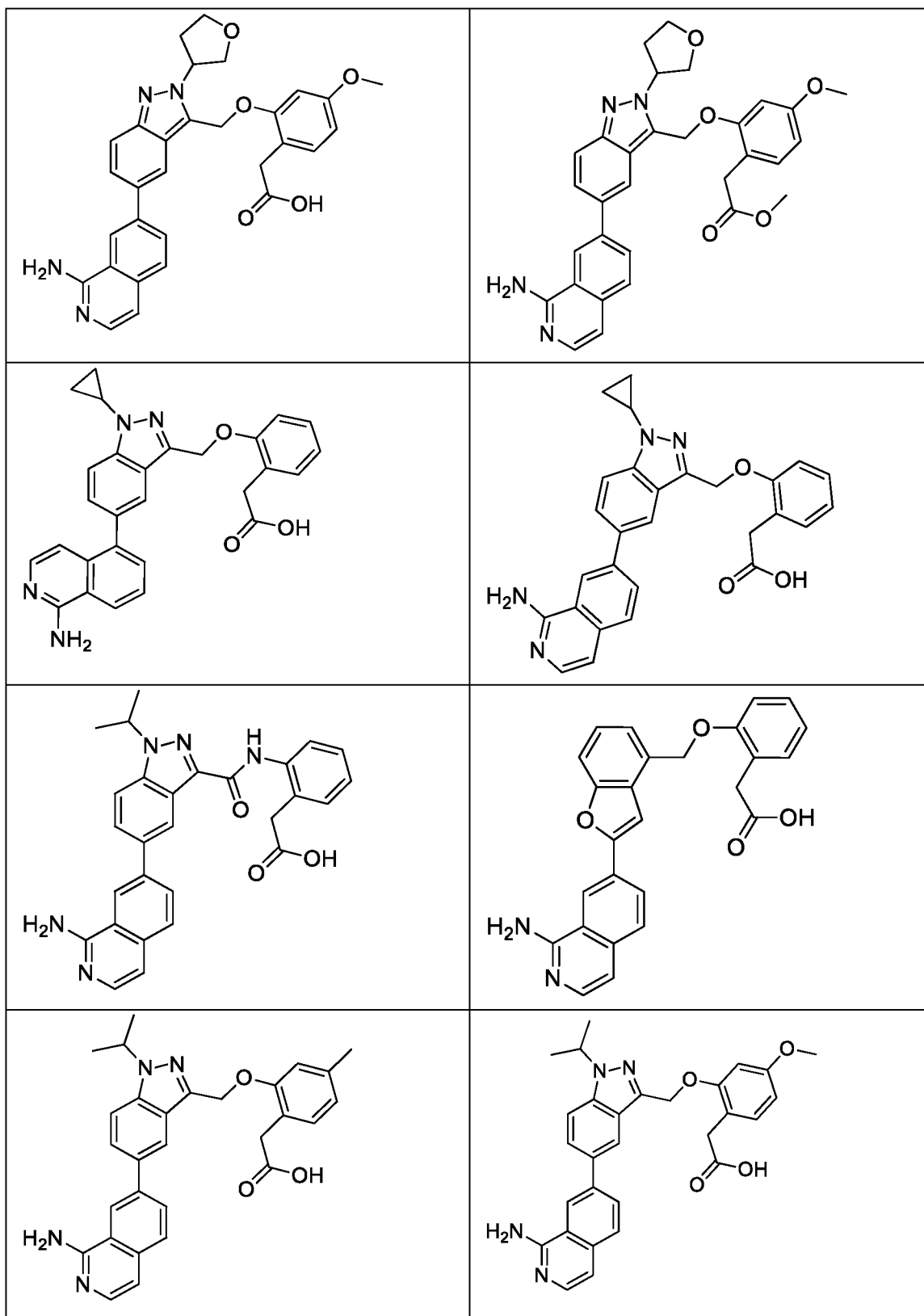


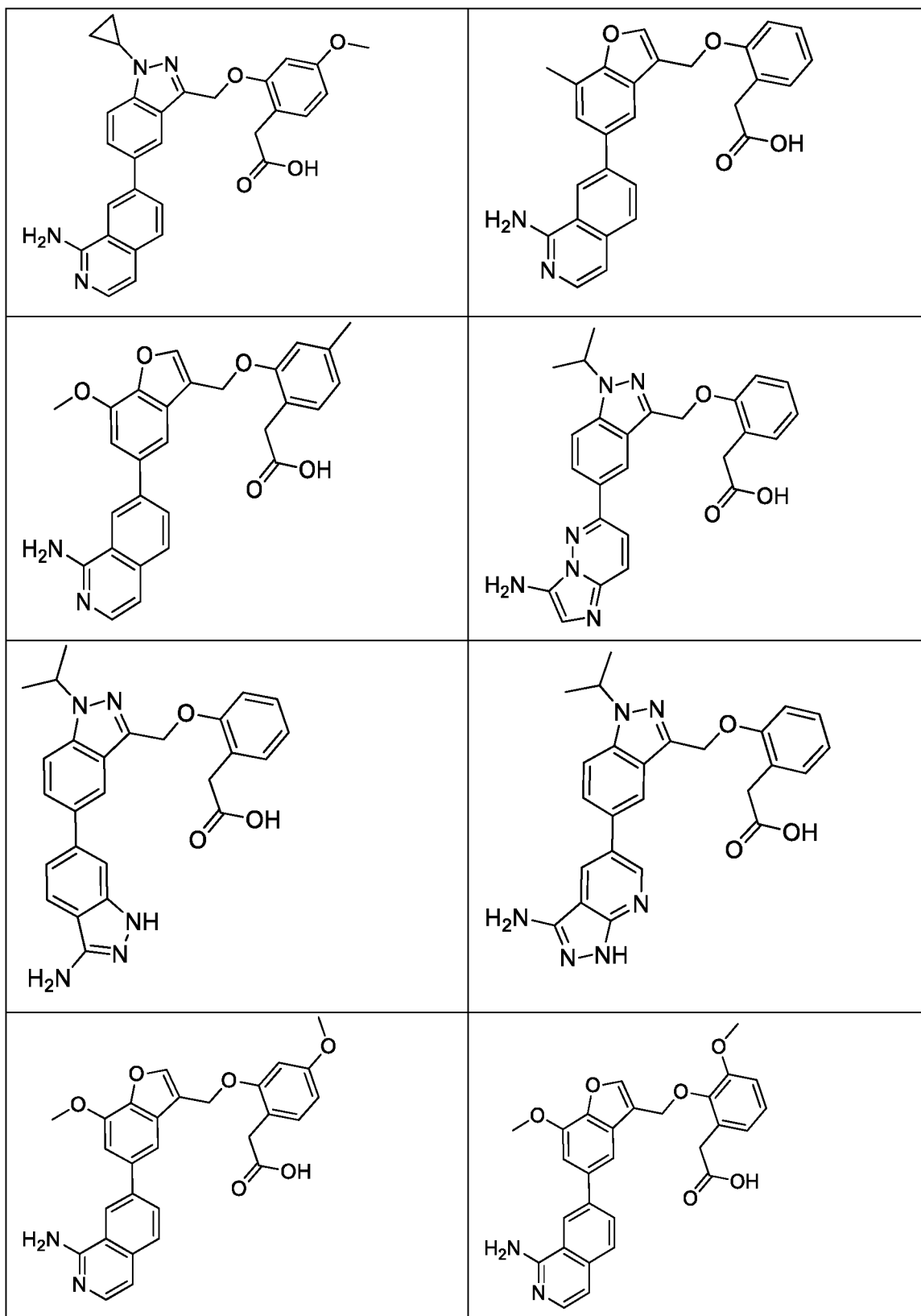


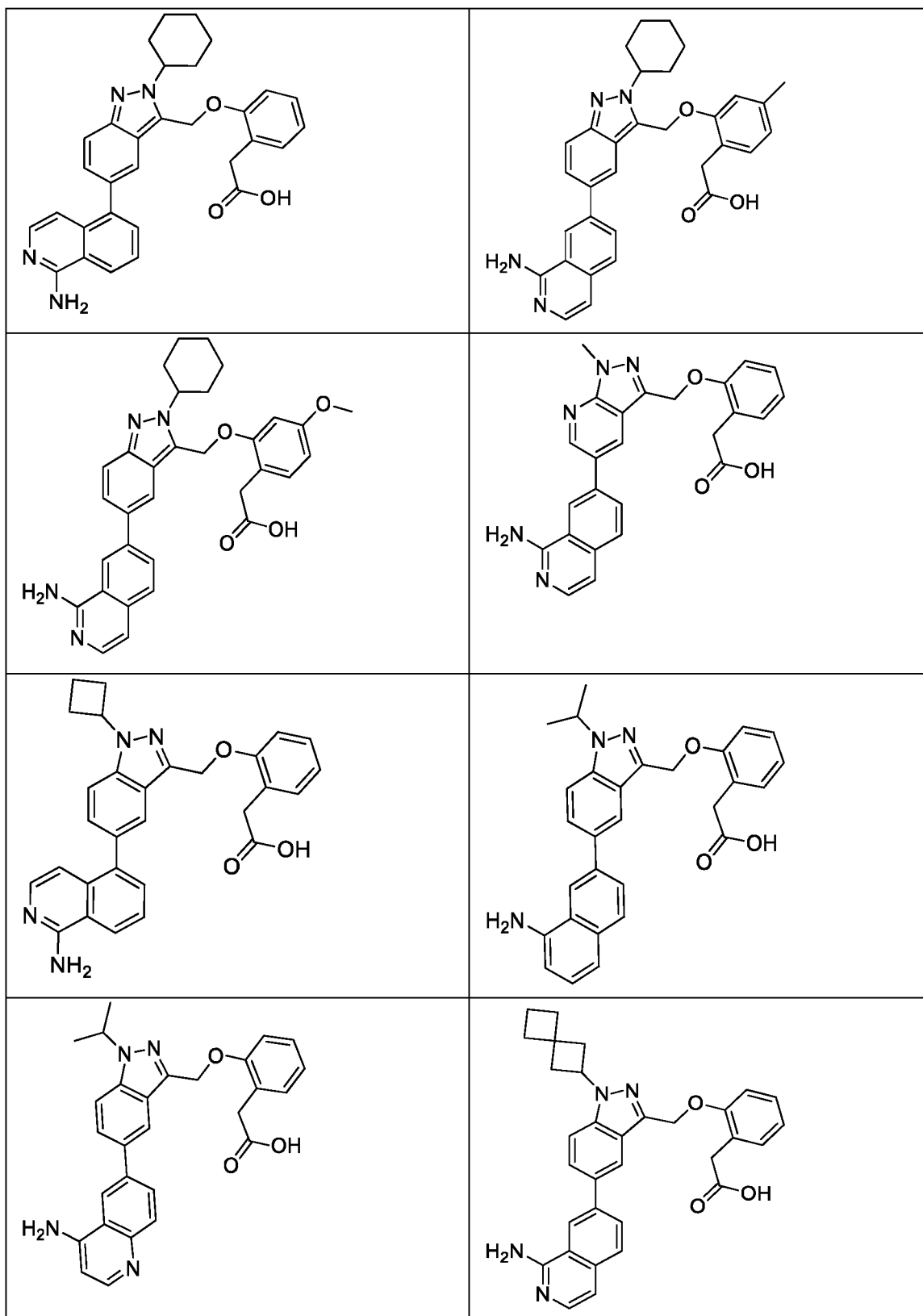


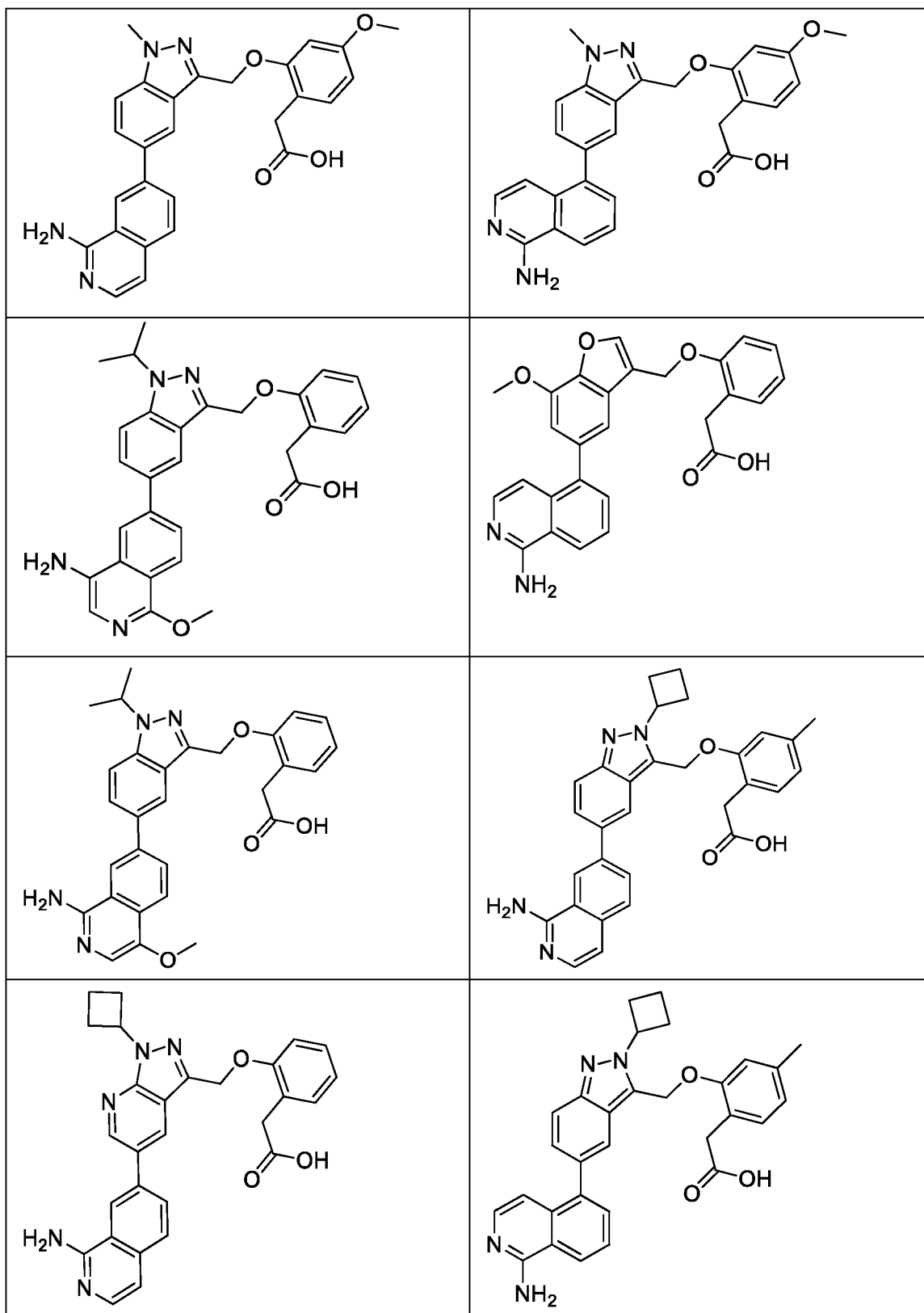


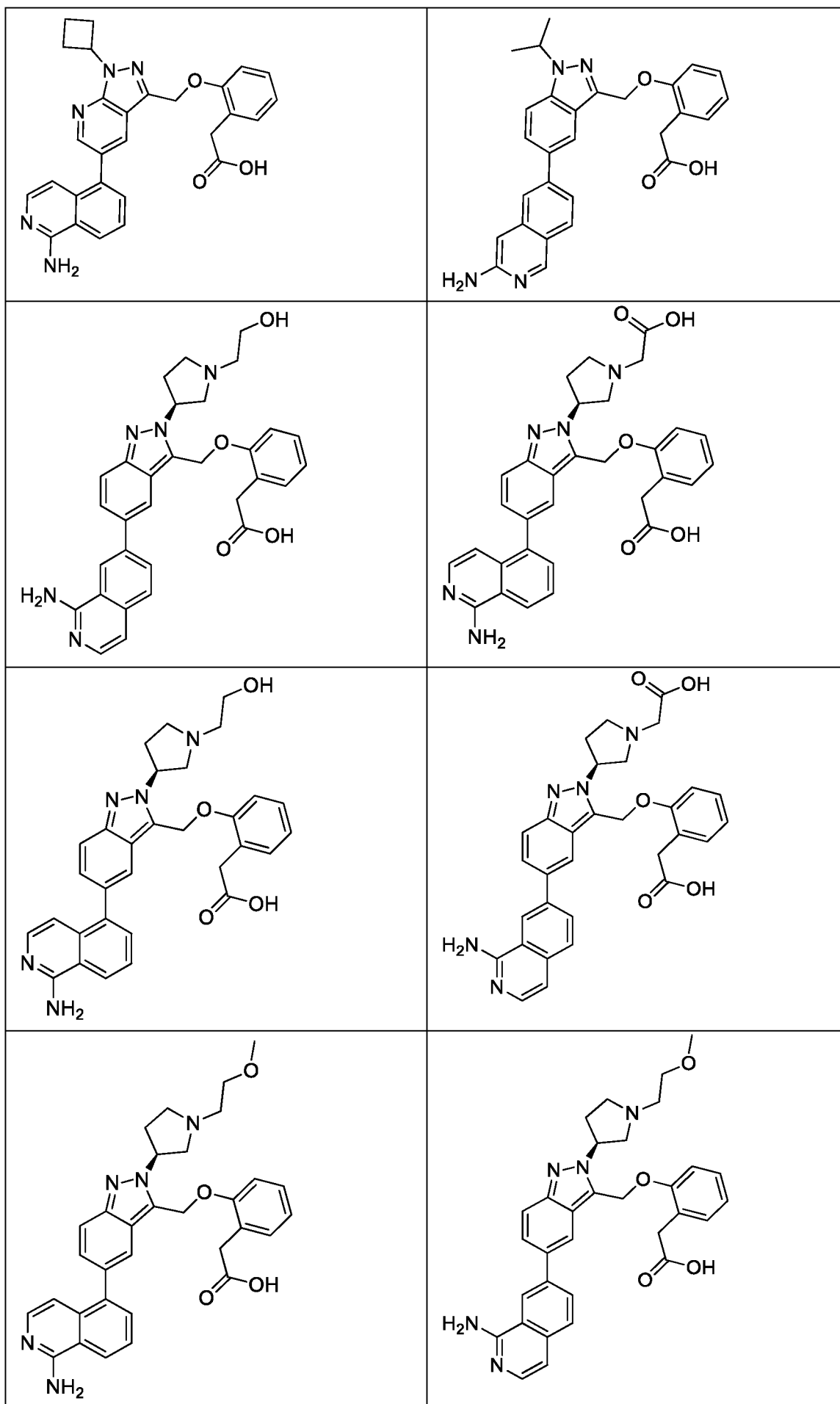


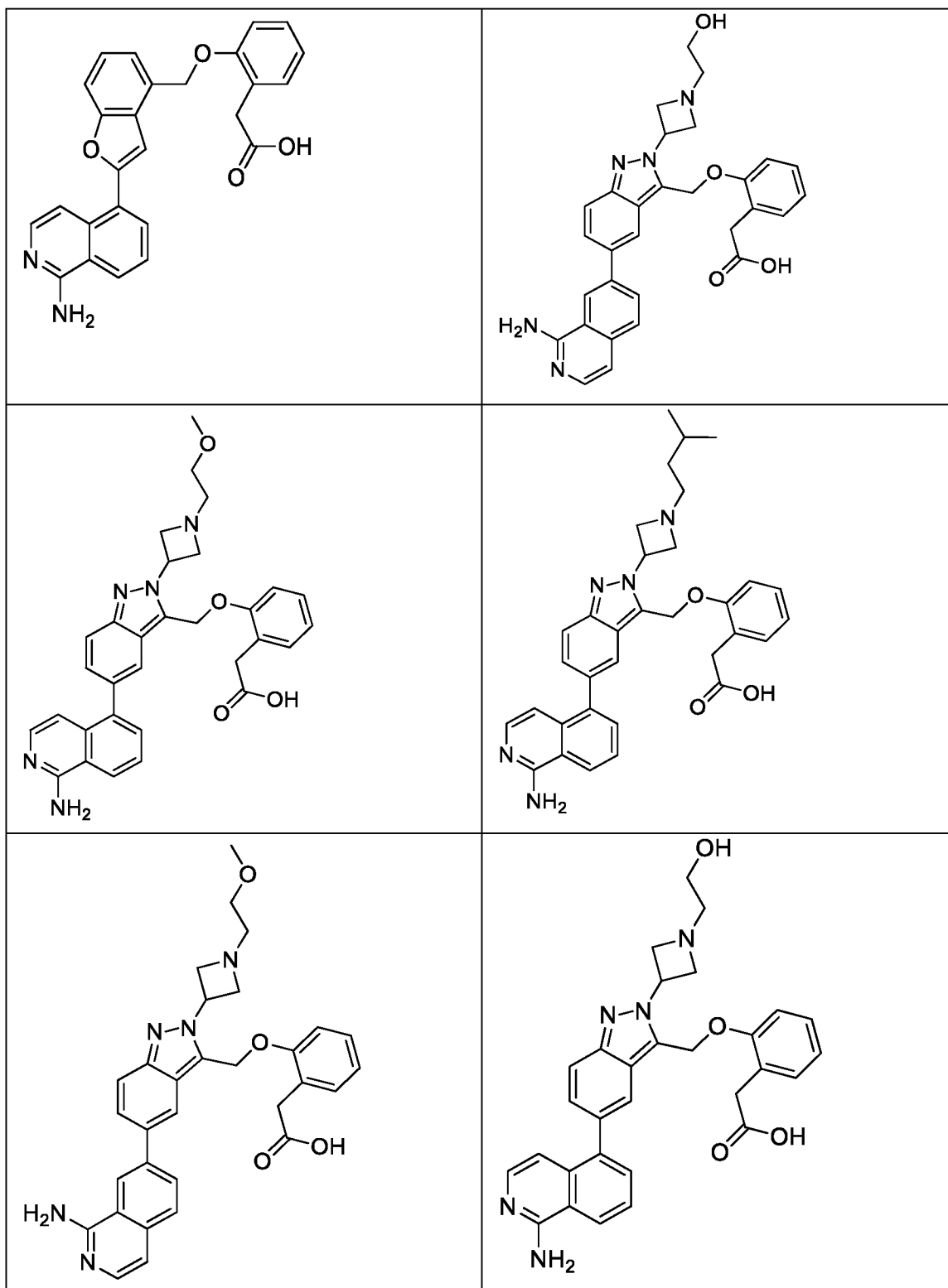


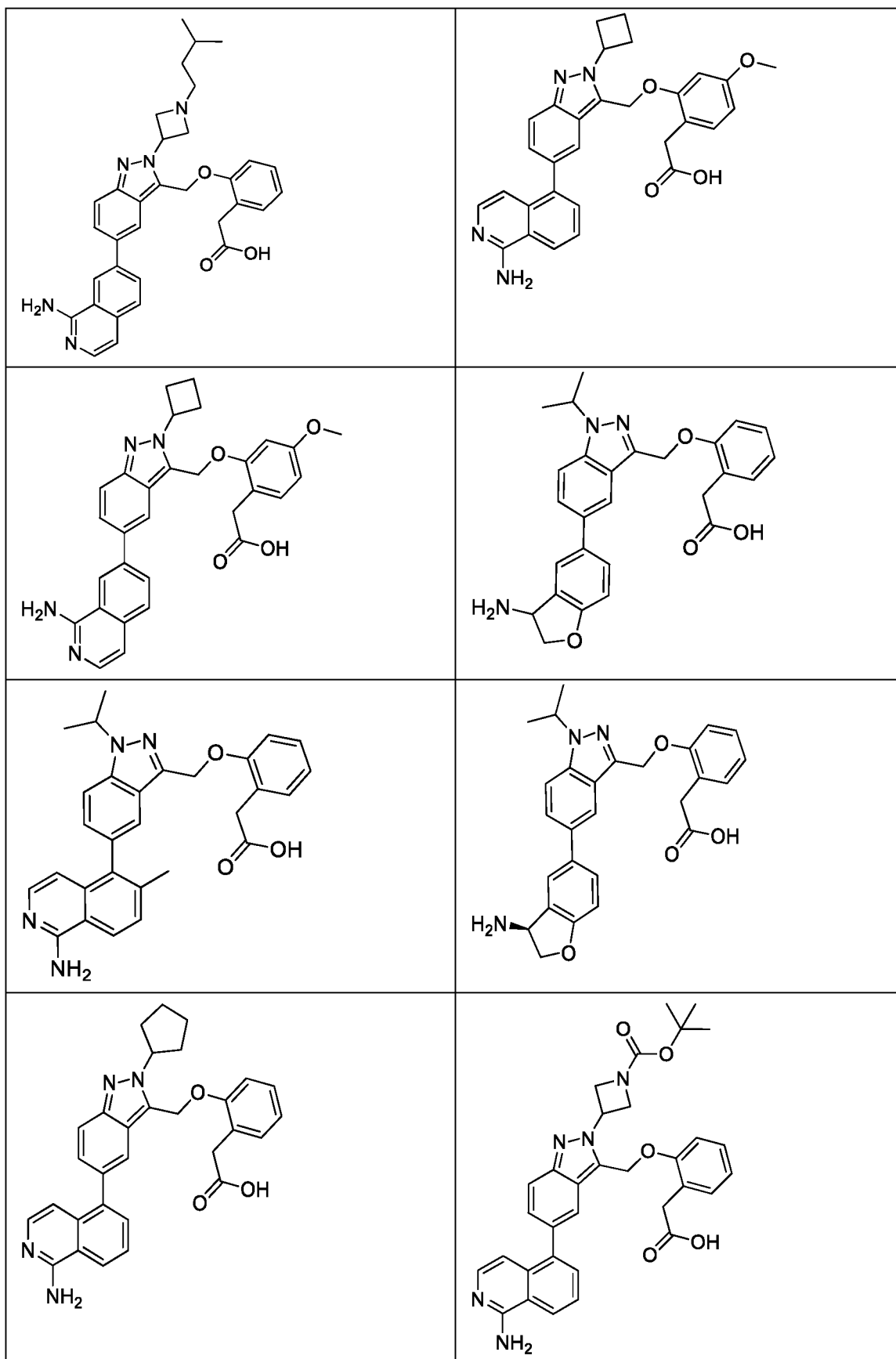


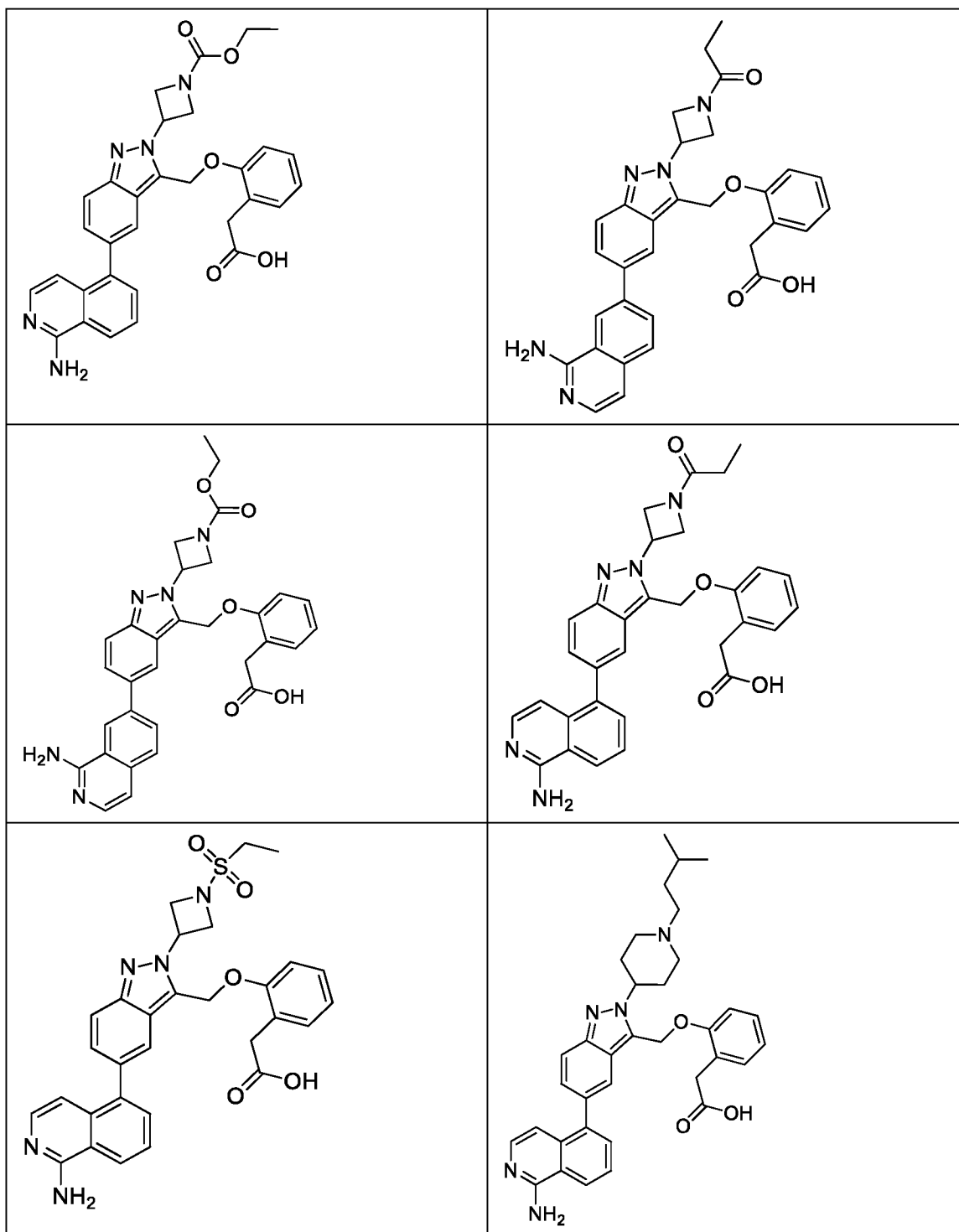


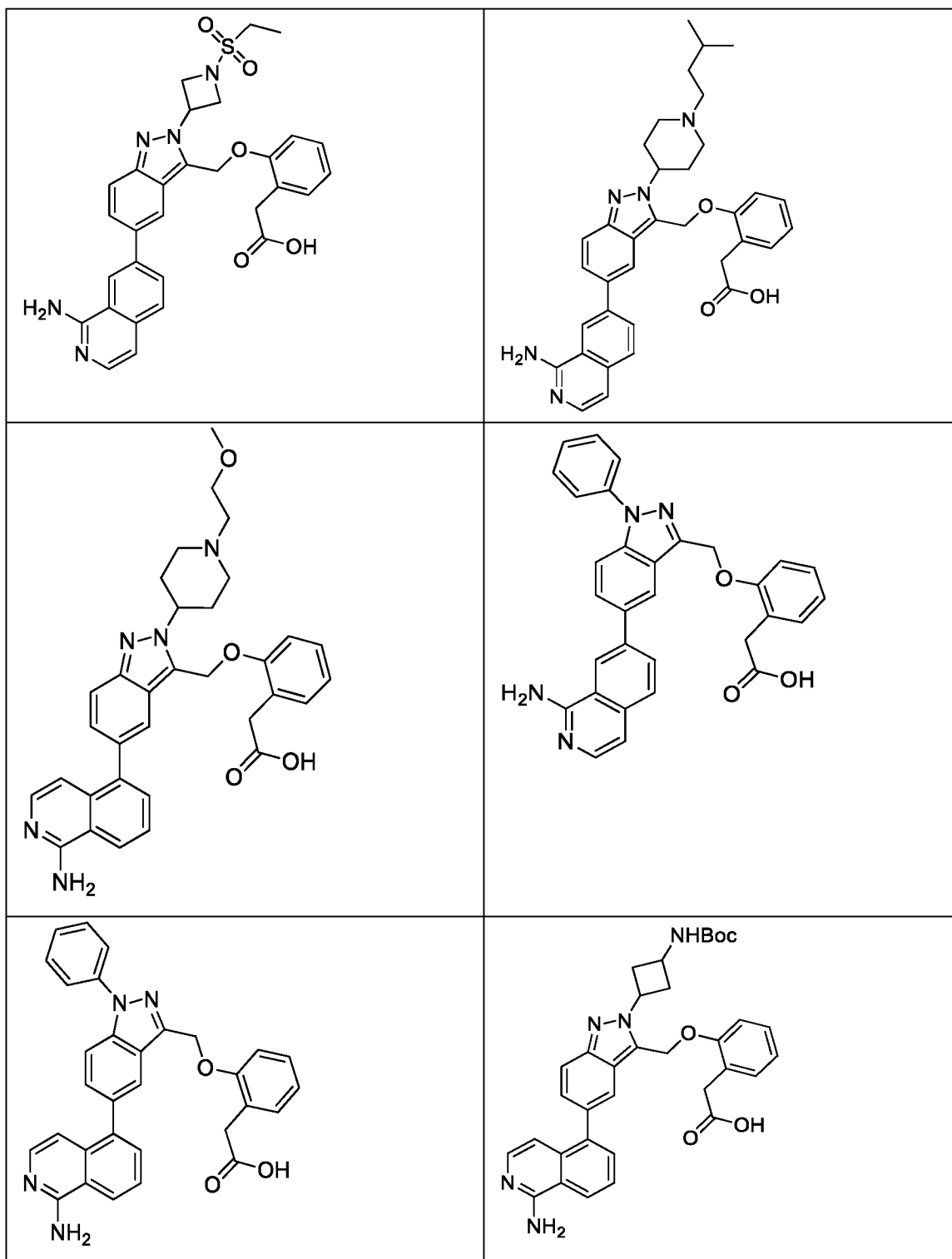


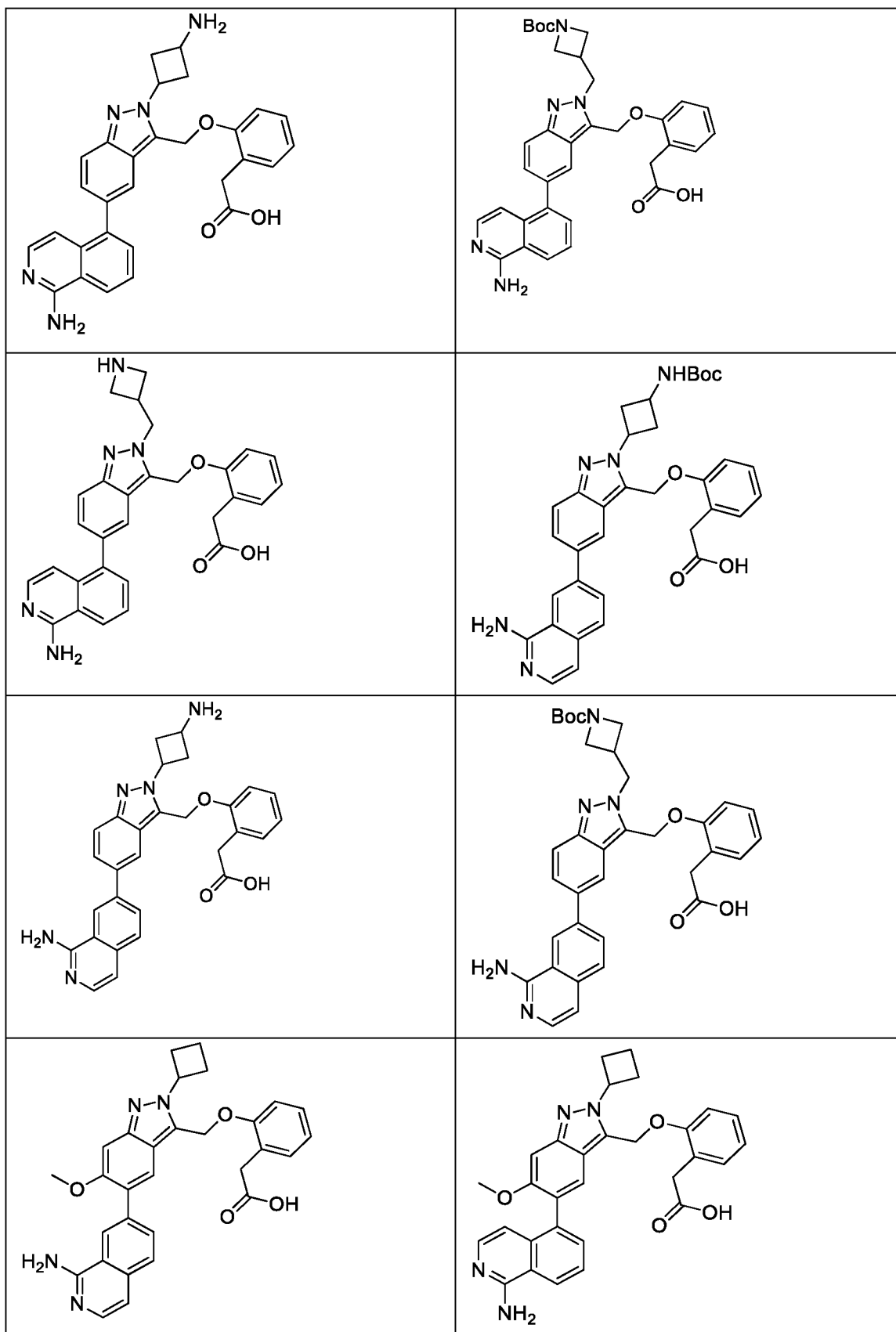


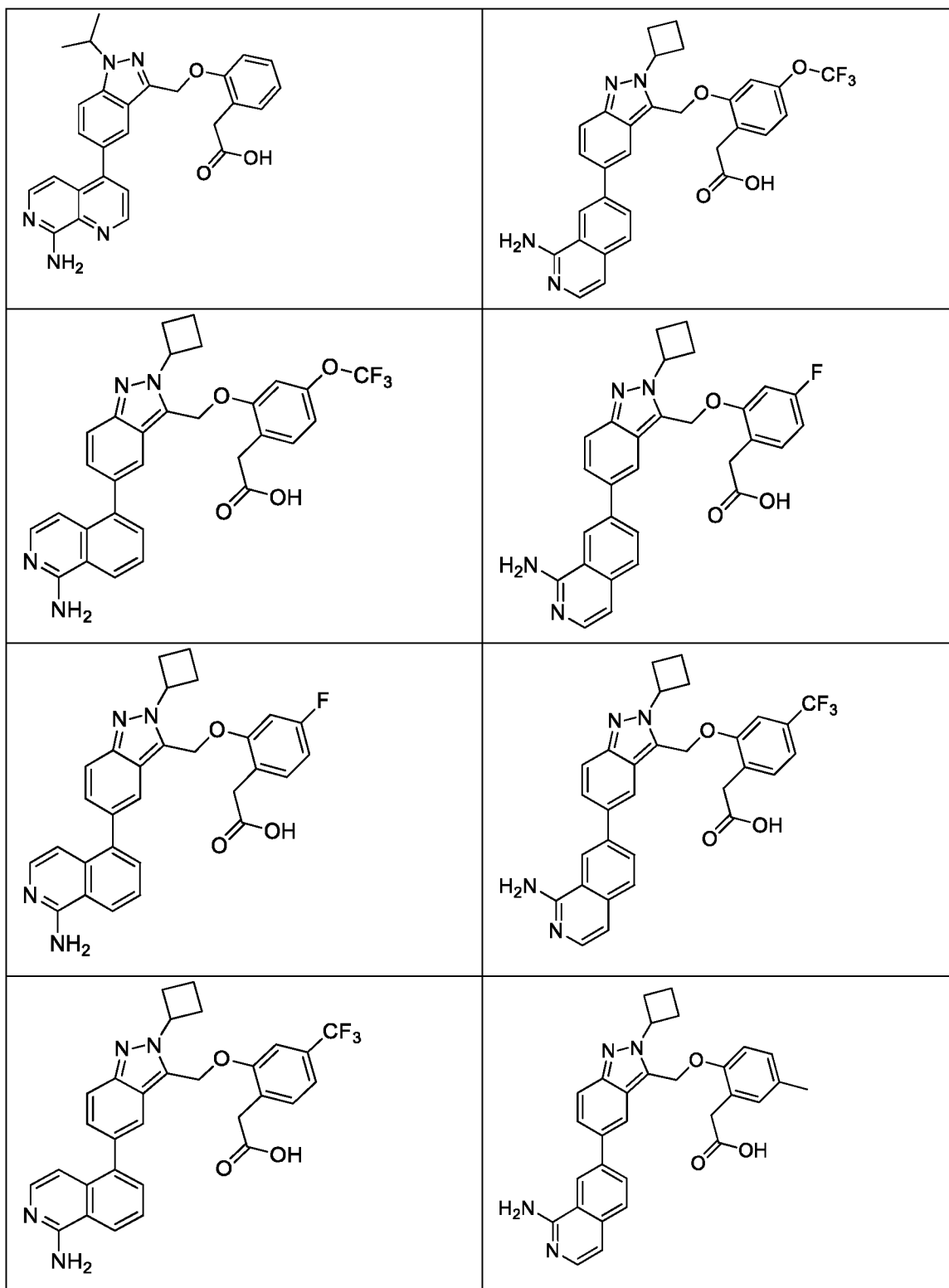


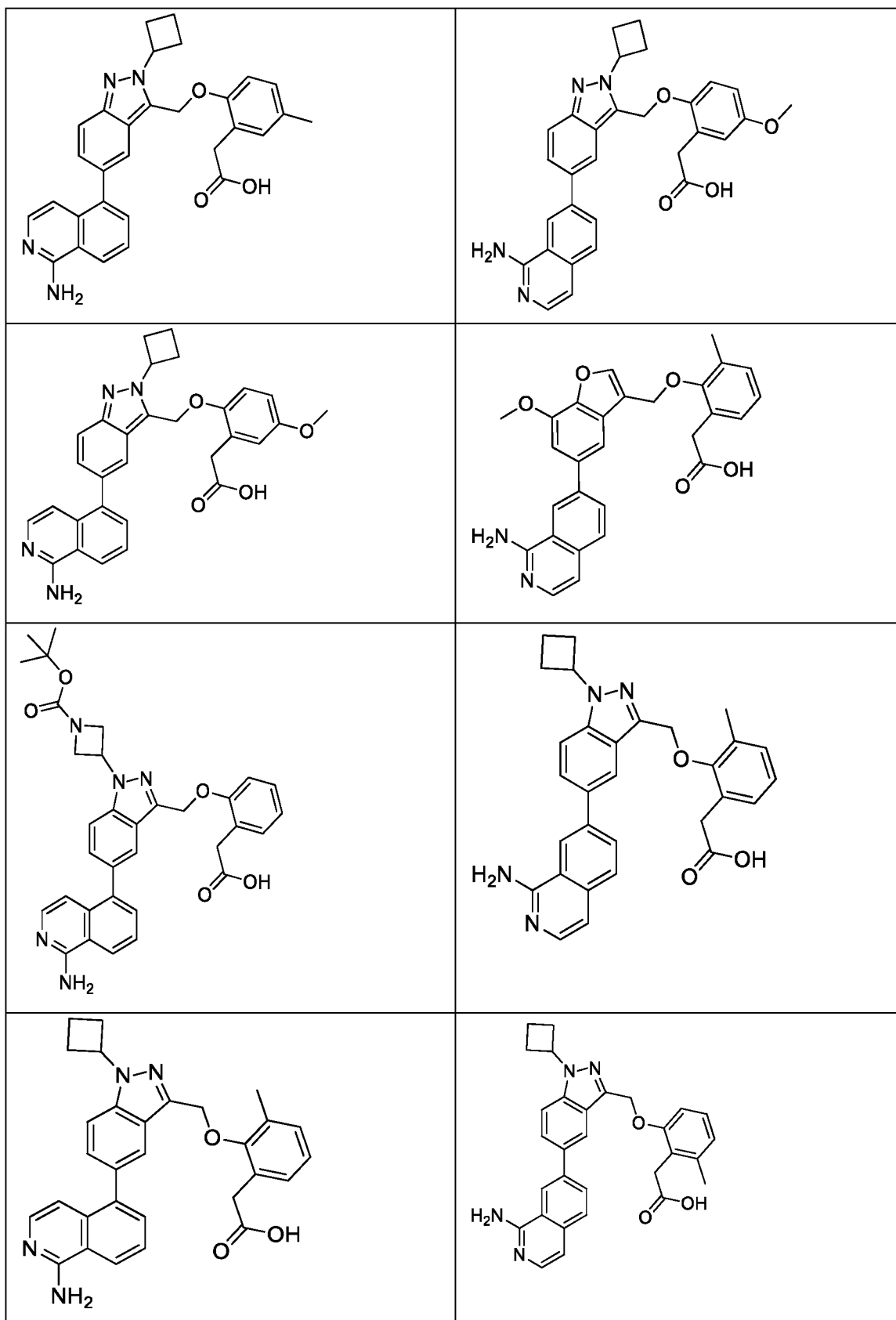


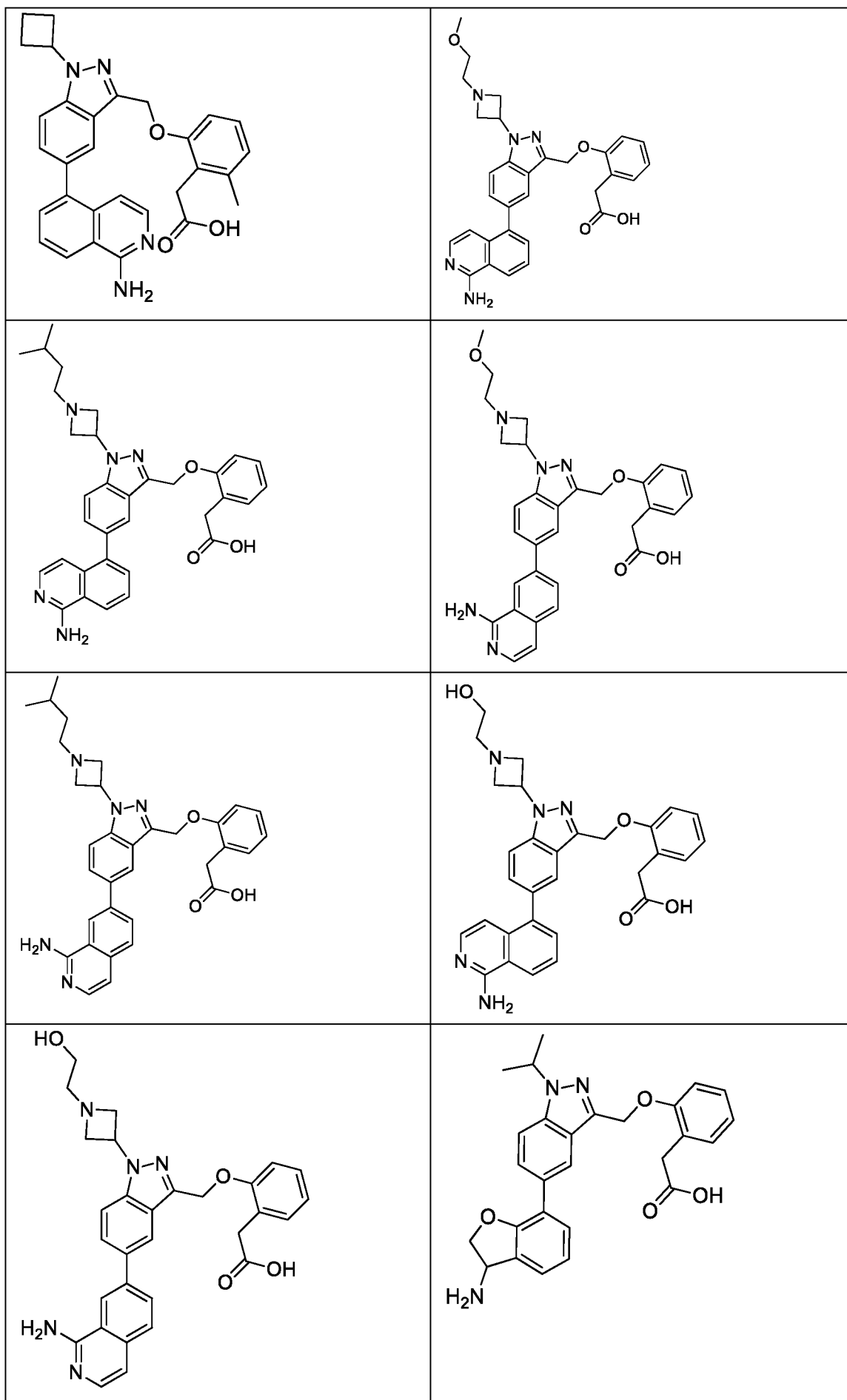


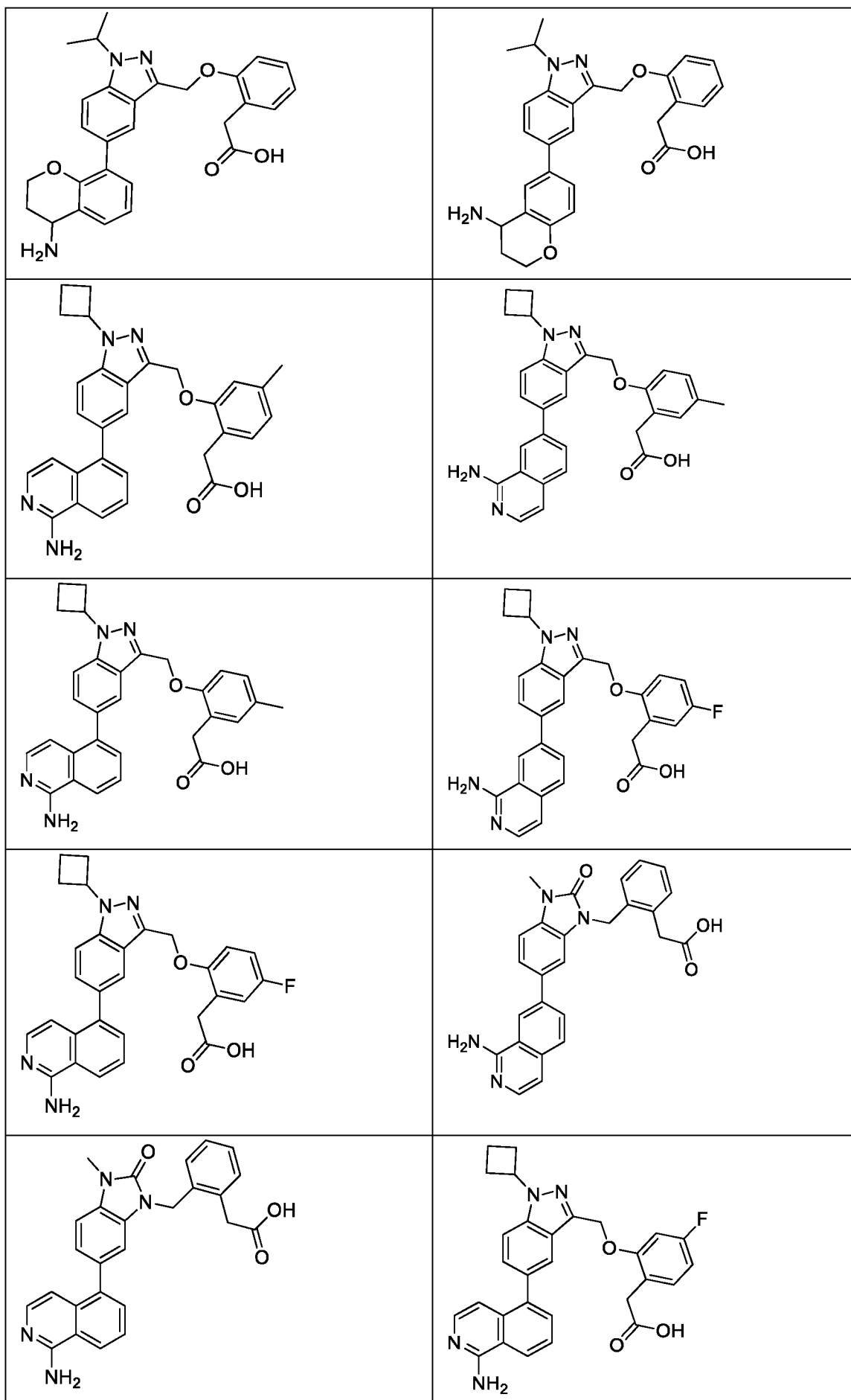


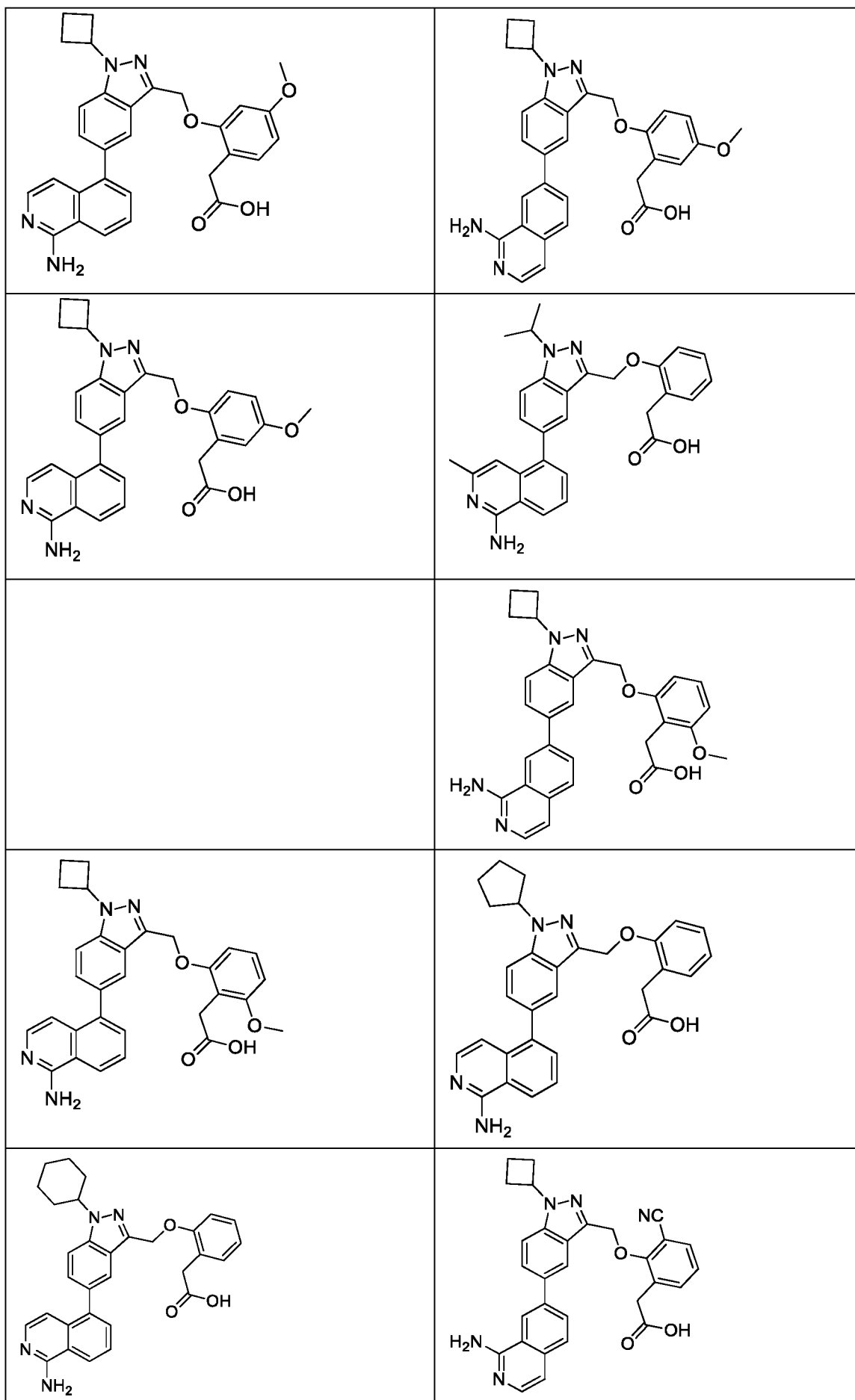


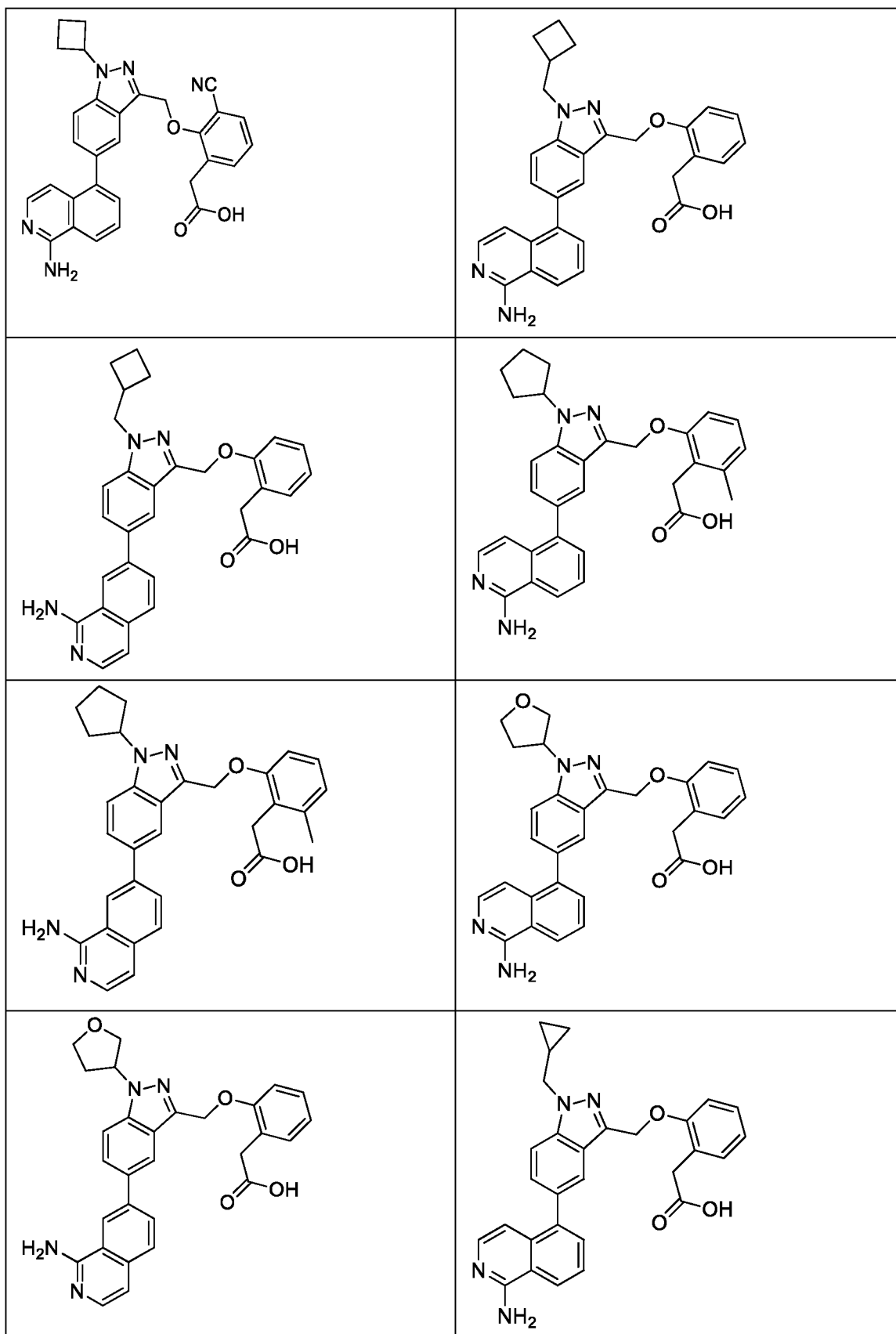


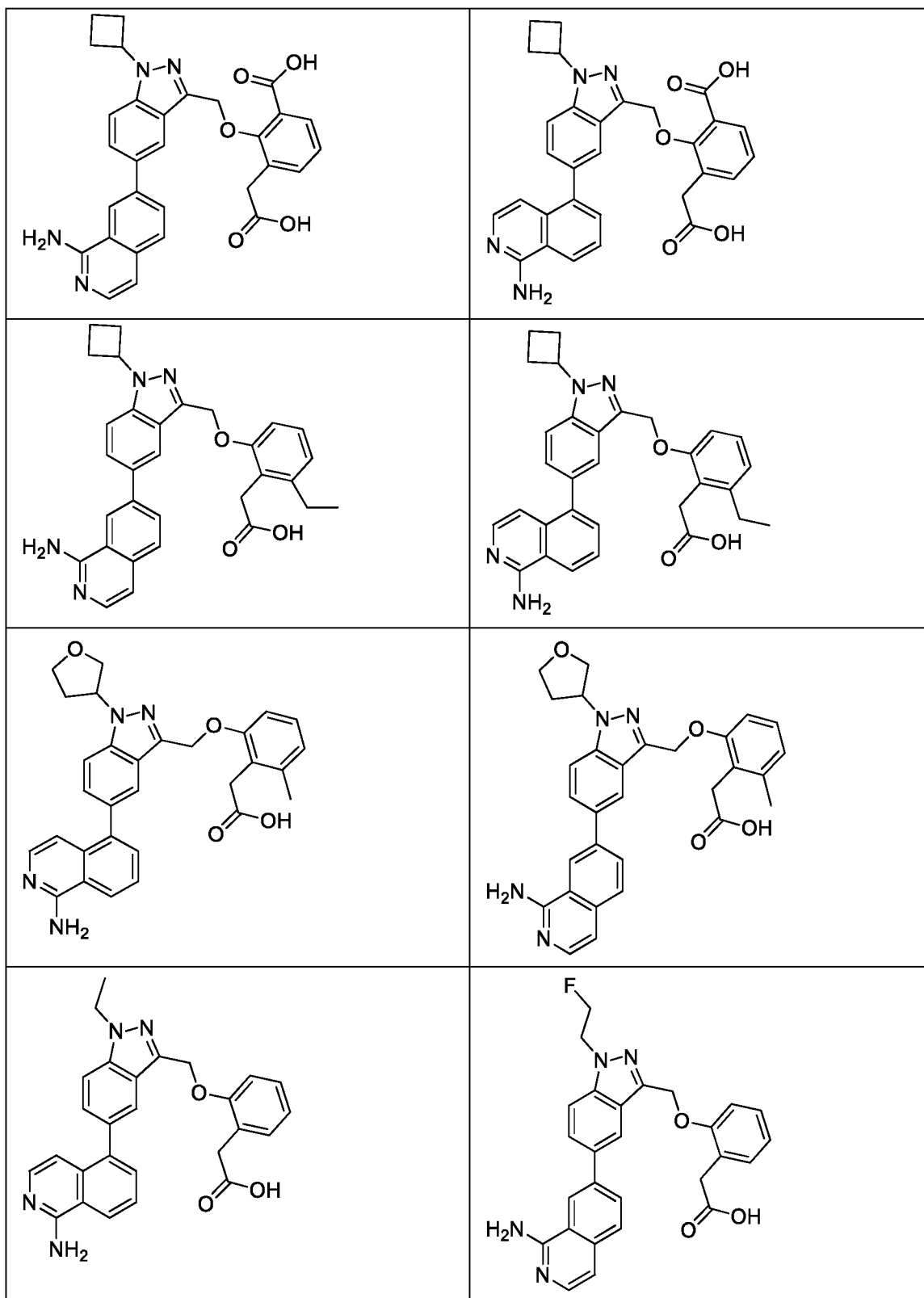


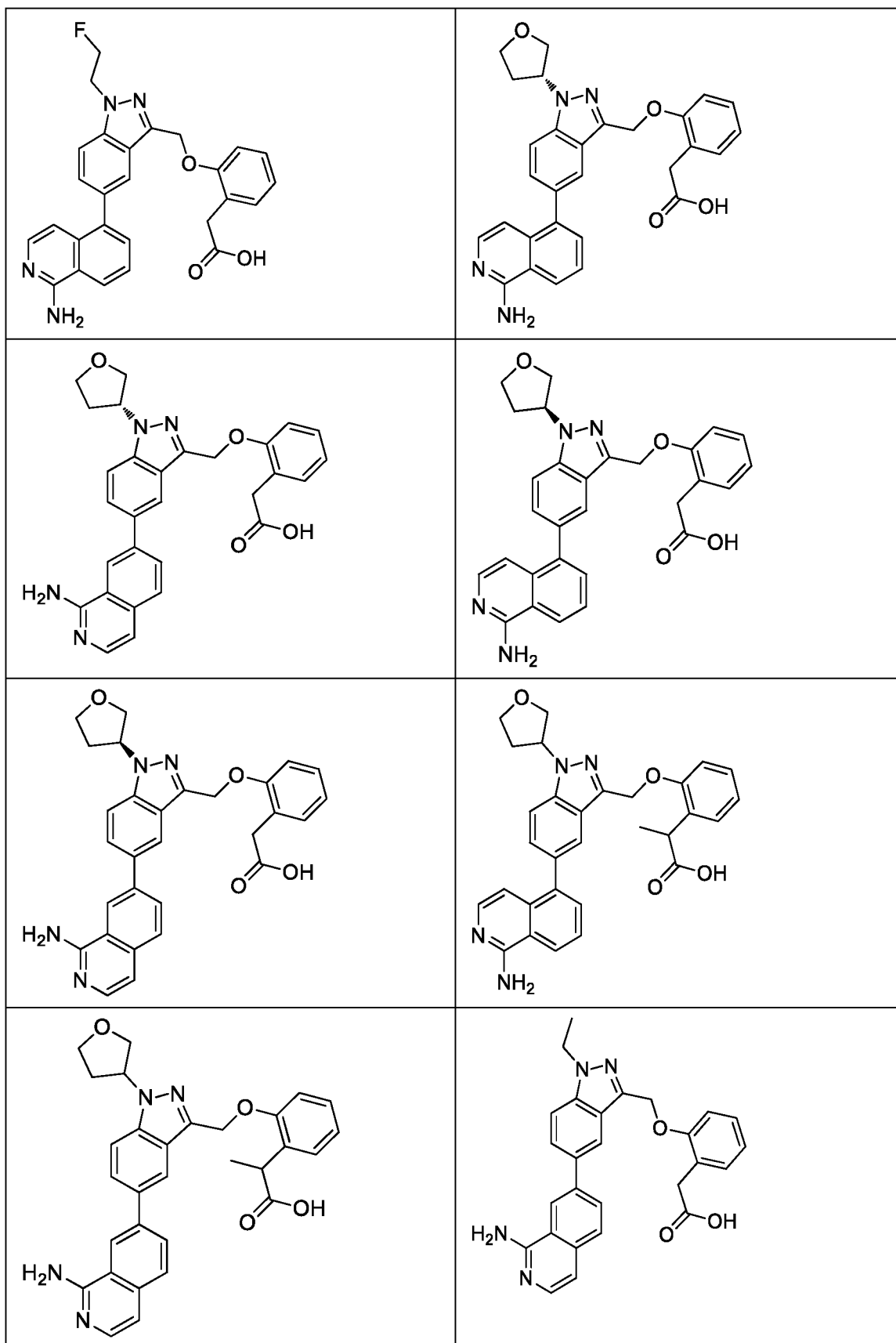


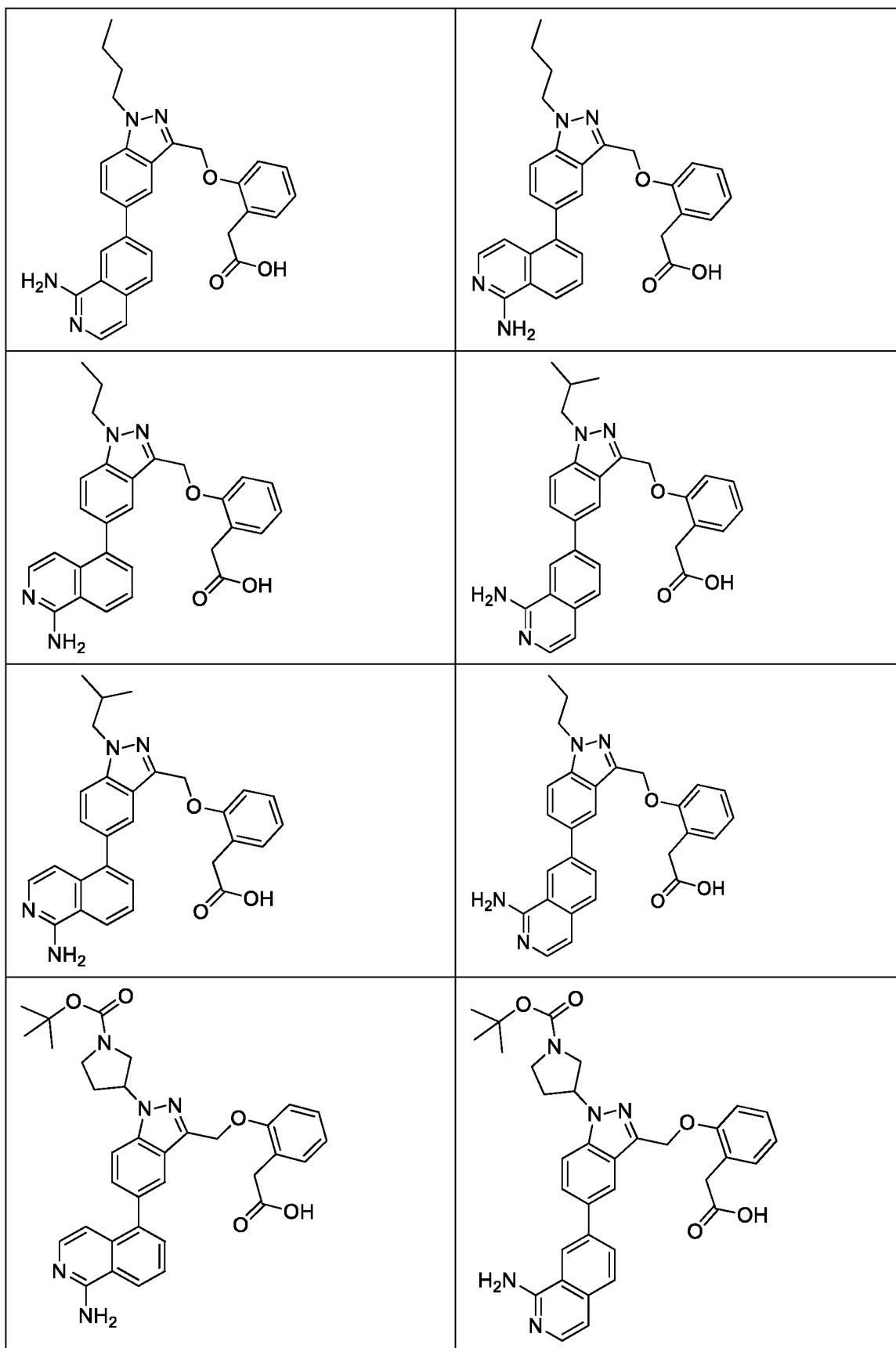


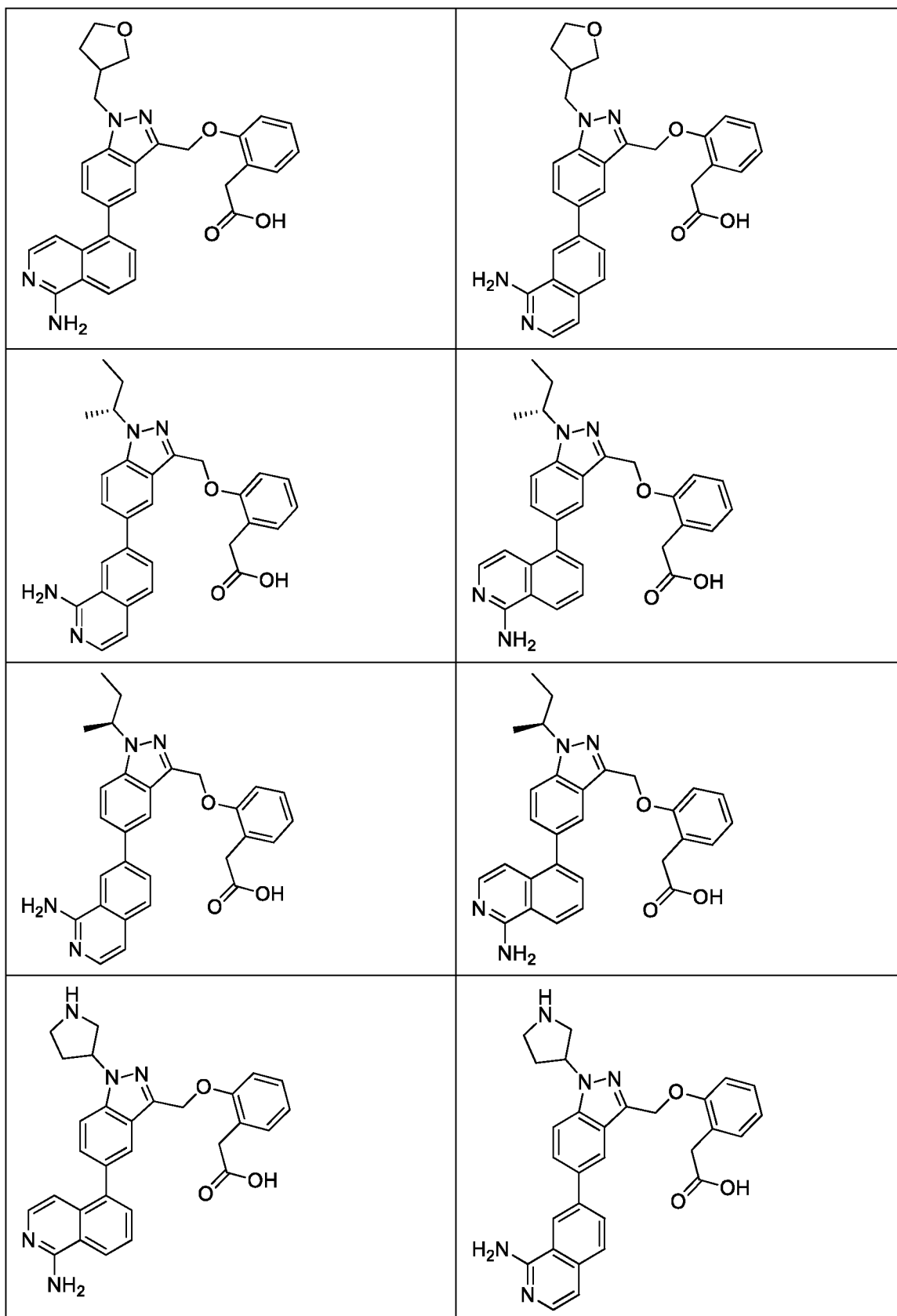


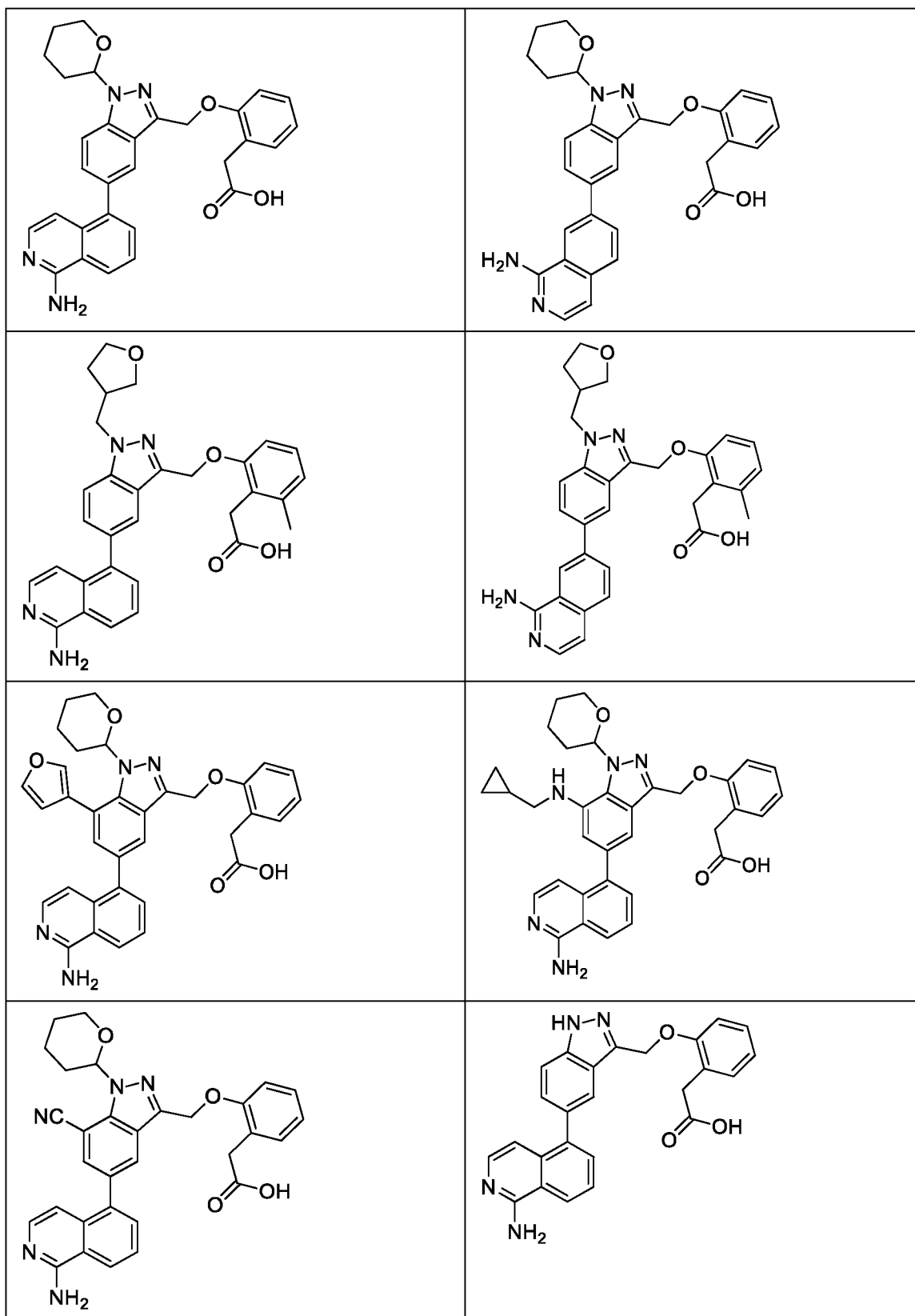


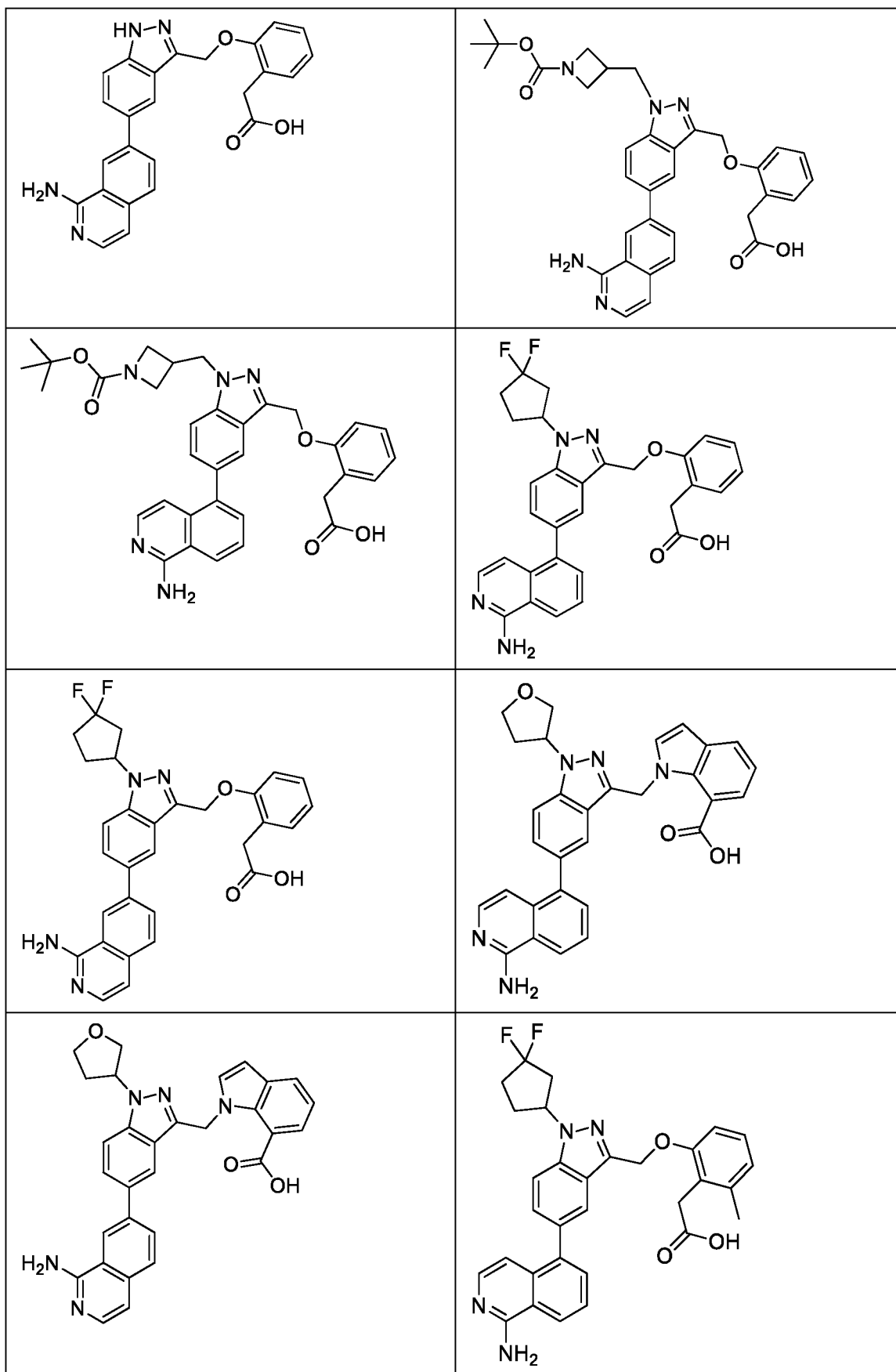


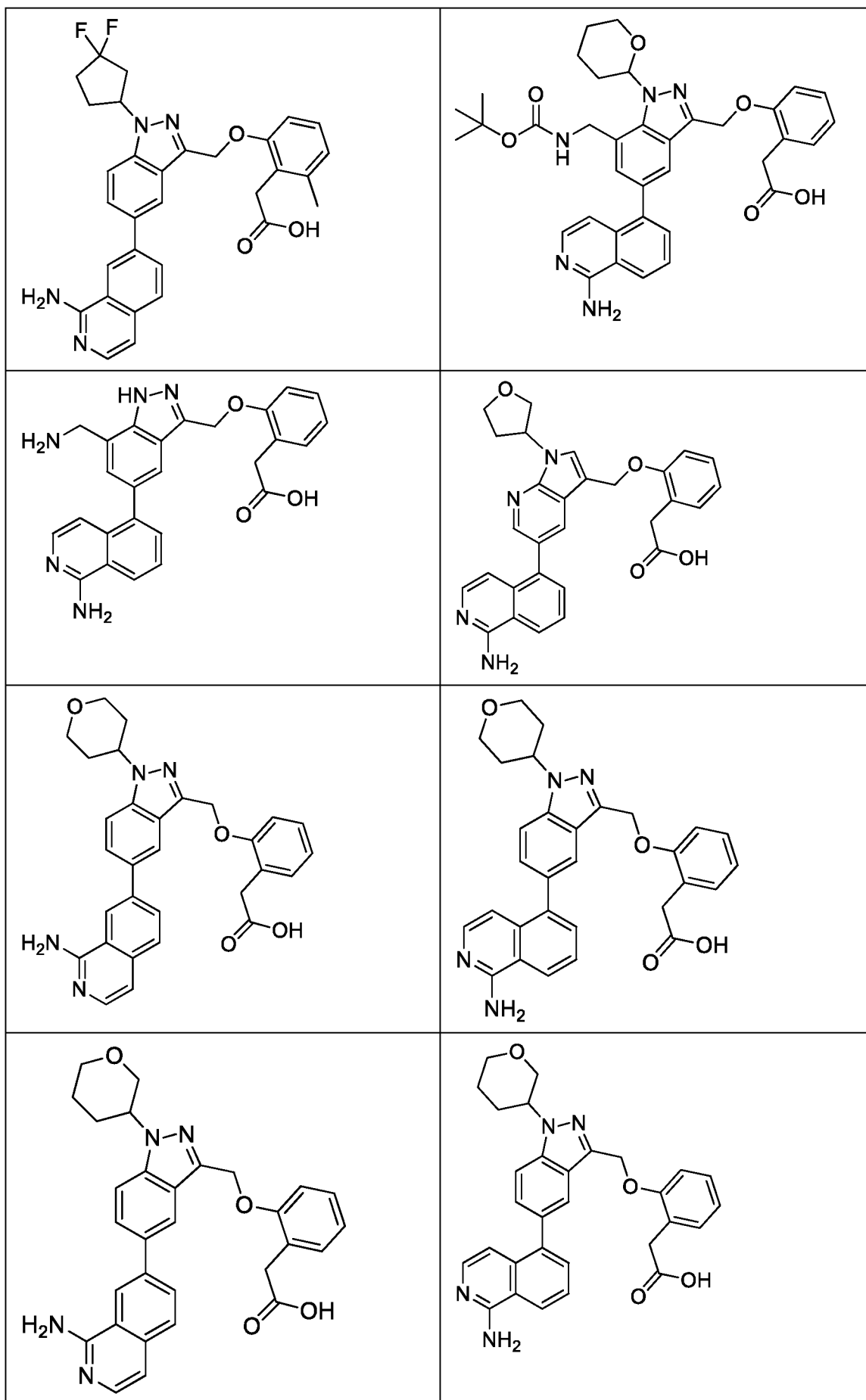


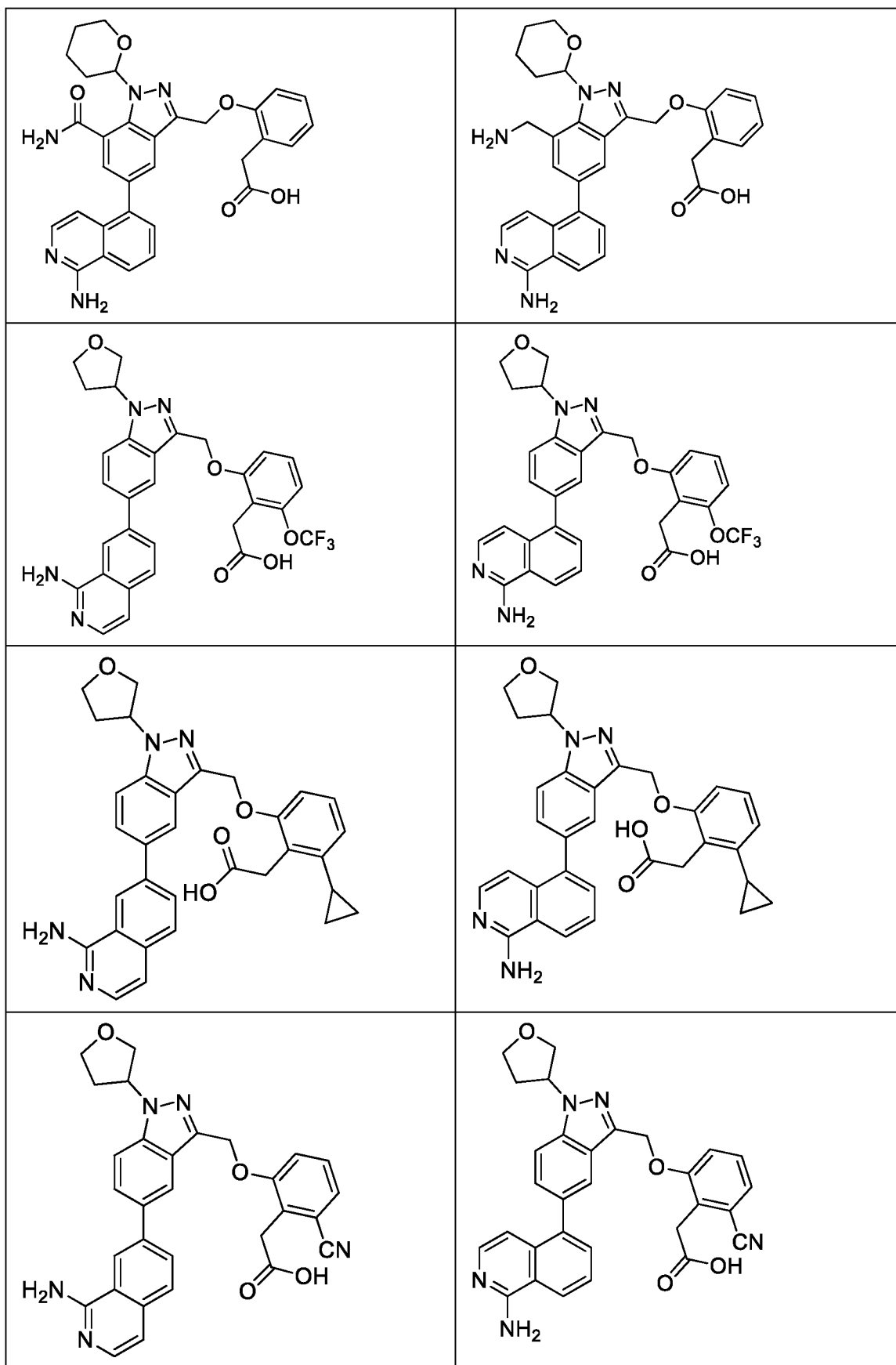


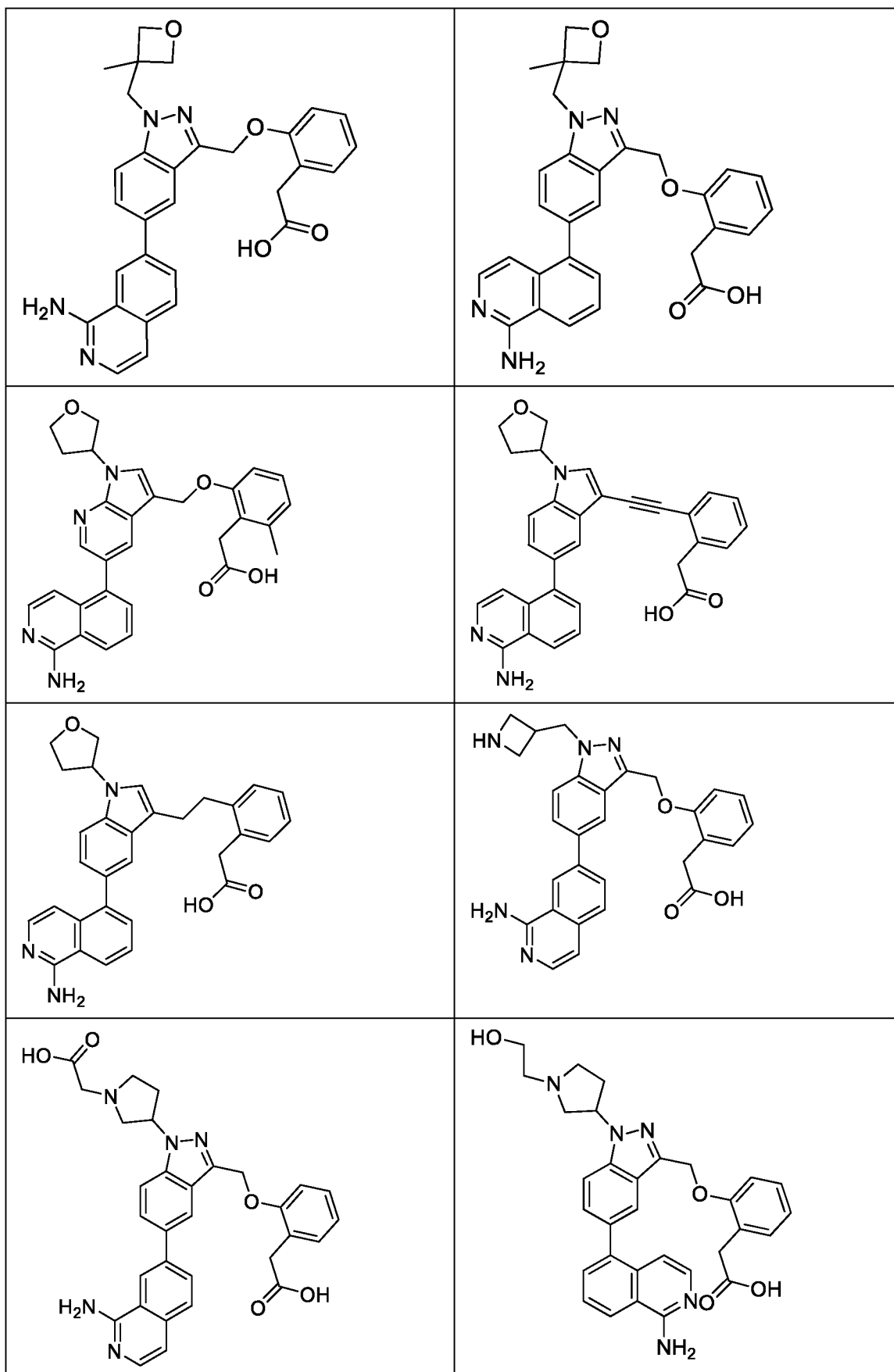


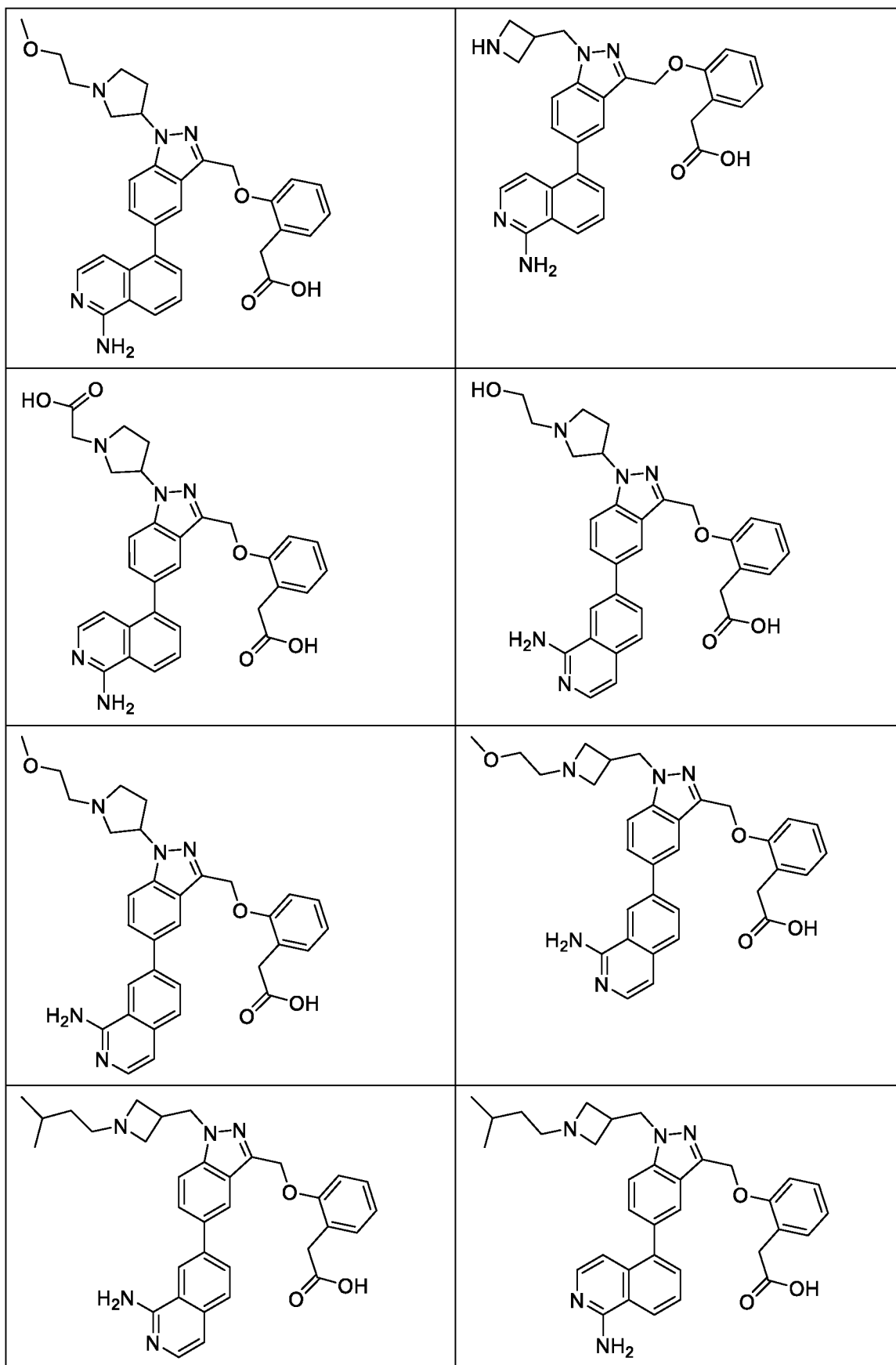


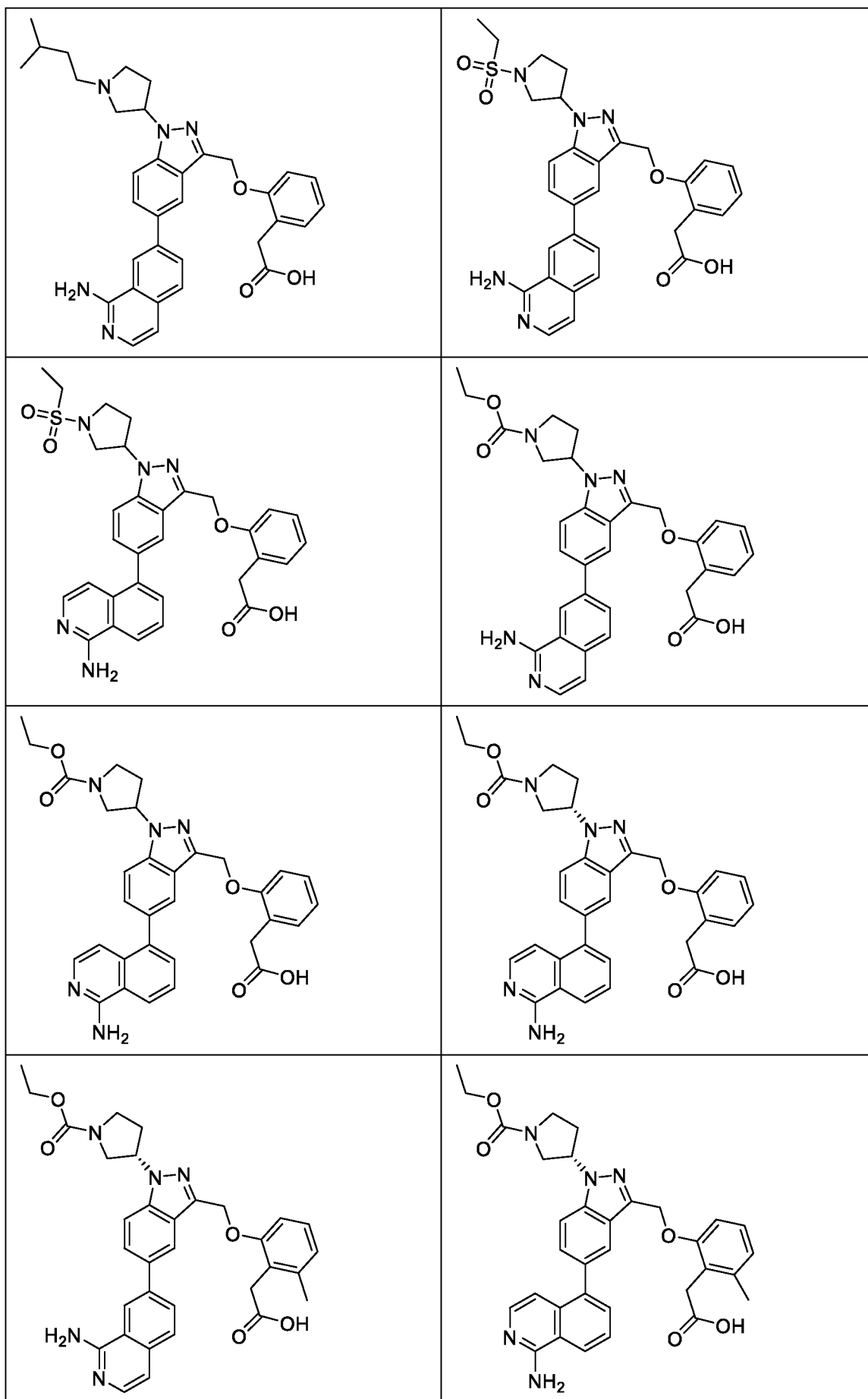


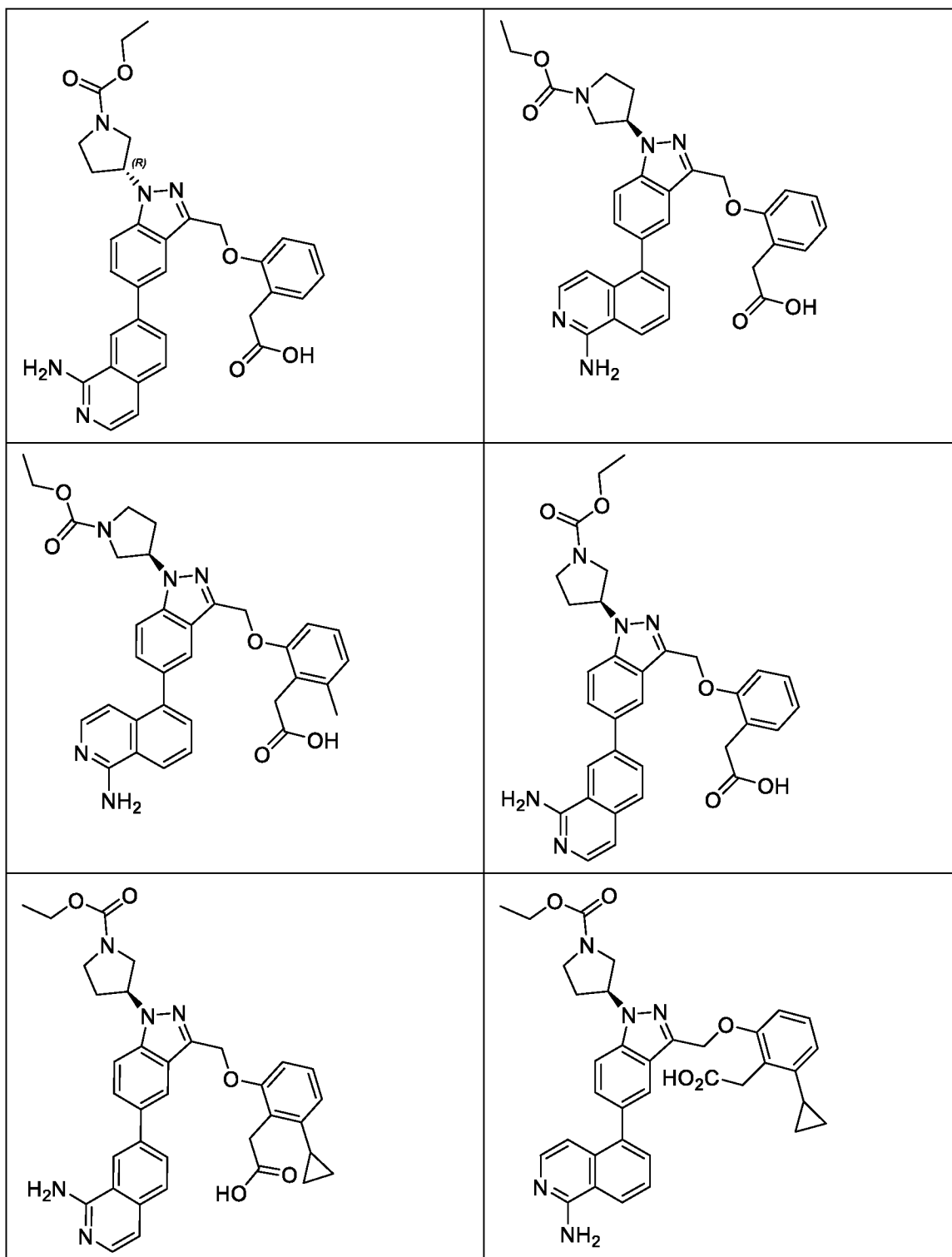


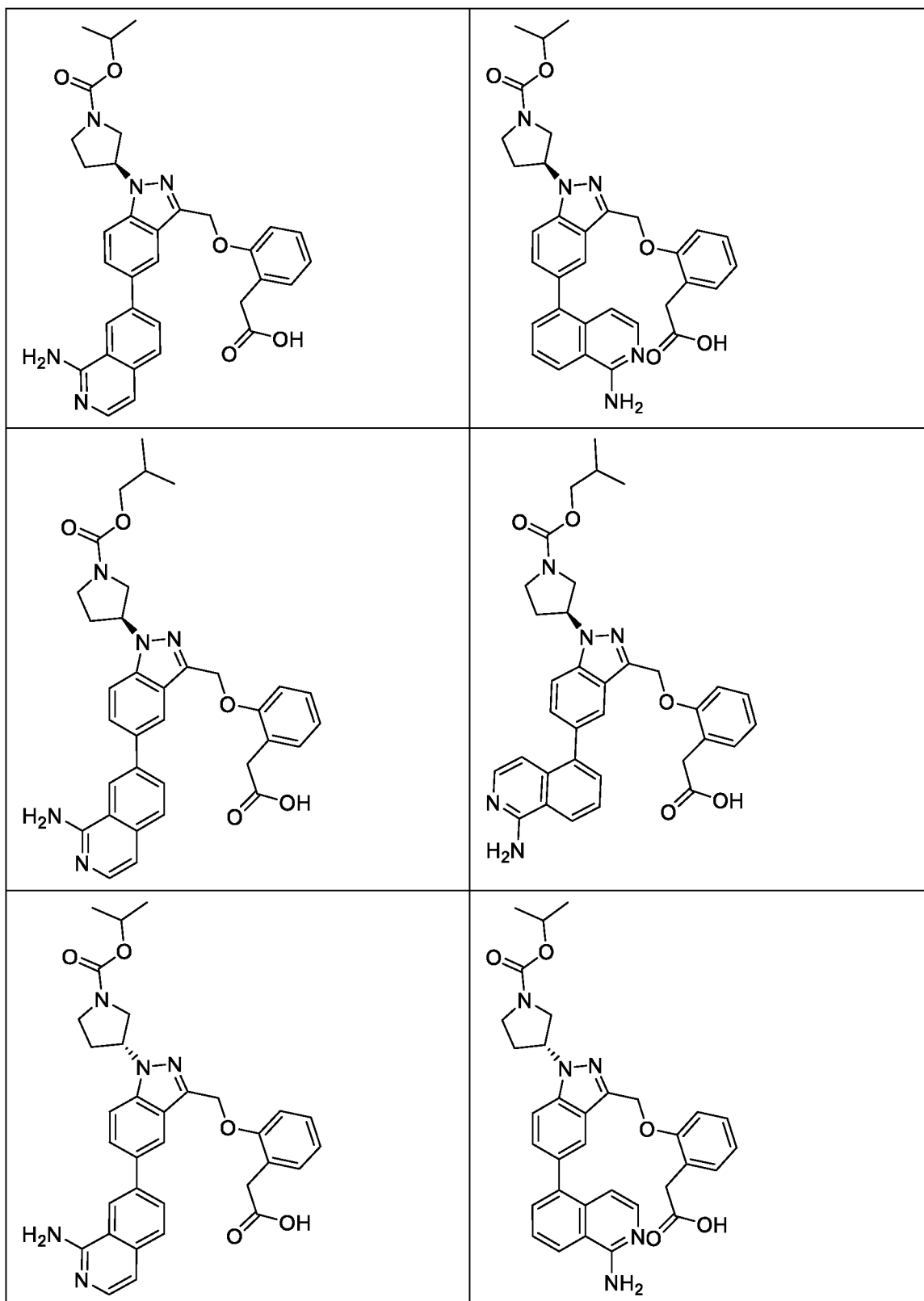


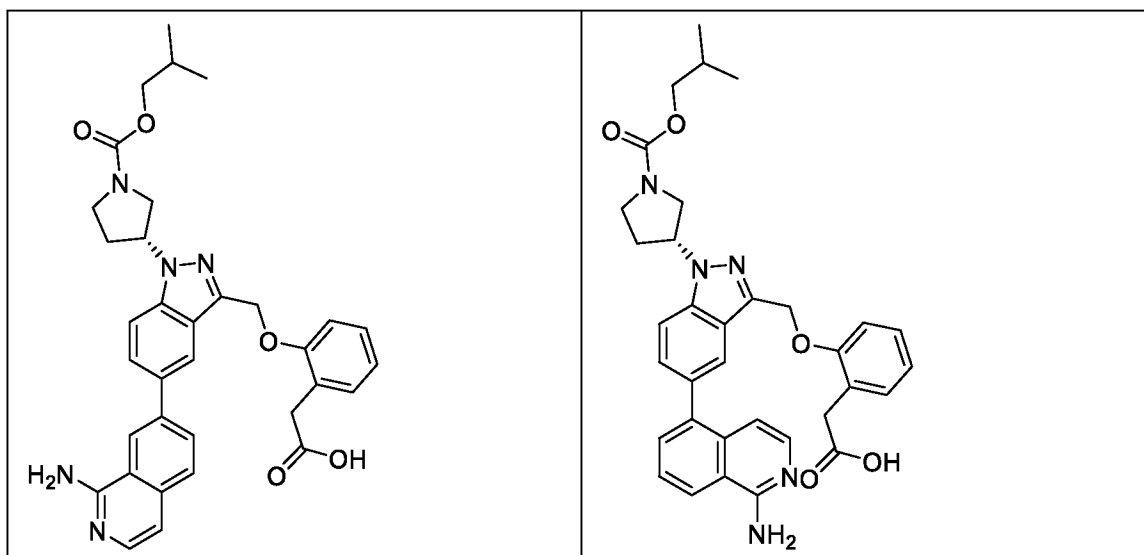




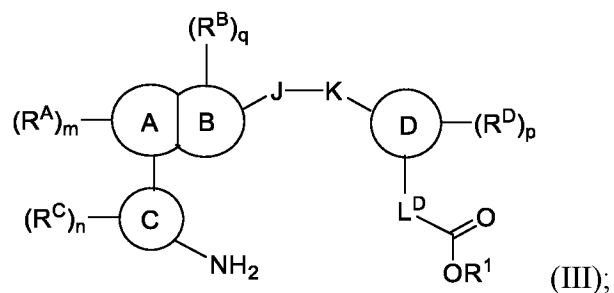








Настоящее изобретение также относится к соединениям, имеющим структуру формулы (III), и их фармацевтически приемлемым солям:



5 где:

кольцо **(A)** представляет собой арилен или гетероарилен;


кольцо **(B)** представляет собой циклоалкилен, гетероциклоалкилен, циклоалкенилен или гетероциклоалкенилен;

10 кольцо **(A)** конденсировано с кольцом **(B)** в двух и только двух соседних положениях;

кольцо **(C)** представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой кольцо присоединено к кольцу **(A)**, представляет собой арил или гетероарил;

кольцо **(D)** представляет собой арил или гетероарил;

15 J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,

–N(алкил)–, –CH(алкил)–, –CH(арил)–, –C(алкил)₂–, –CH(циклоалкил)– или ;

К представляет собой связь, –O–, –NH–, –C(O)–, –CH₂–, –S–, –S(O)–, –SO₂–, –N(алкил)–,

5 –CH(алкил)– или –CH(циклоалкил)–;

причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, –C(O)–, –CH₂–, –CH₂CH₂–, –CH(алкил)– или –CH(арил)–;

L^D представляет собой –CH₂–, –CH₂CH₂–, –CF₂–, –CH(F)–, –CD₂–, –CH(D)–, –CH(OH)–,

10 –CH(алкил)–, –CH(циклоалкил)–, –CHNH₂–, –CH(NH(алкил))–, –CH(NH(циклоалкил))– или связь;

R^A независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано,

амино, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксилалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил,

15 (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси,

(гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, –C(O)OH, –C(O)NH₂–, –C(O)N(алкил)₂–, –CH₂C(O)OH, –NO₂, –CH₂NH(необязательно замещенный алкил),

20 –CH₂NH(Вос),

–CH₂N(Вос)(необязательно замещенный алкил), –CH₂NH((циклоалкил)алкил),

25 –CH₂N(алкил)(циклоалкил), –CH₂N(алкил)((циклоалкил)алкил), –NH(необязательно замещенный алкил), –NH(циклоалкил), –NH((циклоалкил)алкил),

30 –NH((гетероциклоалкил)алкил), –N(алкил)₂, –N(алкил)((циклоалкил)алкил), –N(алкил)((гетероциклоалкил)алкил), –NH(гетероарилалкил), –CH₂O(необязательно замещенный арил), –C(O)O(алкил), –

$C(O)NH$ (необязательно замещенный алкил),
 $-C(O)NH$ ((циклоалкил)алкил), $-NHC(O)O$ (алкил) или $-CH_2N$ (алкил)₂;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, $-C(O)O$ (алкил), галоген, циано, amino, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$ (циклоалкил),
5 $-C(O)NH$ (алкил), $-C(O)NH$ (арил), $-C(O)NH$ (гетероарил), $-C(O)$ (алкил), $-S(O)_2$ алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил, гидроксialкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,
10 циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил; или два соседних случая R^B , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют ароматическое кольцо; или два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил;

R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, $-OH$, циано или amino или представляет собой необязательно замещенный алкокси, галогеналкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или (гетероарил)алкокси;

R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, $-NH_2$,
20 $-NH(Ac)$, $-NH$ (алкил), $-N$ (алкил)₂, $-NH(CO)$ (алкил), $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)$ (алкил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или $-NHC(O)O$ (алкил) или представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксialкил, aminoалкил, галогеналкокси или галогеналкил;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и m, n, p и q, каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

В определенных вариантах осуществления кольцо \textcircled{B} представляет собой
30 циклоалкилен или гетероциклоалкилен. В определенных вариантах осуществления кольцо \textcircled{B} представляет собой циклоалкилен. В определенных вариантах осуществления кольцо

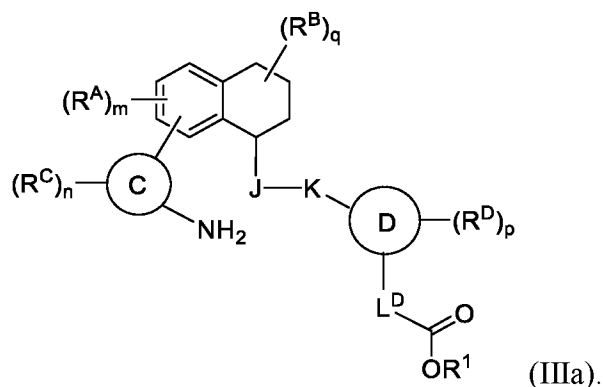
ⓑ представляет собой циклоалкенилен или гетероциклоалкенилен. В определенных вариантах осуществления кольцо ⓑ представляет собой циклоалкенилен.

В определенных вариантах осуществления в соединении, имеющем структуру формулы (III),

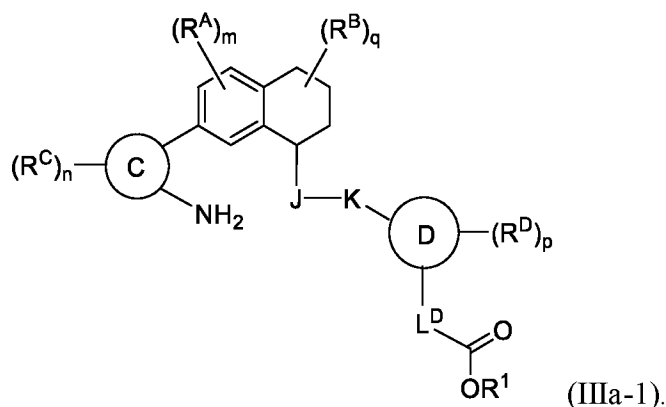
- 5 кольцо ⓐ представляет собой арилен;
- кольцо ⓑ представляет собой циклоалкилен или циклоалкенилен;
- кольцо ⓐ конденсировано с кольцом ⓑ в двух и только двух соседних положениях;
- кольцо ⓒ представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой
- 10 кольцо присоединено к кольцу ⓐ, представляет собой арил;
- кольцо ⓓ представляет собой арил;
- ⓙ представляет собой –O–;
- Ⓚ представляет собой связь;
- L^D представляет собой –CH₂–;
- 15 R^A независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный циклоалкил;
- R^B , независимо для каждого случая представляет собой H или два соседних случая R^B , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют ароматическое
- 20 кольцо; или два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил;
- R^C представляет собой H;
- R^D независимо для каждого случая представляет собой H или необязательно
- 25 замещенный алкил;
- R^1 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления кольцо \textcircled{B} представляет собой циклоалкилен. В определенных вариантах осуществления кольцо \textcircled{B} представляет собой циклоалкенилен.

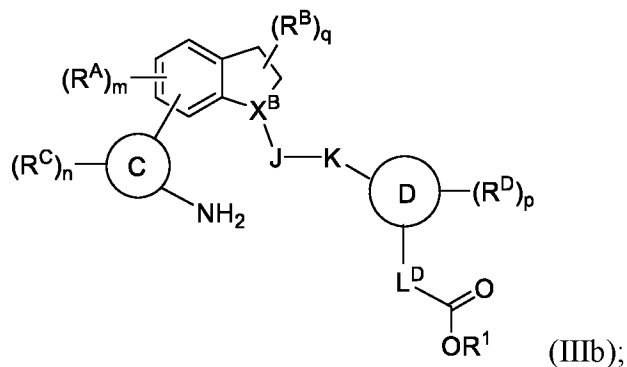
В определенных вариантах осуществления соединение формулы (III) имеет структуру формулы (IIIa):



Например, соединение формулы (III) может иметь структуру формулы (IIIa-1):

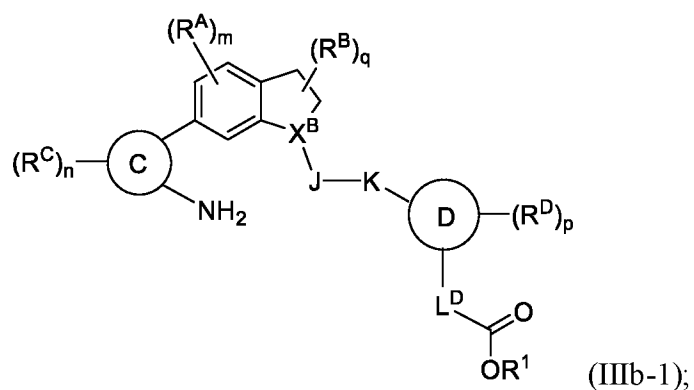


В определенных вариантах осуществления соединение формулы (III) имеет структуру формулы (IIIb):



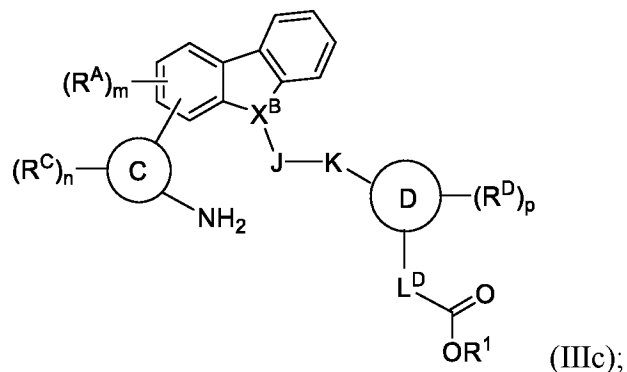
где X^B представляет собой CH или N; в определенных вариантах осуществления, X^B представляет собой CH.

Например, соединение формулы (III) может иметь структуру формулы (IIIb-1):



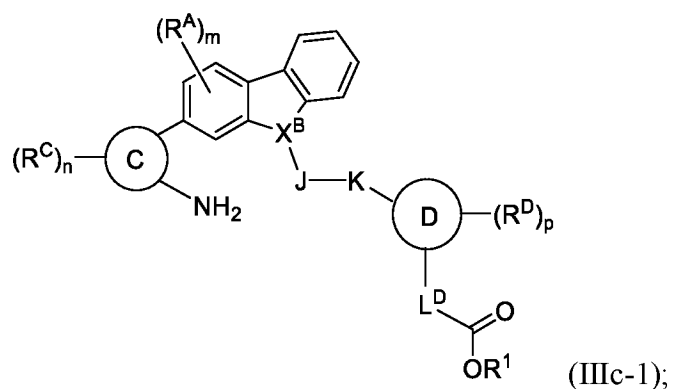
где X^B представляет собой CH или N; в определенных вариантах осуществления, X^B представляет собой CH.

5 В определенных вариантах осуществления соединение формулы (III) имеет структуру формулы (IIIc):



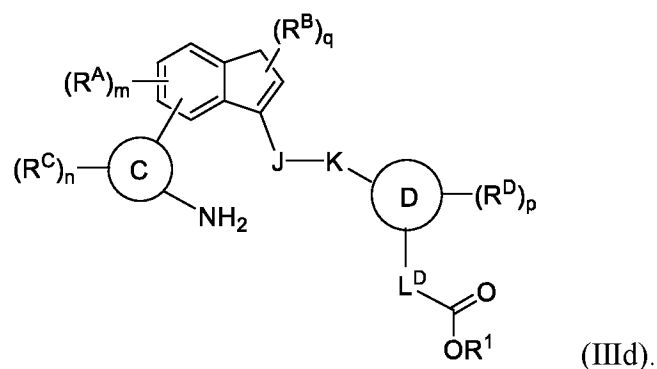
где X^B представляет собой CH или N; в определенных вариантах осуществления, X^B представляет собой CH.

10 Например, соединение формулы (III) может иметь структуру формулы (IIIc-1):

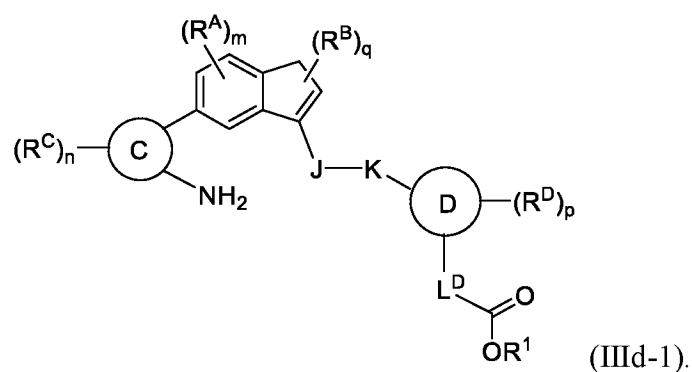


где X^B представляет собой CH или N.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (III) имеет структуру формулы (IIId):

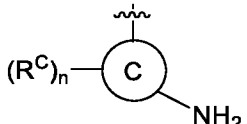


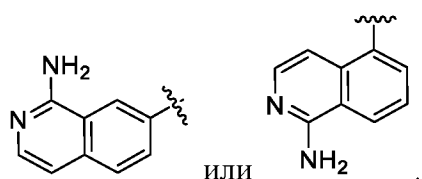
Например, соединение формулы (III) может иметь структуру формулы (III d-1):




В некоторых вариантах осуществления кольцо $\textcircled{\text{C}}$ представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой кольцо присоединено к кольцу $\textcircled{\text{A}}$, представляет собой арил.

В определенных вариантах осуществления  представляет собой  , где кольцо $\textcircled{\text{C1}}$ представляет собой гетероарил. В


иллюстративных вариантах осуществления  представляет собой

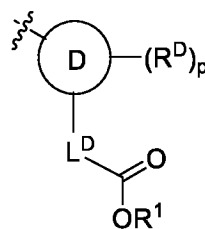


В определенных вариантах осуществления R^C представляет собой H.

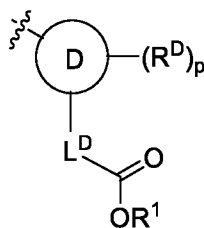
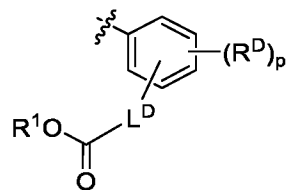
В определенных вариантах осуществления J представляет собой $-CH_2-$, $-NH-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(\text{алкил})-$, $-CH(\text{алкил})-$, $-CH(\text{арил})-$, $-C(\text{алкил})_2-$, $-CH(\text{циклоалкил})-$ или .

В определенных вариантах осуществления $-J-K-$ представляет собой $-O-$.

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

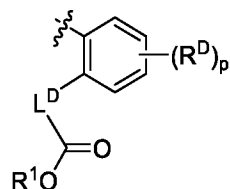



В определенных вариантах осуществления  представляет собой

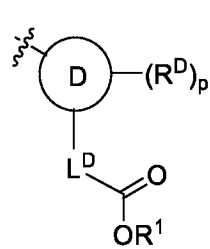


Например,

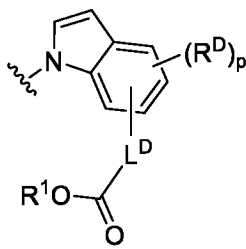
может представлять собой



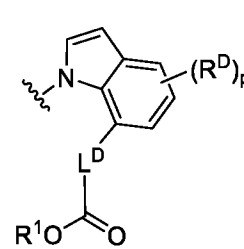
В определенных вариантах осуществления кольцо  представляет собой бициклический гетероарил. Например, в некоторых вариантах осуществления,



представляет собой



, например,



В некоторых вариантах осуществления каждый из m, n, p и q независимо равен 0 или 1.

В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

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

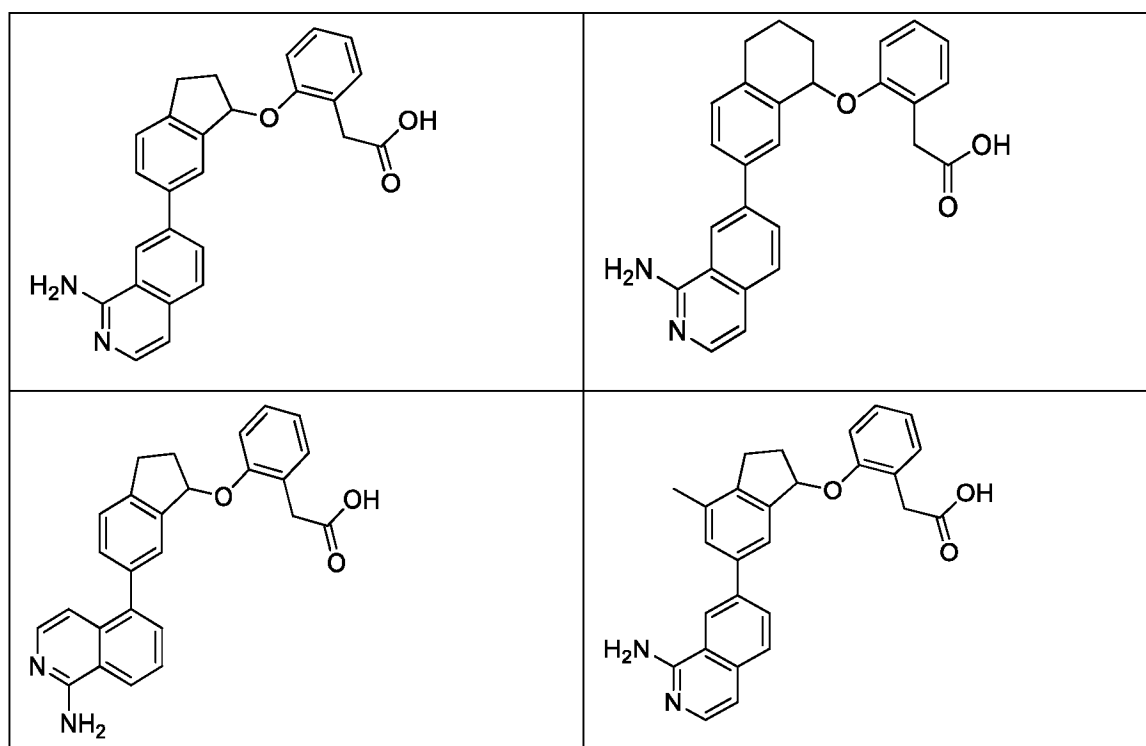
В определенных вариантах осуществления R^D независимо для каждого случая представляет собой H или алкил.

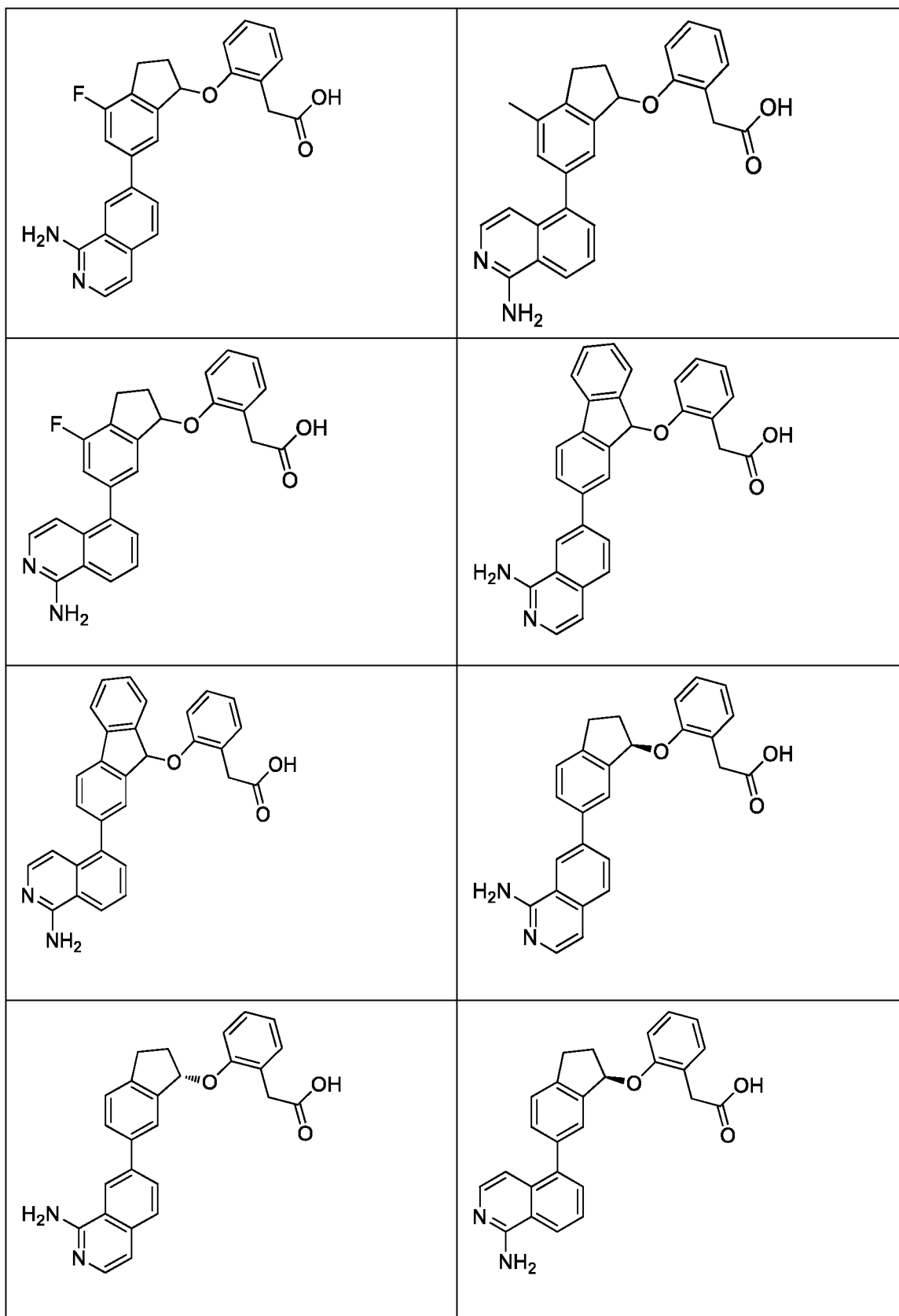
В определенных вариантах осуществления R^B представляет собой H.

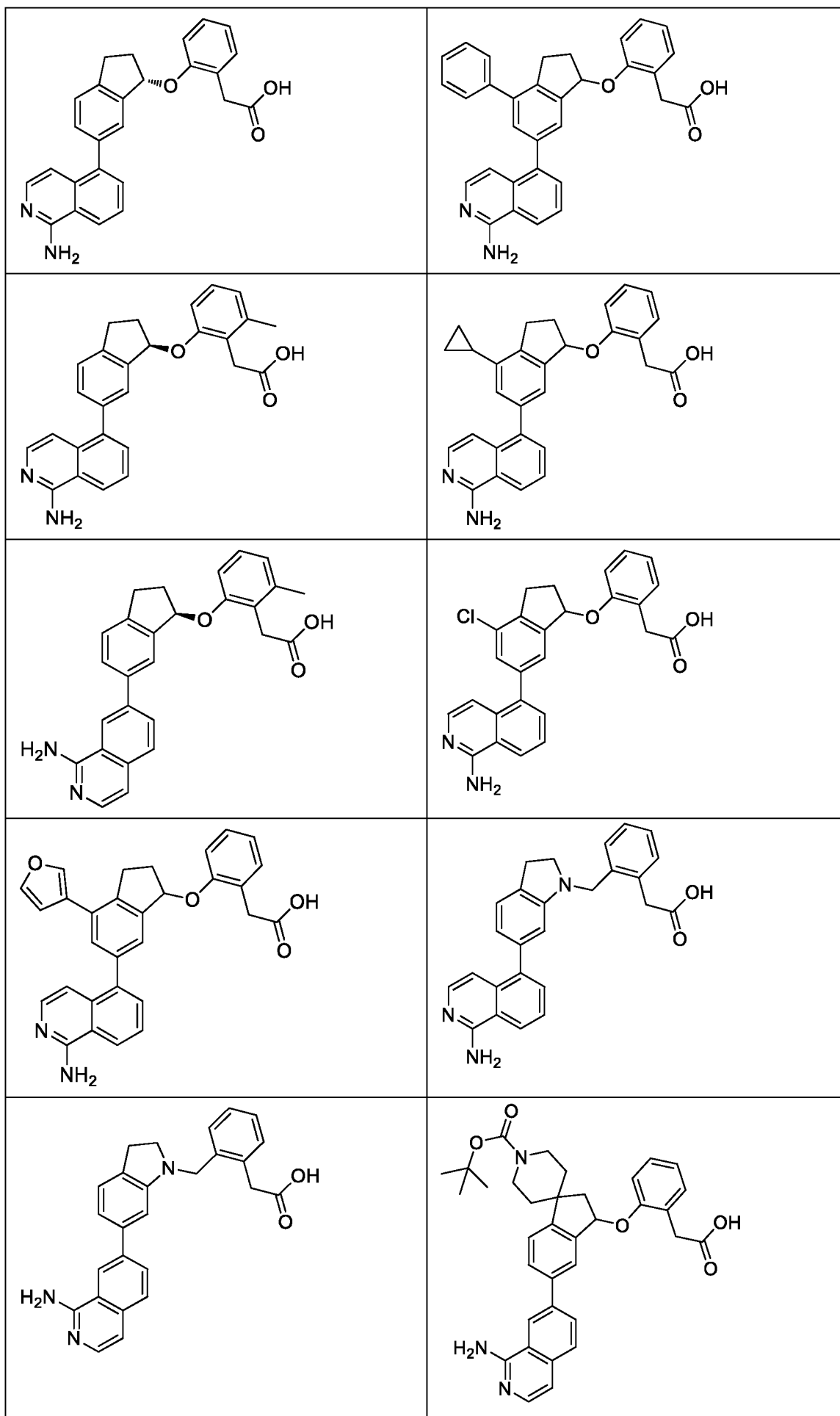
В определенных вариантах осуществления R^B представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил.

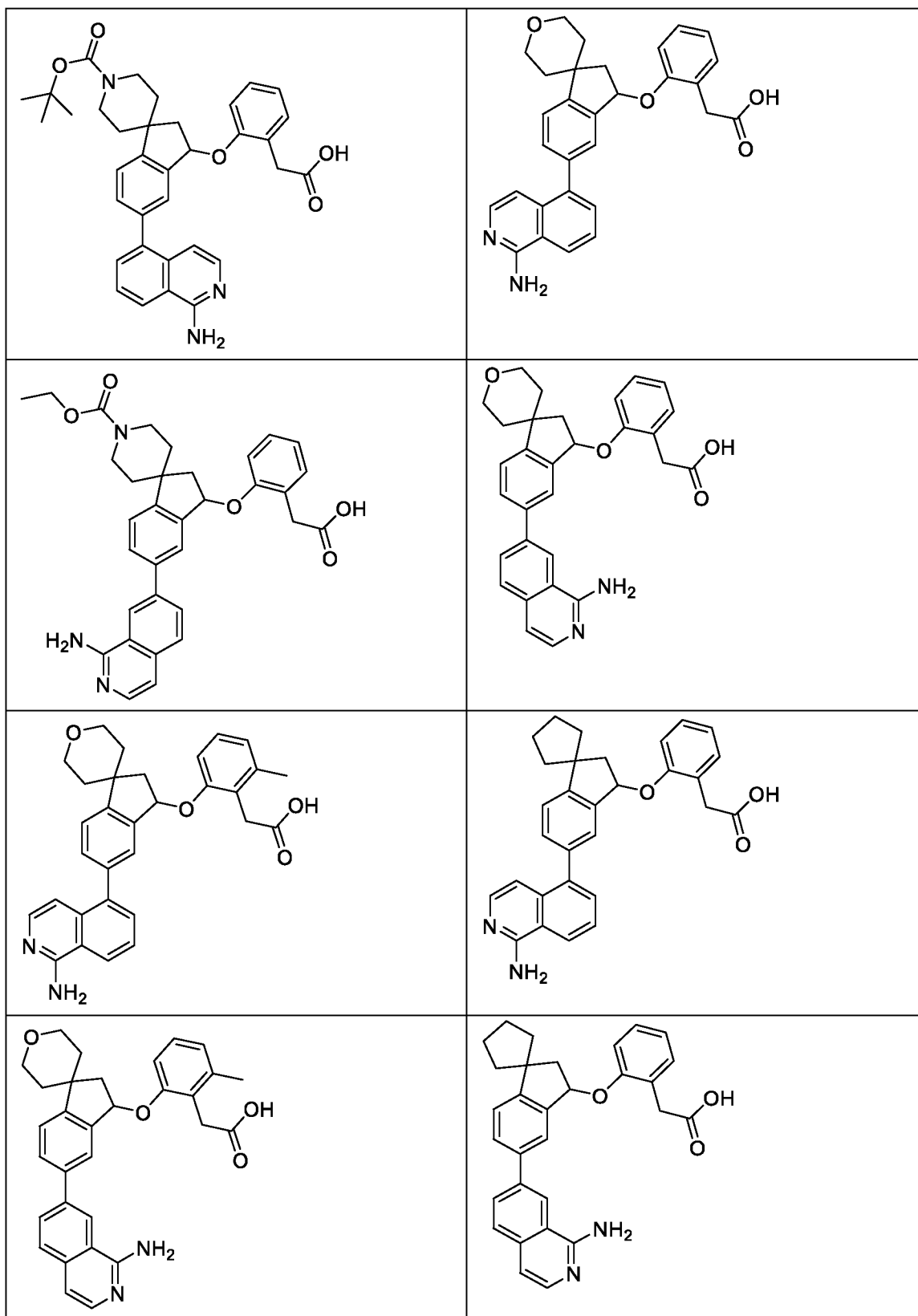
В определенных вариантах осуществления два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил. В определенных таких вариантах осуществления два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют замещенный спирогетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления R^A независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, алкил, арил, гетероарил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^A представляет собой H.

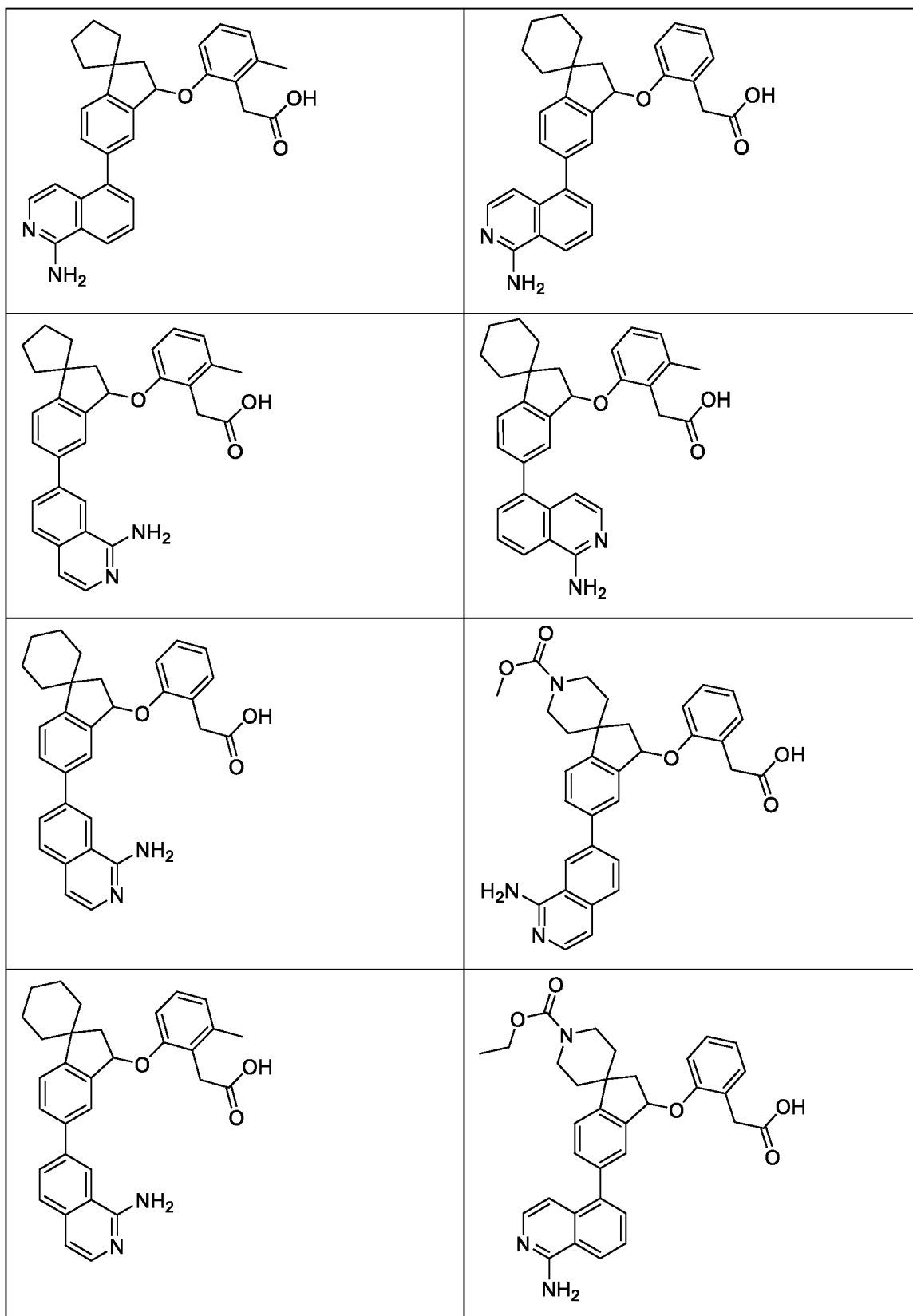
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) выбрано из следующей таблицы соединений и их фармацевтически приемлемых солей:

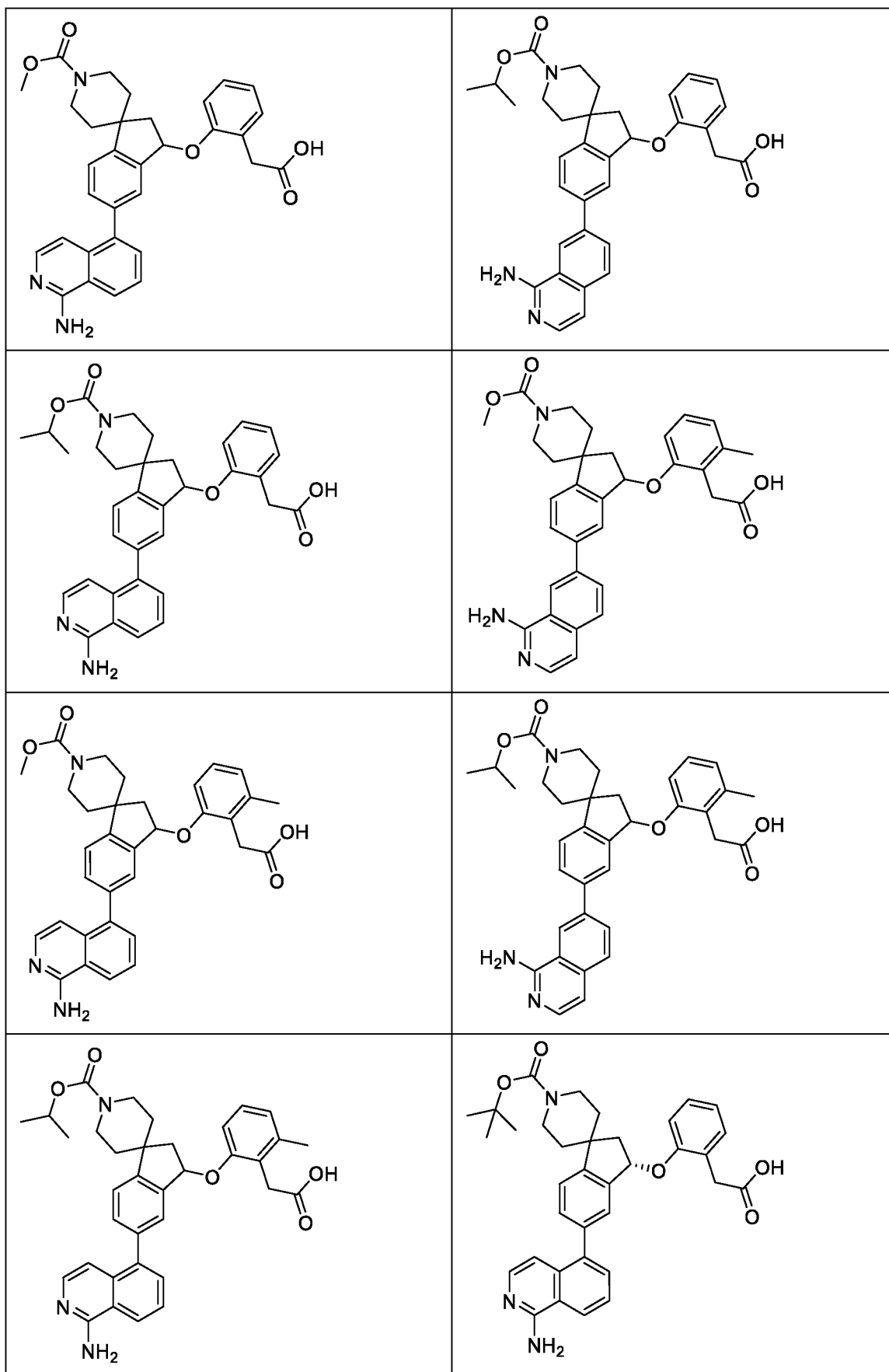


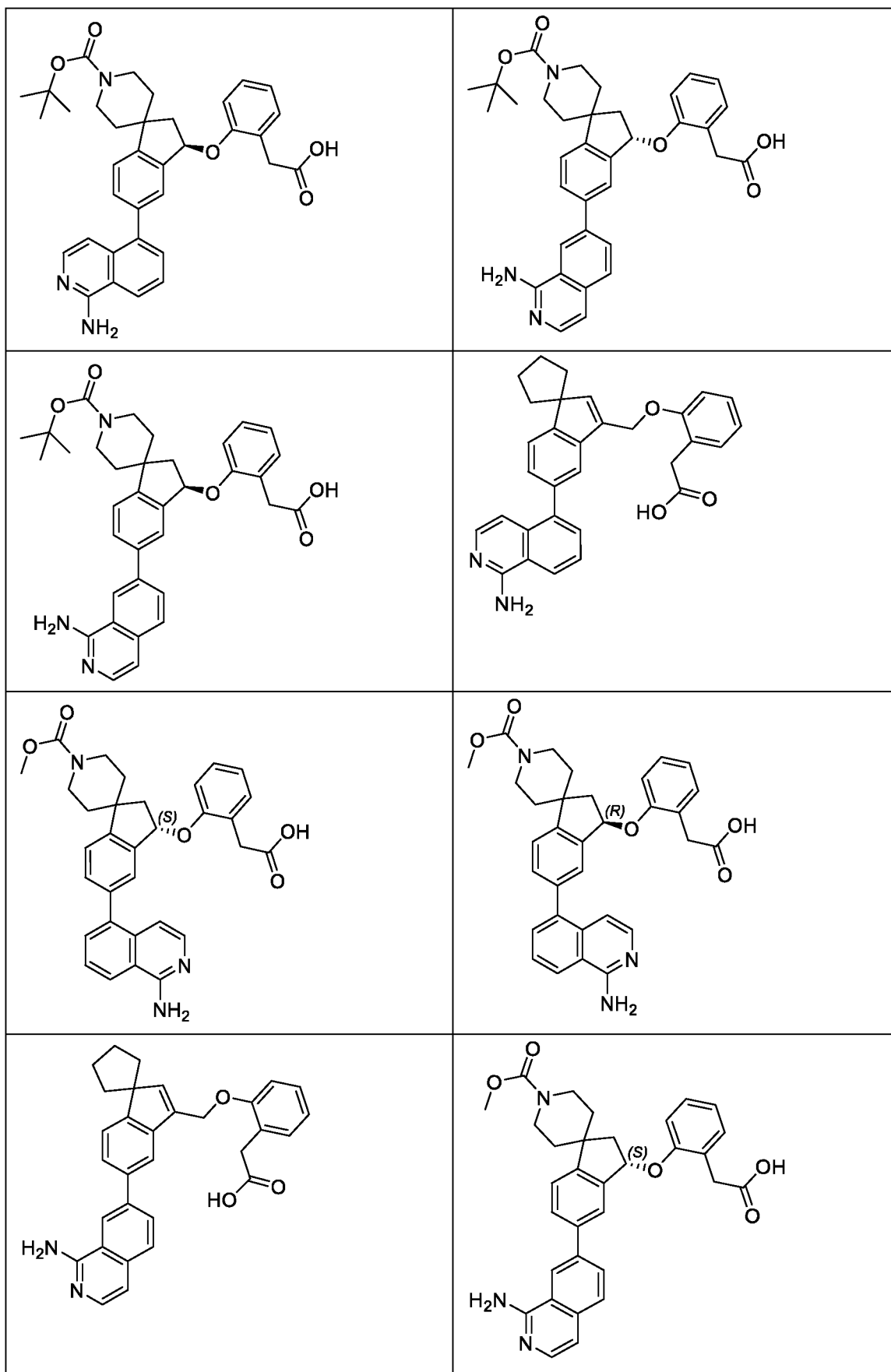


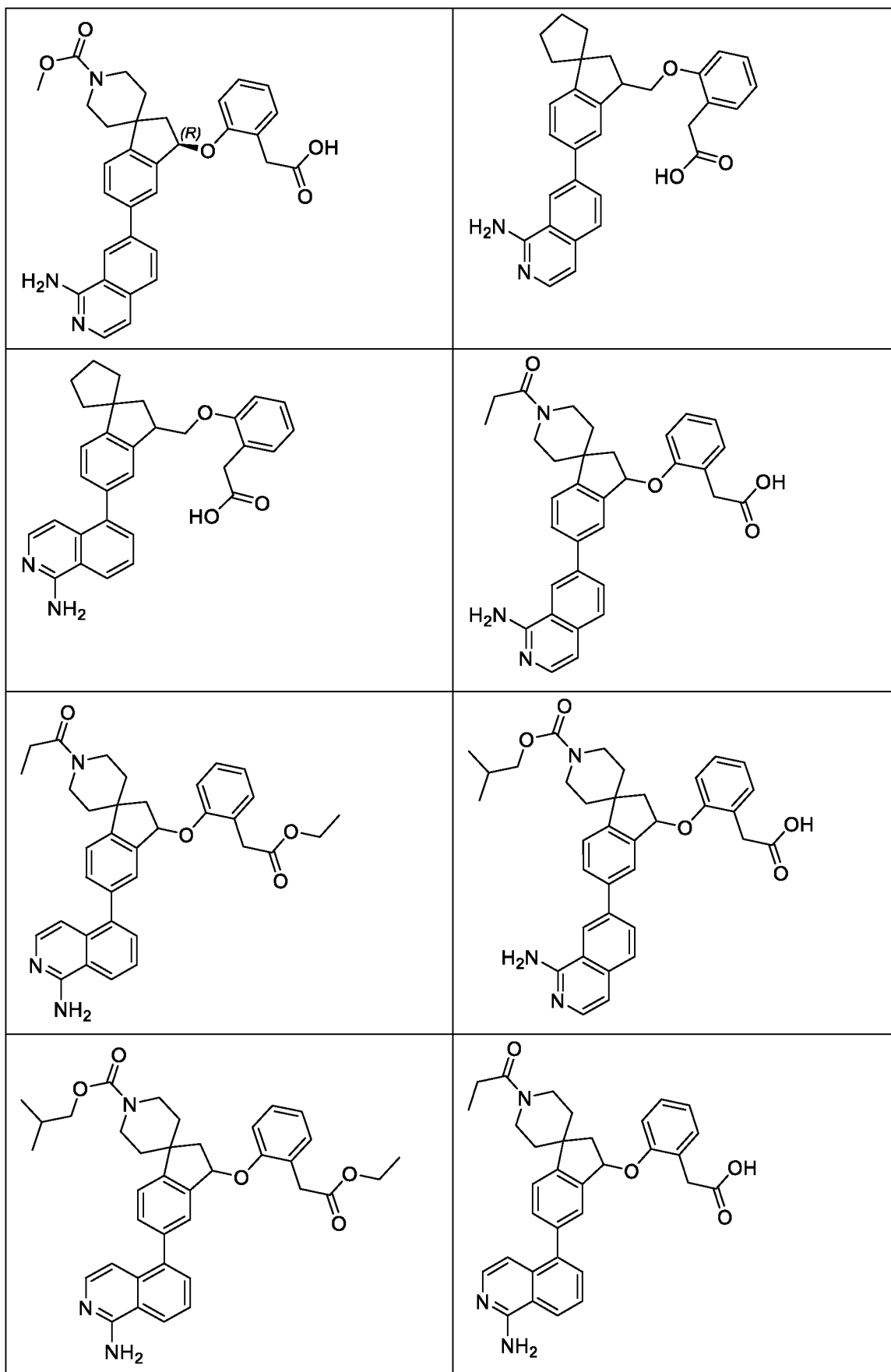


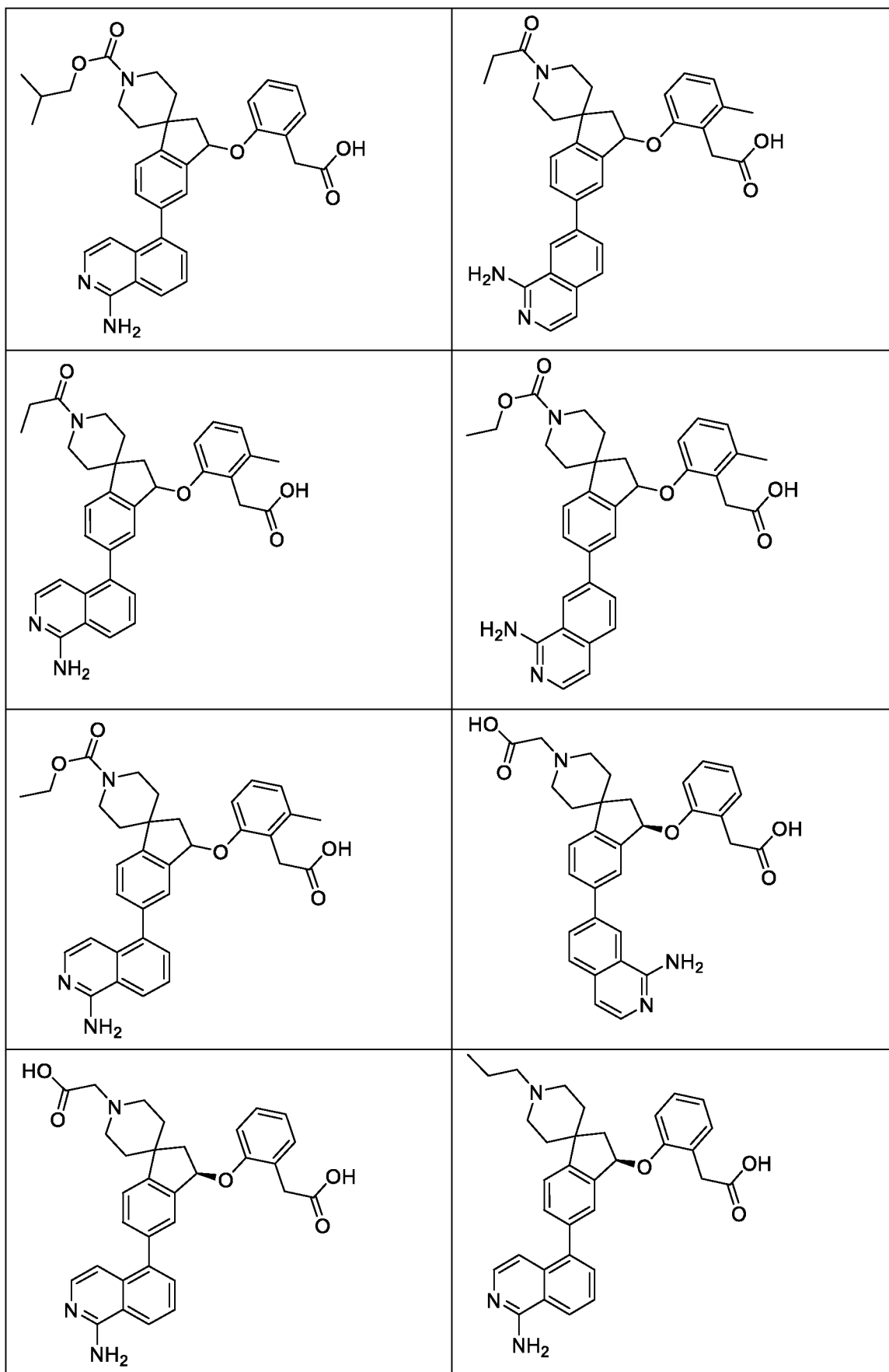


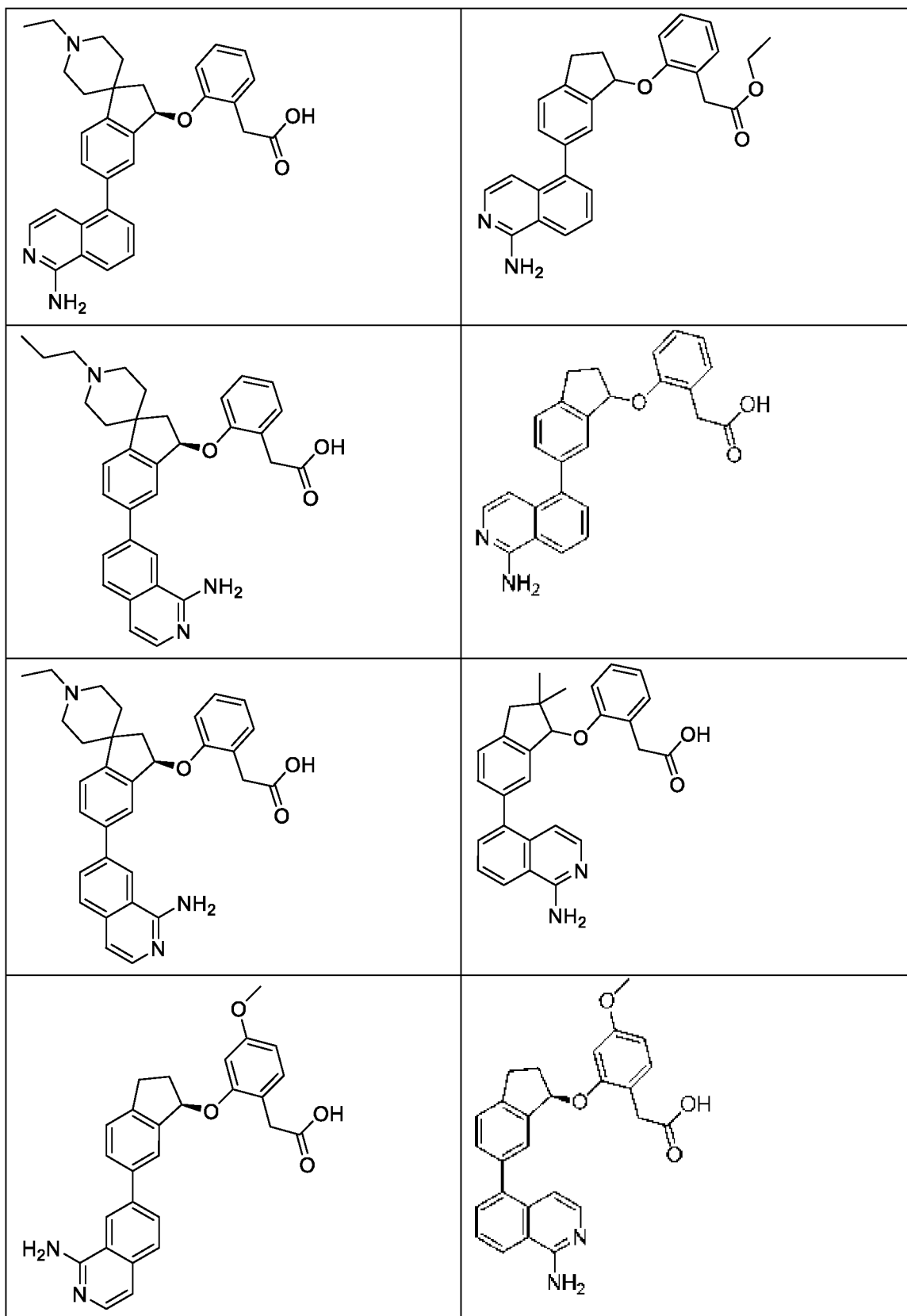


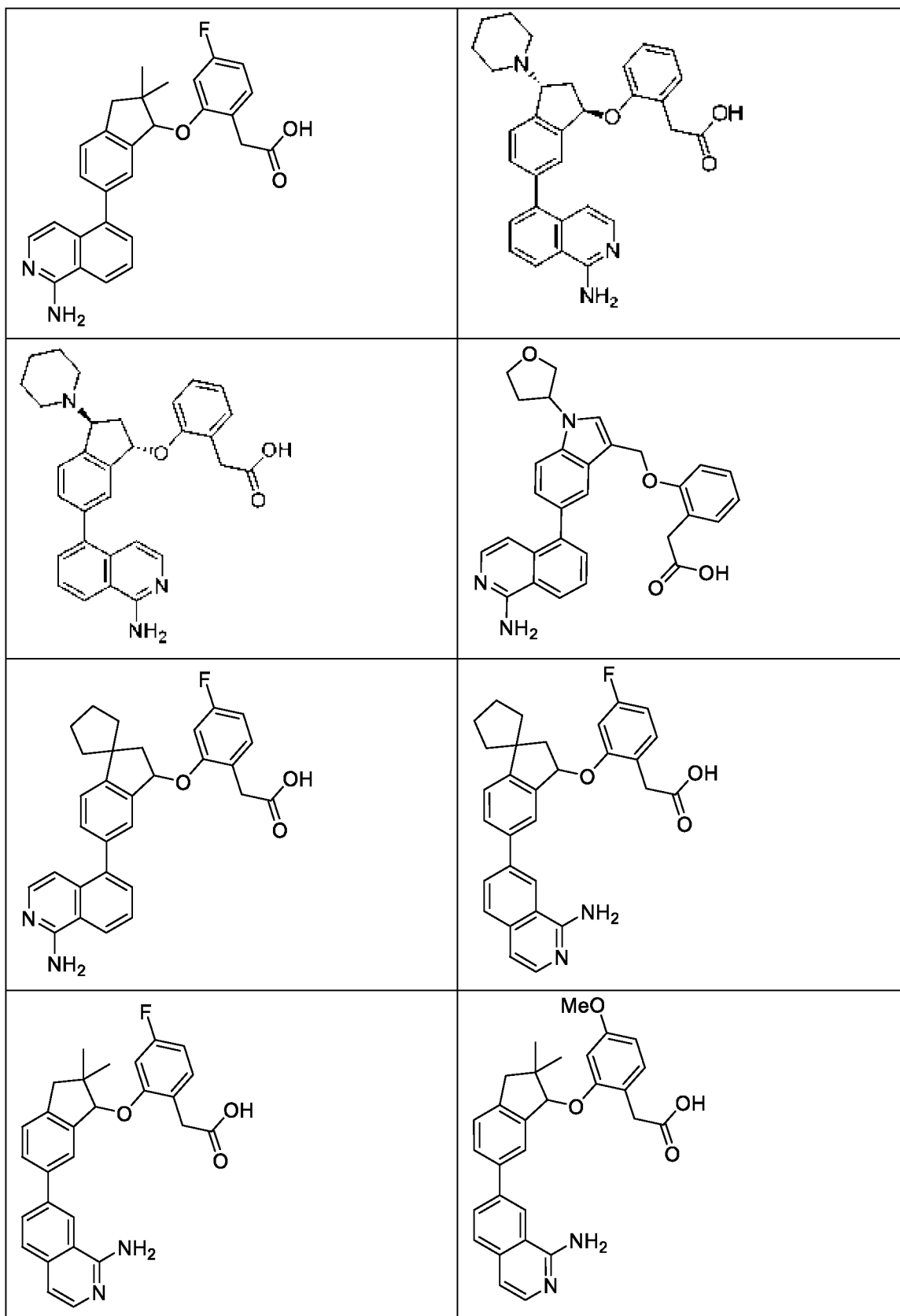


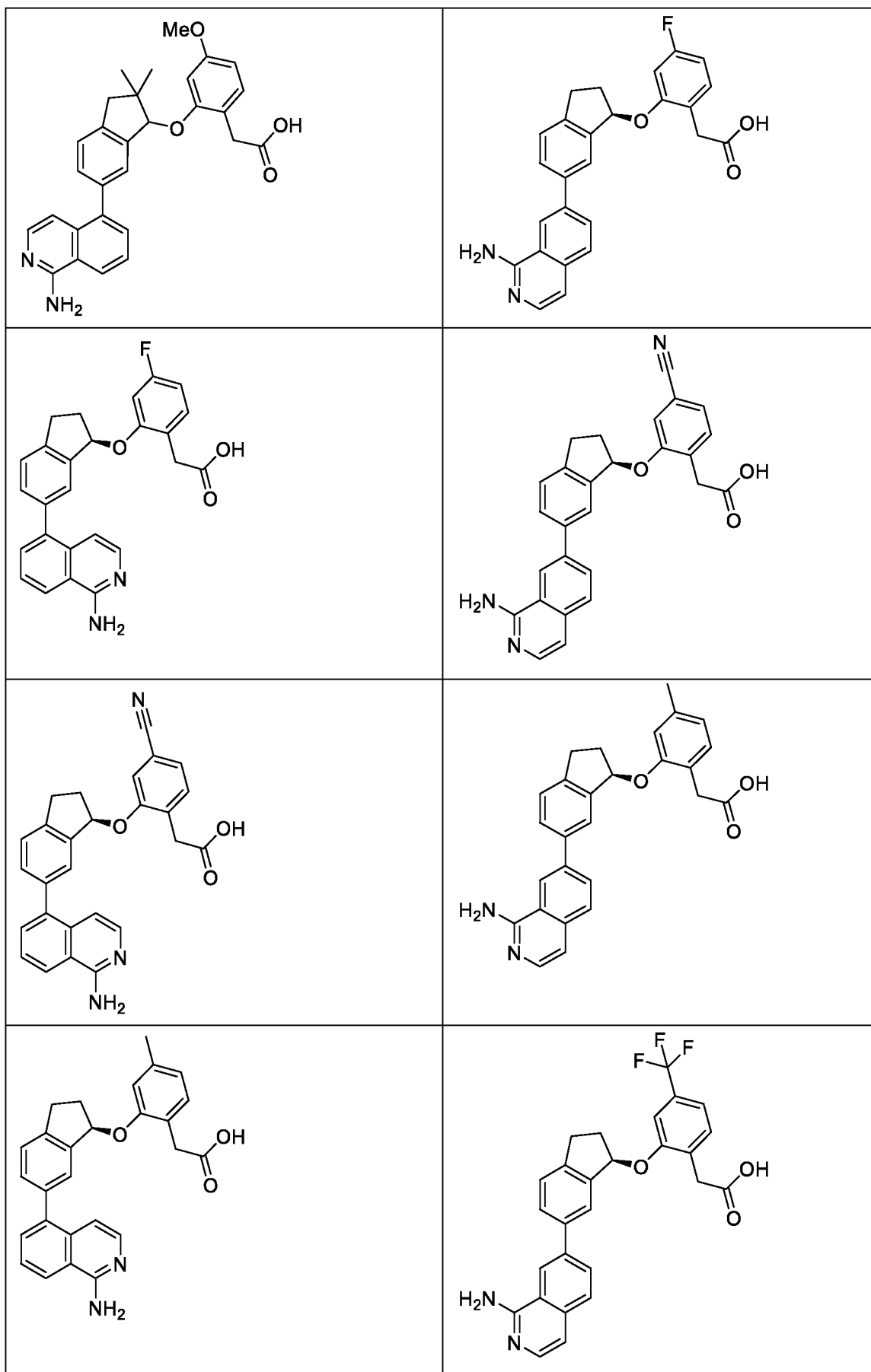


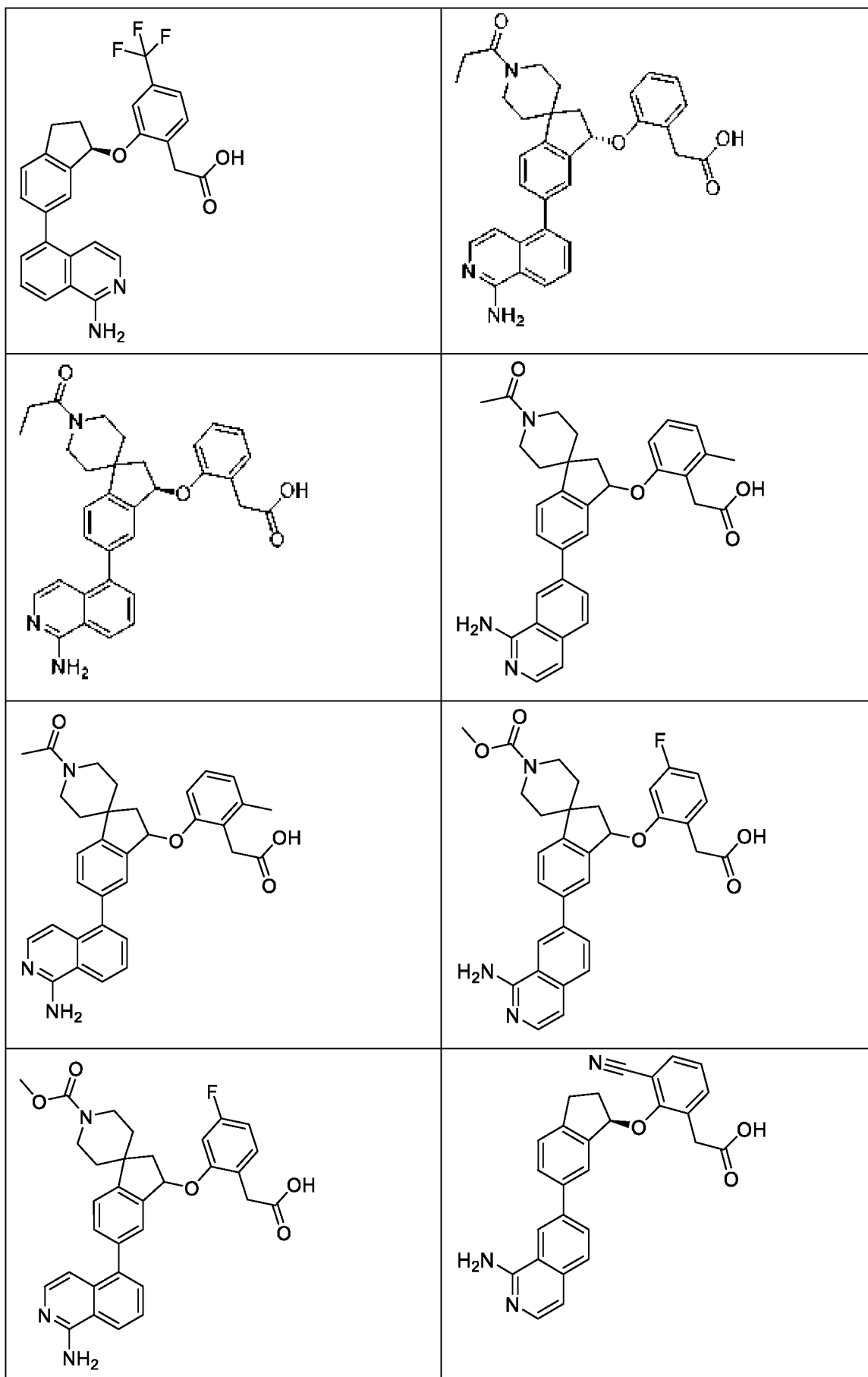


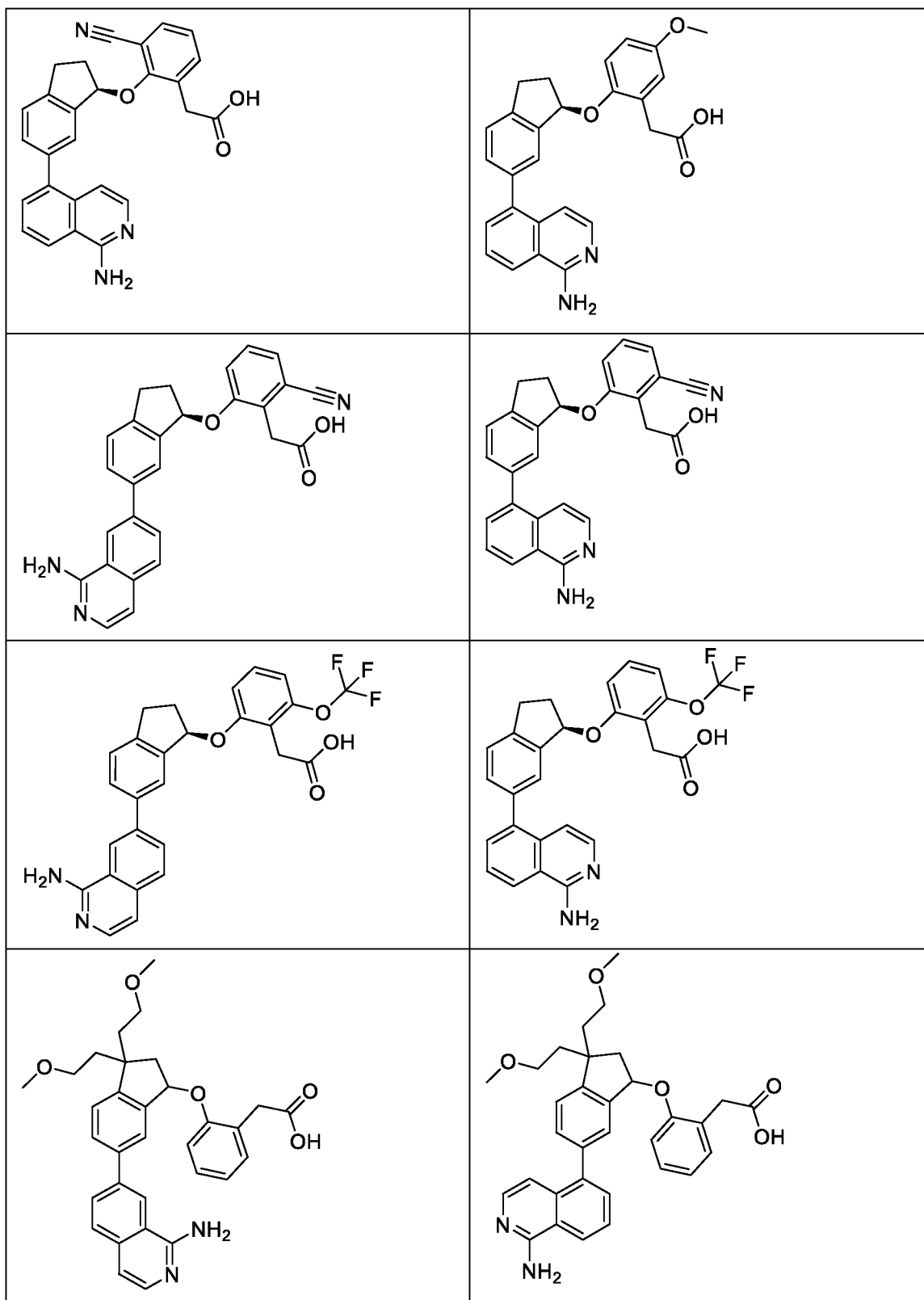


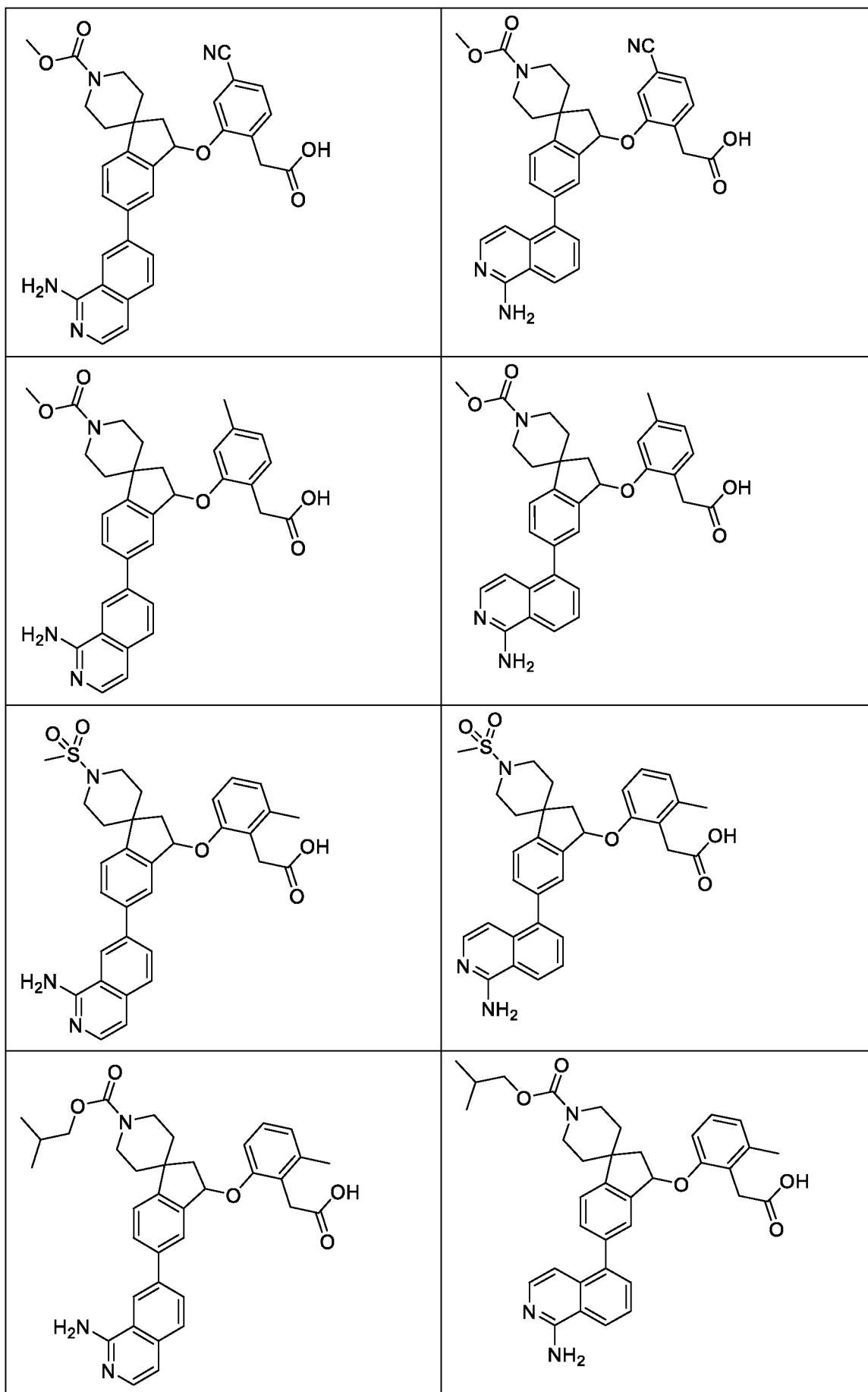


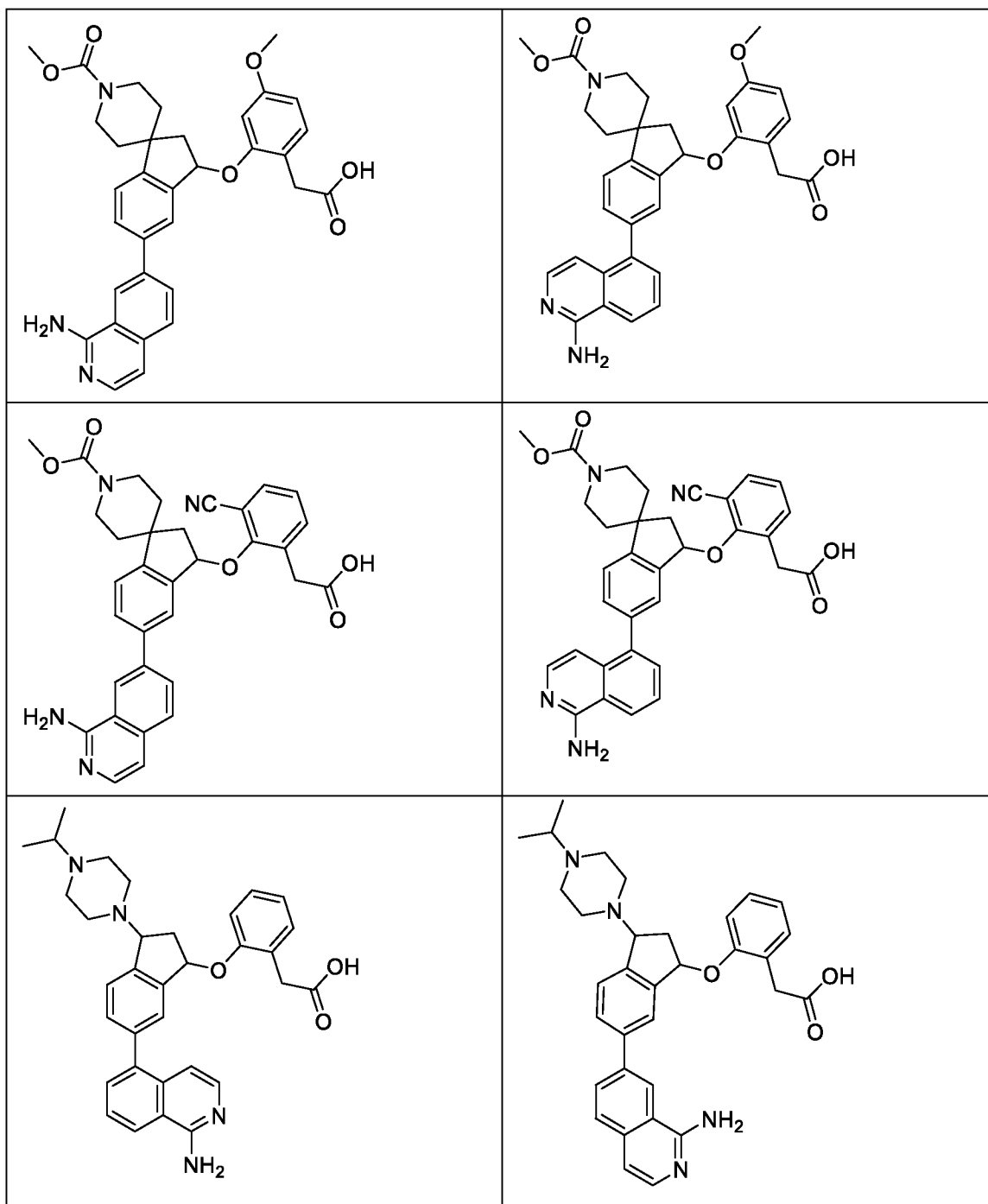




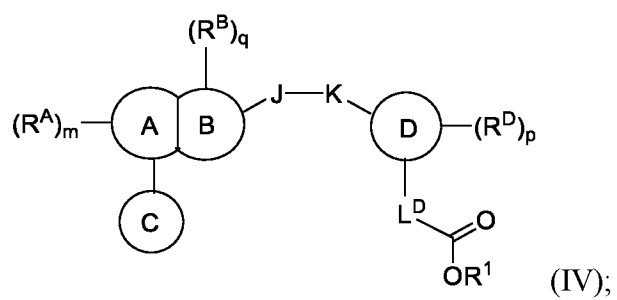








Настоящее изобретение также относится к соединениям, имеющим структуру формулы (IV), и их фармацевтически приемлемым солям:



где:

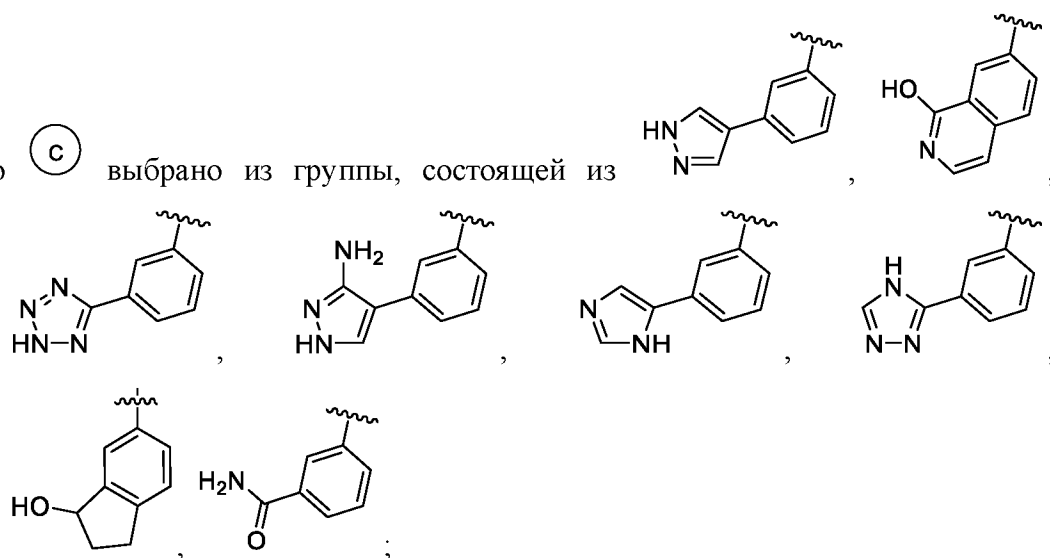
кольцо (A) представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо (B) представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо (A) конденсировано с кольцом (B) в двух и только двух соседних положениях;

5

кольцо (C) выбрано из группы, состоящей из



кольцо (D) представляет собой арил или гетероарил;

10 J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,

$-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или $-\text{C}_3\text{H}_5-$;

15 K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;

причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

20 L^{D} представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

25 R^{A} независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, amino, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксилалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил,

(циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, обязательно
замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси,
(гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, обязательно замещенный
аминоалкил, обязательно замещенный алкинил, обязательно
замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно
замещенный гетероарилалкил, обязательно замещенный циклоалкил,
необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, обязательно замещенный
(циклоалкил)алкенил, обязательно замещенный гетероциклоалкил,
необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2-$,
 $-C(O)N(алкил)_2-$, $-CH_2C(O)OH$, $-NO_2$, $-CH_2NH$ (необязательно замещенный
алкил), $-CH_2NH(Вос)$, $-CH_2N(Вос)$ (необязательно замещенный алкил), $-$
 CH_2NH ((циклоалкил)алкил),
 $-CH_2N(алкил)(циклоалкил)$, $-CH_2N(алкил)((циклоалкил)алкил)$, $-$
 NH (необязательно замещенный алкил), $-NH(циклоалкил)$, $-$
 NH ((циклоалкил)алкил),
 $-NH$ ((гетероциклоалкил)алкил), $-N(алкил)_2$, $-N(алкил)((циклоалкил)алкил)$,
 $-N(алкил)((гетероциклоалкил)алкил)$, $-NH$ (гетероарилалкил), $-$
 CH_2O (необязательно замещенный арил), $-C(O)O(алкил)$, $-$
 $C(O)NH$ (необязательно замещенный алкил),
 $-C(O)NH((циклоалкил)алкил)$, $-NHC(O)O(алкил)$ или $-CH_2N(алкил)_2$;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H , оксо, $-C(O)O(алкил)$,
галоген, циано, амино, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-$
 $C(O)NH(циклоалкил)$,
 $-C(O)NH(алкил)$, $-C(O)NH(арил)$, $-C(O)NH(гетероарил)$, $-C(O)(алкил)$,
 $-S(O)_2$ алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил,
гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или
представляет собой обязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,
циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил,
гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;
или два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они
присоединены, образуют обязательно замещенный спироциклоалкил или
спирогетероциклоалкил;

R^D независимо для каждого случая представляет собой H , галоген, гидроксил, циано,
 $-NH_2$,
 $-NH(Ас)$, $-NH(алкил)$, $-N(алкил)_2$, $-NH(CO)(алкил)$, $-CH_2NH_2$,

$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}$ (алкил), $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)OH}$ или $-\text{NHC(O)O}$ (алкил) или представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил, галогеналкокси или галогеналкил;

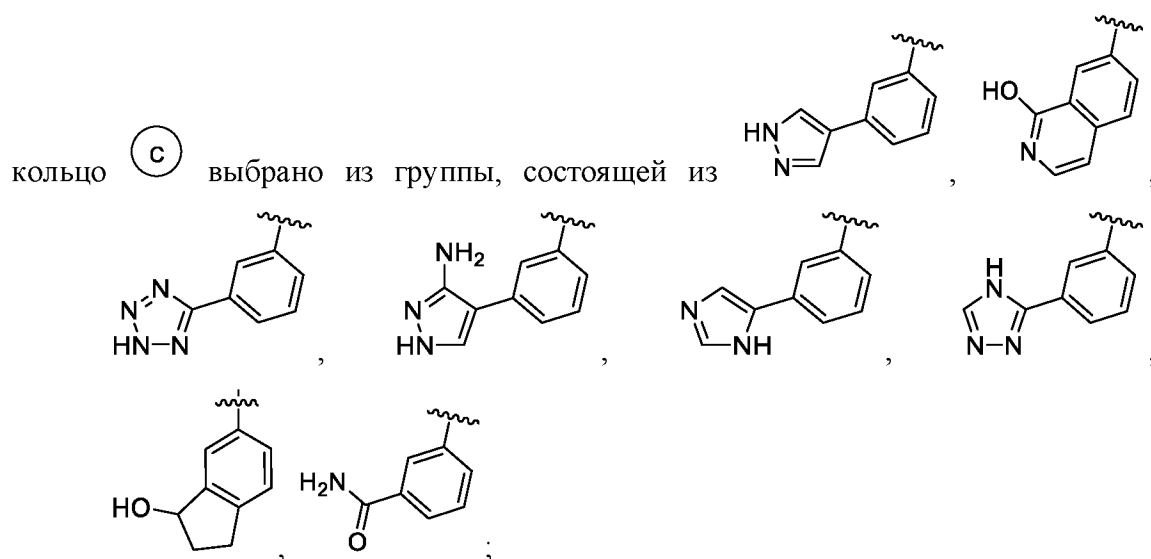
5 R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и m , p и q , каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

В определенных вариантах осуществления в соединении, имеющем структуру формулы (IV),

кольцо (A) представляет собой арилен;

10 кольцо (B) представляет собой гетероарилен;

кольцо (A) конденсировано с кольцом (B) в двух и только двух соседних положениях;



кольцо (D) представляет собой арил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$;

K представляет собой связь или $-\text{O}-$;

L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$;

20 R^A представляет собой H;

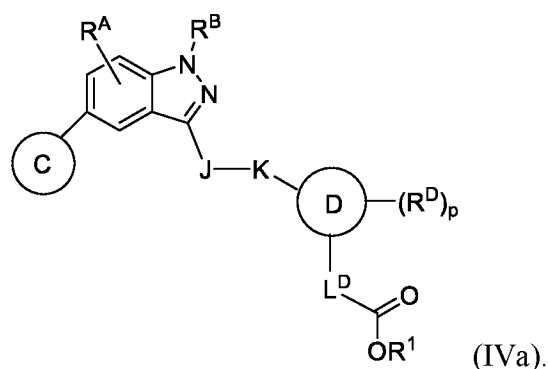
R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо или алкил;

R^D представляет собой H;

R^1 представляет собой H; и

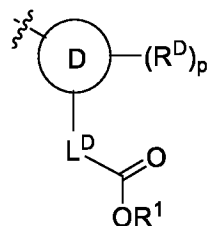
m , p и q , каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение, имеющее структуру формулы (IV), имеет структуру формулы (IVa):

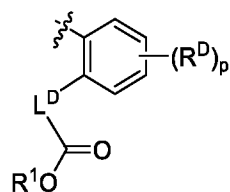


В определенных вариантах осуществления J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или .

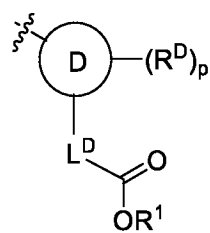
В определенных вариантах осуществления $-\text{J}-\text{K}-$ представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{CH}_2-$.



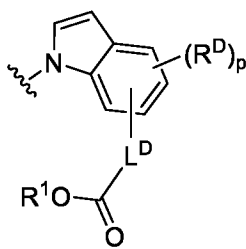
В определенных вариантах осуществления представляет собой



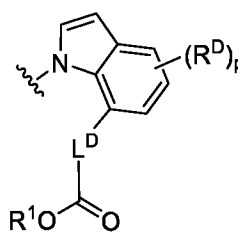
В определенных вариантах осуществления кольцо представляет собой бициклический гетероарил. Например, в некоторых вариантах осуществления,



представляет собой



, например,



В некоторых вариантах осуществления каждый из m, p и q независимо равен 0 или 1.

В конкретных вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

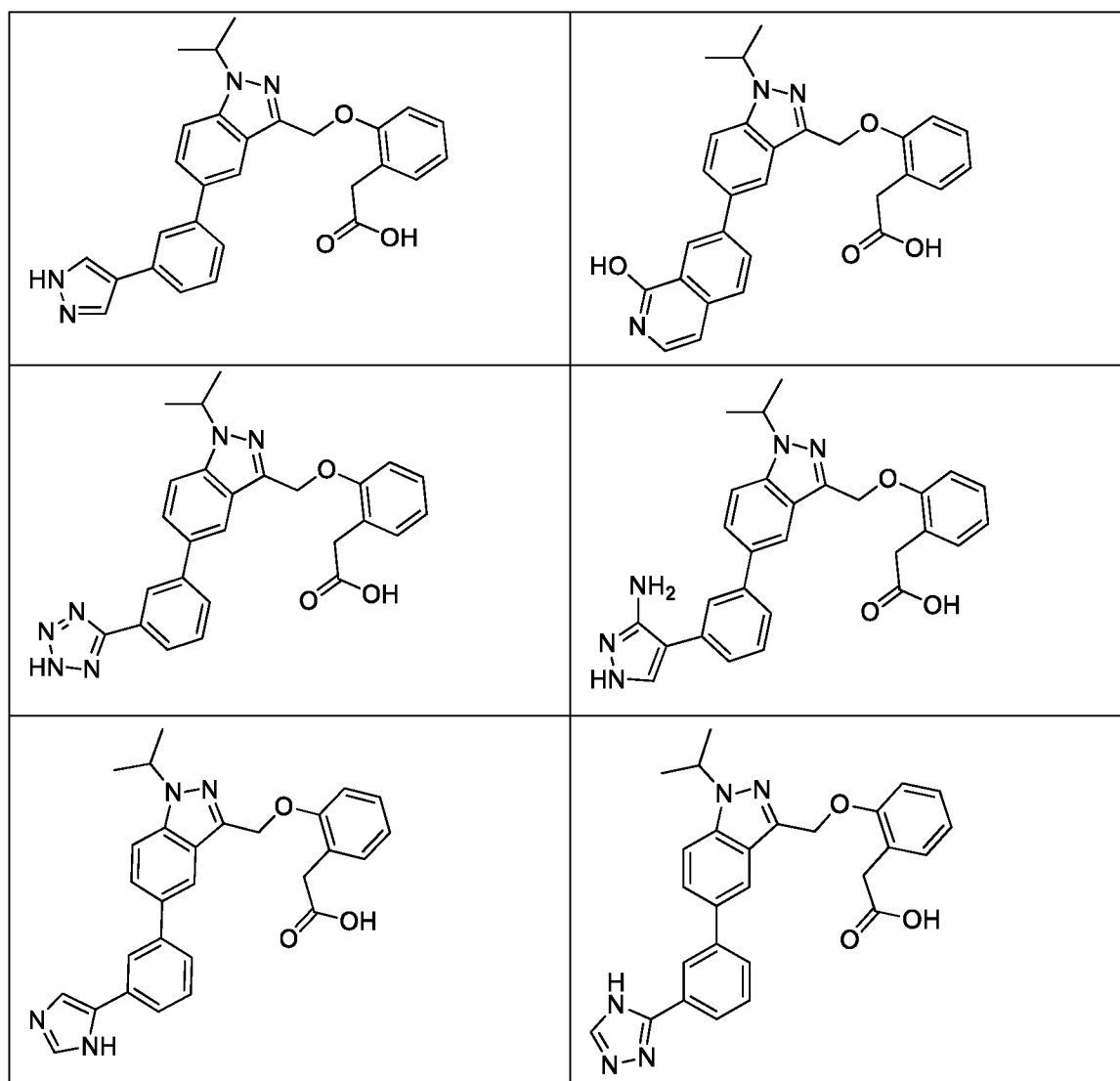
В определенных вариантах осуществления L^D представляет собой $-CH_2-$.

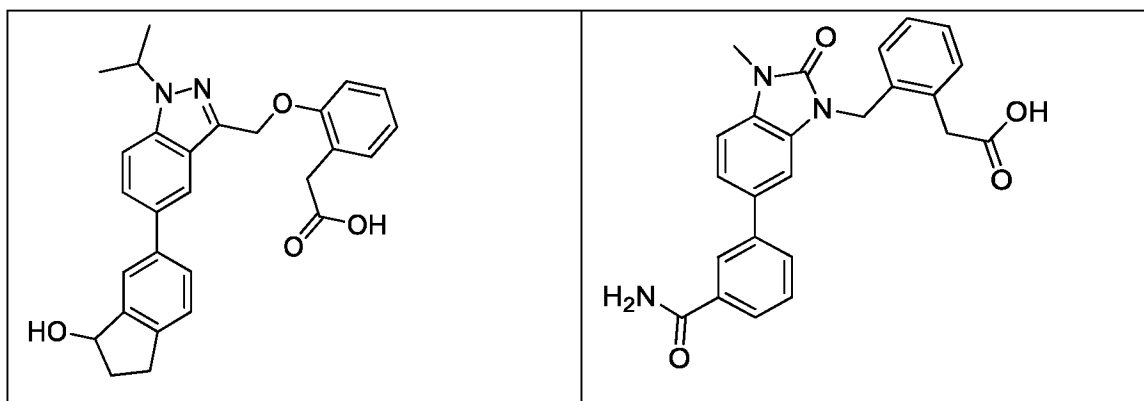
В определенных вариантах осуществления R^D представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо или алкил. В определенных вариантах осуществления R^B представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил. В дополнительных вариантах осуществления два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил.

10 В определенных вариантах осуществления R^A представляет собой H.

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





Фармацевтические композиции

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

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по данному изобретению дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент, отличный от соединения по данному изобретению. По меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может представлять собой агент, пригодный для лечения заболевания или состояния, характеризующихся aberrantной активностью калликрейна.

Фармацевтические композиции по данному изобретению можно приготовить путем объединения одного или более соединений по данному изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и, необязательно, одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

Способы применения

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

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

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

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

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

В данном документе «заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью калликреина» относится к любому заболеванию или состоянию, при котором желательно снизить активность калликреина. Например, может быть желательно снизить активность калликреина в условиях неадекватной активации или гиперактивации
25 калликреина.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся аберрантной активностью калликреина, характеризуется аберрантной активностью калликреинродственной пептидазы 5 (KLK5).

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние,
30 характеризующееся аберрантной активностью калликреина, представляет собой кожное заболевание.

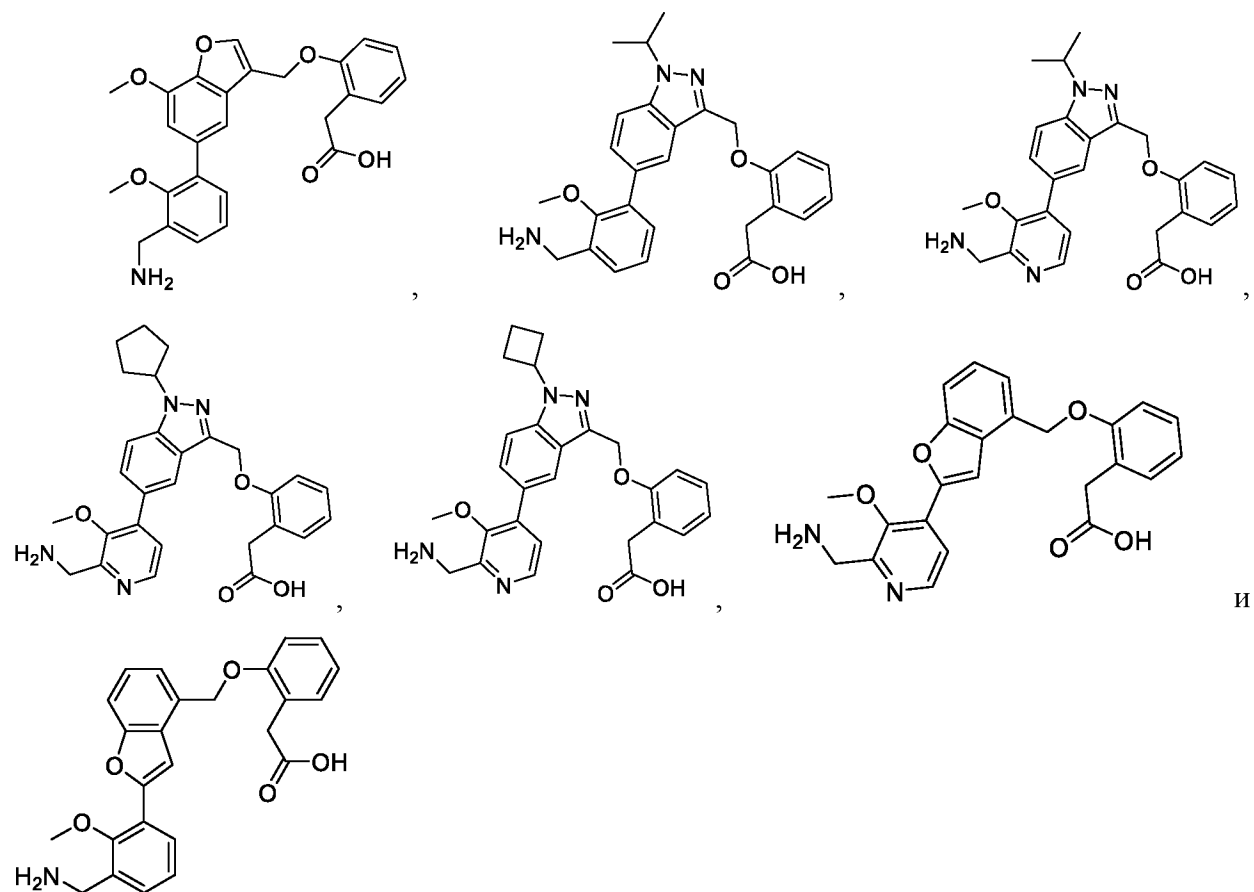
В определенных вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой экзему, атопическую экзему, атопический дерматит, ихтиозиформную (чешуйчатую) эритродермию (ИЭ), розацеа или кожную инфекцию.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой синдром Нетертона.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью калликрейна, выбрано из группы, состоящей из гиперчувствительности иммунной системы (атопии), синдрома гиперIgE, аллергии (включая аллергию на пищевые и воздушно-капельные агенты), астмы, аллергической астмы, хронического воспаления, ринита, конъюнктивита, ангионевротического отека, эозинофилии, эозинофильного эзофагита, задержки роста, задержки развития, влагалищного трихорексиса (ТИ), инфекций дыхательных путей, системных инфекций и желудочно-кишечных расстройств.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой рак. Рак может быть выбран из рака яичников, рака молочной железы, рака простаты, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, мультиформной глиобластомы и нейробластомы.

В определенных аспектах в данном изобретении предложены способы лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью калликрейна, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли; где соединение выбрано из группы, состоящей из:



В определенных таких вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью калликреина, характеризуется aberrантной активностью калликреинродственной пептидазы 5 (KLK5).

5 В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью калликреина, представляет собой кожное заболевание.

В определенных вариантах осуществления кожное заболевание представляет собой экзему, атопическую экзему, атопический дерматит, ихтиозиформную (чешуйчатую) эритродермию (ИЭ), розацеа или кожную инфекцию.

10 В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой синдром Нетертона.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью калликреина, выбрано из группы, состоящей из ринита, конъюнктивита, ангионевротического отека, эозинофилии, эозинофильного
15 эзофагита, задержки роста, задержки развития, влагилищного трихорексиса (ТТ), инфекций дыхательных путей, системных инфекций и желудочно-кишечных расстройств.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние, характеризующееся aberrантной активностью калликреина, выбрано из группы, состоящей из гиперчувствительности иммунной системы (атопии), синдрома гиперIgE, аллергии
20 (включая аллергию на пищевые и воздушно-капельные агенты), астмы, аллергической астмы и хронического воспаления.

В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой рак. Рак может быть выбран из рака яичников, рака молочной железы, рака простаты, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, мультиформной глиобластомы и нейробластомы.

25 *Составы, пути введения и дозировка*

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

Таким образом, соединения по данному изобретению можно вводить системно, например, перорально, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель или усваиваемый съедобный носитель. Они могут быть заключены

в желатиновые капсулы с твердой или мягкой оболочкой, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение могут быть объединены с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и применяться в форме таблеток для приема
5 внутрь, трансбуккальных таблеток, пастилок, таблеток, капсул, паст, кремов, мазей, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель. Такие композиции и препараты должны содержать не менее 0,1% действующего вещества. Процентное содержание активного соединения в композициях и препаратах может, конечно, варьироваться и обычно может составлять от около 2% до около 60% массы данной стандартной лекарственной формы. Количество
10 активного соединения в таких терапевтически полезных композициях таково, что будет достигнут эффективный уровень дозы, например, после введения человеку.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т. п. могут также содержать следующие фармацевтически приемлемые носители: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как
15 дикальцийфосфат; разрыхлитель, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т. п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как мята перечная, масло грушанки или вишневый ароматизатор. Когда стандартной лекарственной формой является капсула, она может содержать, кроме
20 материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или иным образом модифицировать физическую форму твердой стандартной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и т. п. Сироп или эликсир может содержать
25 активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой стандартной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того,
30 активное соединение могут быть включены в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Соединения по данному изобретению также можно вводить внутривенно или внутривнутрино путем инфузии или инъекции. Растворы можно приготовить в воде или физиологически приемлемом водном растворе, необязательно смешанном с нетоксичным
35 поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в

глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

5 Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие соединение по данному изобретению, которые адаптированы для импровизации при приготовлении стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, текучей и стабильной в условиях
10 производства и хранения. Жидкий носитель может представлять собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т. п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет образования липосом, за счет поддержания
15 требуемого размера частиц в случае дисперсий или за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов может быть обеспечено с помощью разных антибактериальных и противогрибковых агентов, таких как, например, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота, тимерозал, и тому подобное. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические агенты, например сахара,
20 буферы или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъекцируемых композиций может быть достигнута путем использования в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения по данному документу в необходимом количестве в соответствующий растворитель с
25 различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций способы приготовления могут включать вакуумную сушку и лиофильную сушку, которые дают порошок активного ингредиента, а также любой дополнительный желаемый ингредиент, присутствующий в предварительно
30 стерильно отфильтрованных растворах.

Для местного применения соединения по данному изобретению можно применять в чистой форме, т. е. когда они представляют собой жидкости. Однако обычно желательно наносить их на кожу в виде композиций или составов в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем для применения в дерматологии, который может быть твердым или
35 жидким.

Подходящие твердые носители включают мелкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и т. п. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или водно-спиртовые/гликолевые смеси, в которых данное соединение может быть растворено или диспергировано в эффективных количествах, необязательно с помощью нетоксичных
5 поверхностно-активных веществ. Адьюванты, такие как отдушки и дополнительные antimicrobные агенты, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции можно наносить с впитывающих прокладок, использовать для пропитки бинтов и других повязок или распылять на пораженный участок
10 с помощью распылителей помпового или аэрозольного типа.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные материалы, также можно использовать с жидкими носителями для образования пастообразных паст, гелей, мазей, мыла и т. п. для нанесения
15 непосредственно на кожу пользователя.

Примеры подходящих дерматологических композиций, которые можно использовать для доставки соединений по данному изобретению в кожу, известны в данной области техники; например, см. Jacquet et al. (патент США № 4 608 392; включенный в данный документ посредством ссылки), Geria (патент США № 4 992 478; включенный в
20 данный документ посредством ссылки), Smith et al. (патент США № 4 559 157; включенный в данный документ посредством ссылки), и Wortzman (патент США № 4 820 508; включенный в данный документ посредством ссылки).

Подходящие дозы соединений можно определить, по меньшей мере, первоначально, путем сравнения их активности *in vitro* и активности *in vivo* на животных моделях. Способы
25 экстраполяции эффективных доз мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № № 4 938 949 (включенный в данный документ посредством ссылки).

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

Однако в целом подходящая доза будет находиться в диапазоне от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела реципиента в сутки, например, от около 3 до около 90 мг/кг массы

тела в сутки, от около 6 до около 75 мг на килограмм массы тела в сутки, от около 10 до около 60 мг/кг массы тела в сутки, или от около 15 до около 50 мг/кг массы тела в сутки.

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

Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также можно вводить в сочетании с другими терапевтическими агентами, например, другими агентами, которые подходят для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью калликреина. Соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также можно вводить в сочетании с другими терапевтическими агентами, например, другими агентами, которые подходят для лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью KLK5. В определенных вариантах осуществления соединения по данному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также можно вводить в сочетании с одним или более другими терапевтическими агентами, которые подходят для лечения или профилактики синдрома Нетертона.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с пролонгированным высвобождением, отсроченным высвобождением или пролонгированным высвобождением, такие как хорошо известные в данной области. В таких системах можно избежать повторного введения активного соединения, что повышает удобство для субъекта и врача. Многие типы систем доставки высвобождения доступны и известны специалистам в данной области техники. Может быть желательным применение имплантата длительного действия с замедленным высвобождением. Долгосрочное высвобождение, как используется в данном документе, означает, что система доставки или имплантат сконструированы и приспособлены для доставки терапевтических уровней активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней, а предпочтительно 60 дней.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению составлено для внутриглазного введения, например, прямой инъекции или введения вместе

с внутриглазным медицинским устройством или в сочетании с ним. В определенных вариантах осуществления соединение по данному изобретению составлено для применения в качестве раствора для офтальмологического применения. В определенных вариантах осуществления соединения по данному изобретению можно вводить посредством доставки в глаза, например, путем местного введения в глаза, включая местное, интравитреальное, 5 периокулярное, трансклеральное, ретробульбарное, юкстасклеральное, супрахориоидальное или субтеноновое введение. Соединение по данному изобретению можно вводить посредством доставки в глаза либо отдельно, либо в сочетании с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

10 Соединения по данному изобретению могут быть приготовлены для введения в медицинское устройство, которое может включать любые из множества обычных графтов, стентов, включая стент-графты, катетеры, баллоны, корзины или другие устройства, которые могут быть развернуты или постоянно имплантированы в просвет тела. В качестве конкретного примера было бы желательно иметь устройства и способы, которые могут 15 доставлять соединения по данному изобретению в область тела, подвергшуюся лечению с помощью интервенционной техники.

В иллюстративном варианте осуществления соединения по данному изобретению может быть нанесено внутри медицинского устройства, такого как стент, и доставлено к месту лечения для лечения части тела.

20 Стенты использовались в качестве средств доставки терапевтических агентов (т. е. лекарственных средств). Внутрисосудистые стенты обычно постоянно имплантируют в коронарные или периферические сосуды. Конструкции стентов включают конструкции патента США № 4 733 655 (Palmaz), патенте США № 4 800 882 (Gianturco) или патента США № 4 886 062 (Wiktor). К таким конструкциям относятся как металлические, так и 25 полимерные стенты, а также саморасширяющиеся и баллонно-расширяемые стенты. Стенты также можно использовать для доставки лекарственного средства в место контакта с сосудистой сетью, как описано в патенте США № 5 102 417 (Palmaz), патенте США № 5 419 760 (Narciso, Jr.), патенте США № 5 429 634 (Narciso, Jr.), и международных патентных заявках WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), 30 например.

Термин «помещенный» означает, что соединение покрывают, адсорбируют, помещают или иным образом вводят в устройство способами, известными в данной области. Например, соединение может быть внедрено и высвобождено изнутри («матричный тип») или окружено и высвобождено через полимерные материалы 35 («резервуарного типа»), которые покрывают или охватывают медицинское устройство. В

последнем примере соединения могут быть захвачены полимерными материалами или связаны с полимерными материалами с использованием одного или более методов получения таких материалов, известных в данной области. В других составах соединения может быть связано с поверхностью медицинского устройства без необходимости нанесения покрытия, например, с помощью отделяемых связей, и высвободиться со временем или может быть удалено с помощью активных механических или химических процессов. В других составах соединения может находиться в перманентно иммобилизованной форме, которая представляет соединение в месте имплантации.

В определенных вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут быть включены в полимерные композиции во время формирования биосовместимых покрытий для медицинских устройств, таких как стенты. Покрытия, полученные из этих компонентов, обычно однородны и могут быть использованы для покрытия ряда устройств, предназначенных для имплантации.

Полимер может быть либо биостабильным, либо биорассасываемым полимером в зависимости от желаемой скорости высвобождения или желаемой степени стабильности полимера, но часто для этого варианта осуществления предпочтительным является биорассасываемый полимер, поскольку, в отличие от биостабильного полимера, он не будет присутствовать длительное время после имплантации, чтобы вызвать любой неблагоприятный, хронический местный ответ. Биоабсорбируемые полимеры, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-со-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксibuтират), поли(гидроксibuтират-ковалерат), полидиоксанон, полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D, L-молочную кислоту), поли(D, L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевую кислоту-со-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), полифосфэфир, полифосфэфируретан, поли(аминокислоты), цианоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополи(эфир-сложные эфиры) (например, PEO/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, полиэпсилон капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биорассасываемые полимеры, известные в данной области техники. Кроме того, можно использовать биостабильные полимеры с относительно низкой хронической реакцией тканей, такие как полиуретаны, силиконы и полиэфир, а также другие полимеры, если их можно растворять

и отверждать или полимеризовать на медицинском устройстве, такие как полиолефины, сополимеры полиизобутилен и этилен-альфаолефинов; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенидные полимеры и сополимеры, такие как поливинилхлорид; поливинилпирролидон; поливиниловые эфиры, такие как поливинилметилвый эфир; 5 поливинилиденгалогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливинилкетоны; ароматические соединения поливинила, такие как полистирол, сложные эфиры поливинила, такие как поливинилацетат; сополимеры мономеров винила друг с другом и олефинами, такие как сополимеры этилен-метилметакрилата, сополимеры акрилонитрила-стирола, смолы ABS и сополимеры этилен- 10 винилацетата; сополимер пирана; полигидрокси-пропил-метакриламид-фенол; полигидроксиэтил-аспартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоильными остатками; полиамиды, такие как нейлон 66 и поликапролактан; алкидные смолы, поликарбонаты; полиоксиметилены; полиимиды; простые полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискоза; вискоза-триацетат; целлюлоза, ацетат 15 целлюлозы, бутират целлюлозы; бутират ацетата целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; эфиры целлюлозы; и карбоксиметилцеллюлоза.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформованы в изделия определенной формы, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и т. п.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение по данному 20 изобретению соединено с полимерной или полупроницаемой полимерной матрицей, которая формируется в виде стента или устройства стент-графта.

Как правило, полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем центрифугирования, погружения или распыления. Для этой цели также могут быть использованы дополнительные методы, известные в данной области техники. Методы 25 распыления включают традиционные методы, а также методы микроосаждения с помощью струйного типа дозатора. Кроме того, полимер может быть нанесен на имплантируемое устройство с помощью фотошаблона, чтобы разместить полимер только на определенных частях устройства. Это покрытие устройства обеспечивает равномерный слой вокруг устройства, что позволяет улучшить диффузию различных аналитов через покрытие 30 устройства.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения по данному изобретению созданы для высвобождения из полимерного покрытия в окружающую среду, в которой находится медицинское устройство. Предпочтительно соединения высвобождаются контролируемым образом в течение длительного периода времени 35 (например, месяцев) с использованием по меньшей мере одного из нескольких хорошо

известных методов, включающих полимерные носители или слои для контроля элюирования. Некоторые из этих методов описаны в заявке на патент США 2004/0243225A1, полное описание которой включено в данный документ в полном объеме.

Кроме того, как описано, например, в патенте США № 6 770 729, который включен в данный документ в полном объеме, реагенты и условия реакции полимерных композиций можно регулировать таким образом, чтобы можно было контролировать высвобождение соединения из полимерного покрытия. Например, коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий можно модулировать для регулирования высвобождения соединения из полимерного покрытия. В вариации на эту тему можно контролировать коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий, чтобы модулировать способность анализа, присутствующего в среде, в которой находится медицинское устройство (например, анализа, который способствует разрушению или гидролизу некоторой части полимера) для доступа к одному или более компонентам полимерной композиции (и, например, для модулирования тем самым высвобождения соединения из полимерного покрытия). Еще один вариант осуществления изобретения включает устройство, имеющее множество полимерных покрытий, каждое из которых имеет множество коэффициентов диффузии. В таких вариантах осуществления изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия можно регулировать с помощью множества полимерных покрытий.

В еще одном варианте осуществления изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия регулируется путем модулирования одного или более свойств полимерной композиции, таких как наличие одного или более эндогенных или экзогенных соединений, или, альтернативно, pH полимерной композиции. Например, некоторые полимерные композиции могут быть разработаны так, чтобы высвободить соединение в ответ на снижение pH полимерной композиции.

Наборы

В изобретении также предлагается набор, содержащий соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, упаковочный материал и инструкции по введению соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, млекопитающему для лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью калликреина. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека. В одном варианте осуществления заболевание или состояние представляет собой синдром Нетертона.

В изобретении также предлагается набор, содержащий соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере один другой

терапевтический агент, упаковочный материал и инструкции по введению соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, и другой терапевтический агент или агенты млекопитающему для лечения или предотвращения заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью калликреина. В одном варианте осуществления млекопитающее представляет собой человека. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой синдром Нетертона.

Специалисту в соответствующей области техники будет понятно, что другие подходящие модификации и адаптации композиций и способов, описанных в данном документе, очевидны из описания изобретения, содержащегося в данном документе, с учетом информации, известной среднему специалисту в данной области, и могут быть выполнено без выхода за рамки объема изобретения или любого его варианта осуществления.

ПРИМЕРЫ

Теперь, после подробного описания данного изобретения, его можно будет более ясно понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены в данный документ только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения изобретения.

Список методов очистки, используемых в следующих схемах

Способы очистки, используемые в схемах, описанных в данном документе, являются следующими:

Метод-А

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–50%]

Метод-В

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%]

Метод-С

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%]

Метод-Д

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–100%]

Метод-Е

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 (дихлорметан 80%, метанол 18% и конц. гидроксид аммония 2%) в ДХМ от 0–70%]

Метод-F

5 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–100%]

Метод-G

Обращенно-фазная колоночная хроматография [колонка C-18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%]

Метод-H

10 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–80%]

Метод-I

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%]

15 Метод-J

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%]

Метод-K

20 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–50%]

Метод-L

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%]

Метод-M

25 Обращенно-фазная колоночная хроматография [колонка C-18 (30 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%]

Метод-N

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–60%]

30 Метод-O

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%]

Метод-P

35 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–50%]

Метод-Q

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%]

Метод-R

- 5 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–100%]

Метод-S

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–30%]

- 10 Метод-T

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%]

Метод-U

- 15 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%]

Метод-V

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–50%]

Метод-W

- 20 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (80 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–100%]

Метод-X

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–60%]

- 25 Метод-Y

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–50%]

Метод-Z

- 30 Обращенно-фазная колоночная хроматография [колонка C-18 (120 г), элюируя ACN в воде от 0–60%, затем 60–10%]

Метод-AA

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%]

Метод-AB

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–80%]

Метод-AC

5 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–70%]

Метод-AD

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%] с последующей обращенно-фазной колоночной хроматографией [колонокка C-18 (120 г), элюируя ACN в воде от 0–100%]

10 Метод-AE

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–70%]

Метод-AF

15 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%]

Метод-AG

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–70%]

Метод-AH

20 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя ДХМ в EtOAc/MeOH (9:1) от 0–60%]

Метод-AI

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя DMA-50 (дихлорметан 50%, метанол 40% и конц. гидроксид аммония 10%) в ДХМ от 0–70%]

25 Метод-AJ

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–100%]

Метод-AK

30 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя DMA-50 в ДХМ от 0–50%]

Метод-AL

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–70%]

Метод-AM

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–50%]

Метод-AN

5 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в н-гептане от 0% до 10%]

Метод-AO

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–50%]

Метод-AP

10 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%]

Метод-AQ

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–60%]

15 Метод-AR

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–60%]

Метод-AS

20 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–60%]

Метод-AT

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–30%]

Метод-AU

25 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–25%]

Метод-AV

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–25%]

30 Метод-AW

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0–50%]

Метод-AX

35 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–25%]

Метод-AY

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в н-гептане от 0% до 15%]

Метод-AZ

- 5 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в н-гептане от 0% до 5%]

Метод-BA

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в н-гептане от 0% до 8%]

10 Метод-BB

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–50%]

Метод-BC

- 15 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0–100%]

Метод-BD

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–25%]

Метод-BE

- 20 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–20%]

Метод-BF

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–30%]

25 Метод-BG

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0–100%]

Метод-BH

- 30 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0–50%]

Метод-BI

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–60%]

Метод-BJ

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc в н-гептане от 0% до 30%]

Метод-BK

5 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (4 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–70%]

Метод-BL

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–30%]

Метод-BM

10 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–20%]

Метод-BN

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (80 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–70%]

15 Метод-BO

Обращенно-фазная колоночная хроматография [колонка C-18 (40 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%]

Метод-BP

20 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–80%]

Метод-BQ

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (120 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0–50%]

Метод-BR

25 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–30%]

Метод-BS

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (24 г), элюируя ДХМ в гексане от 0–50%]

30 Метод-BT

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–20%]

Метод-BU

35 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0–10%]

Метод-BV

Обращенно-фазная колоночная хроматография [колонка C-18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%]

Метод-BW

- 5 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (40 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–100%]

Метод-BX

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель (25 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–30%]

10 Метод-BY

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 1–5%]

Метод-BZ

- 15 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель, элюируя MeOH в ДХМ от 1–10%]

Метод-CA

- 20 Препаративная очистка ВЭЖХ; препаративная ВЭЖХ Gilson [Waters X-Select CSH 250 мм X 30 мм, 5 м, подвижная фаза А: 0,1% ТФУ в воде, подвижная фаза В: Ацетонитрил, время градиента/% В: 0/05, 3/05, 8/15, 15/25, 20/30, 25/35, 26/95, 32/95, 33/05, 40/05. Скорость потока: 25 мл/мин, разбавитель: H₂O + ACN]

Метод-CB

- 25 Препаративная очистка ВЭЖХ; препаративная ВЭЖХ Shimadzu [Waters X-Select CSH 250 мм X 30 мм, 5 м, подвижная фаза А: 0,1% ТФУ в воде, подвижная фаза В: Ацетонитрил, время градиента/% В: 0/05, 3/05, 8/12, 15/18, 20/23, 25/28, 30/35, 35/40, 36/95, 42/95, 43/05, 50/05, скорость потока: 25 мл/мин, разбавитель: ДМСО + ТГФ + ацетонитрил]

Метод-CC

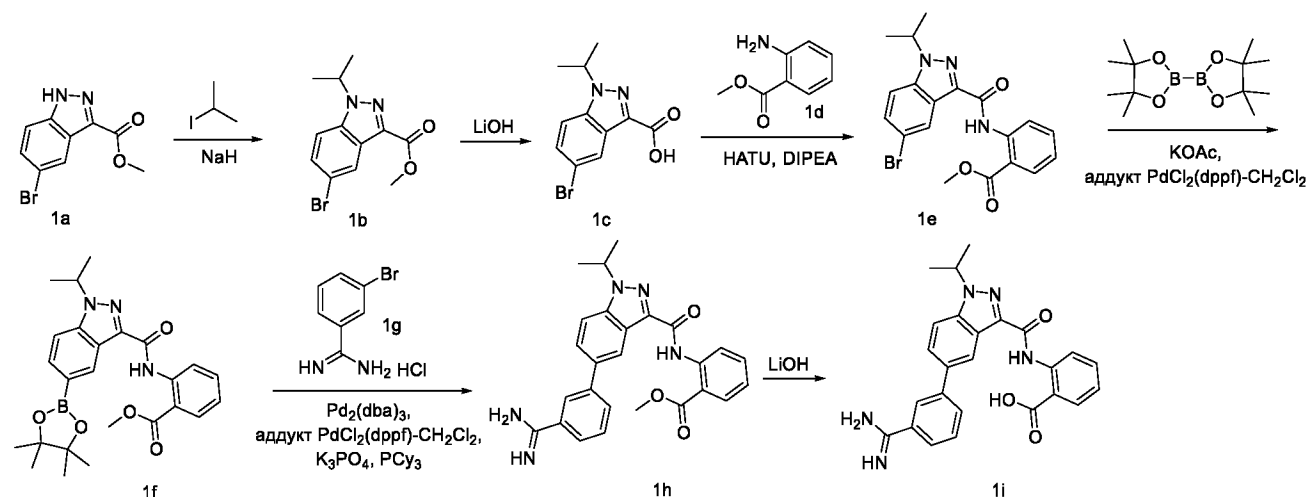
Обращенно-фазная колоночная хроматография [колонка C-18 (50 г), элюируя ACN в воде (содержащей 0,1% HCl) от 0–100%]

Метод-CD

- 30 Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель, элюируя EtOAc в гептане от 5–30%]

Метод-CE

Нормально-фазная колоночная флэш-хроматография [силикагель, элюируя EtOAc в гептане от 20–80%]



Получение 2-(5-(3-карбамимидаоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (**1i**)

- 5 Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**1b**)
- К раствору метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (6 г, 23,52 ммоль; номер CAS 78155-74-5) в ДМФА (50 мл) добавляли гидрид натрия (1,129 г, 28,2 ммоль) при 0 °С, перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением 2-иодпропана (7,12 мл, 70,6 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение периода 15 ч и выливали в EtOAc. Отделенный органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-А, с получением метил-5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**1b**) (2,8 г, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 (дд, *J* = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,92 – 7,83 (м, 1H), 7,61 (дд, *J* = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,21 – 5,07 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,50 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 297,20 (M+1).

- Стадия-2: Получение 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (**1c**)
- К раствору метил-5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**1b**) (1,4 г, 4,71 ммоль) в ТГФ/МеОН (10 мл; 1:1) добавляли раствор LiOH·H₂O (0,593 г, 14,13 ммоль) в воде (3 мл) и перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха, а полученный остаток растворяли в воде и подкисляли до pH~6. Полученное твердое вещество очищали используя метод-G, с получением 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (**1c**) (1,2 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,32 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,05 (гепт., *J* = 6,5 Гц, 1H), 1,48 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 283,00 и 285,00 (M+1).

Стадия-3: Получение метил-2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1e**)

К раствору 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (**1c**) (500 мг, 1,766 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли метил-2-аминобензоат (**1d**) (0,251 мл, 1,943 ммоль; номер CAS 134-20-3), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (DIPEA, 1,23 мл, 7,06 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (HATU, 1007 мг, 2,65 ммоль), а смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-D, с получением метил-2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1e**) (600 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,27 (с, 1H), 8,82 (дд, *J* = 8,5, 1,2 Гц, 1H), 8,38 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,07 (дд, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,75 – 7,61 (м, 2H), 7,23 (тд, *J* = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,18 (п, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 1,59 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 416,00 и 418,00 (M+1).

Стадия-4: Получение метил-2-(1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1f**)

К дегазированной смеси метил-2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1e**) (0,38 г, 0,913 ммоль), BISPIN (0,464 г, 1,826 ммоль) и ацетата калия (0,224 г, 2,282 ммоль) в безводном диоксане (10 мл) добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,045 г, 0,055 ммоль). Полученную смесь дегазировали и заполняли аргоном и нагревали при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (100 мл), а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали, используя метод-B, с получением метил-2-(1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1f**) (0,3 г, выход 71%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,31 (с, 1H), 8,85 (дд, *J* = 8,5, 1,1 Гц, 1H), 8,69 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 8,08 (дд, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, *J* = 8,7, 1,0 Гц, 1H), 7,73 (дт, *J* = 8,3, 1,4 Гц, 2H), 7,24 (тд, *J* = 7,7, 1,2 Гц, 1H), 5,19 (п, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,61 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 1,35 (с, 12H); МС (ИЭР+): 464,20 (M+1); МС (ИЭР+): 464,20 (M+1).

Стадия-5: Получение метил-2-(5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1h**)

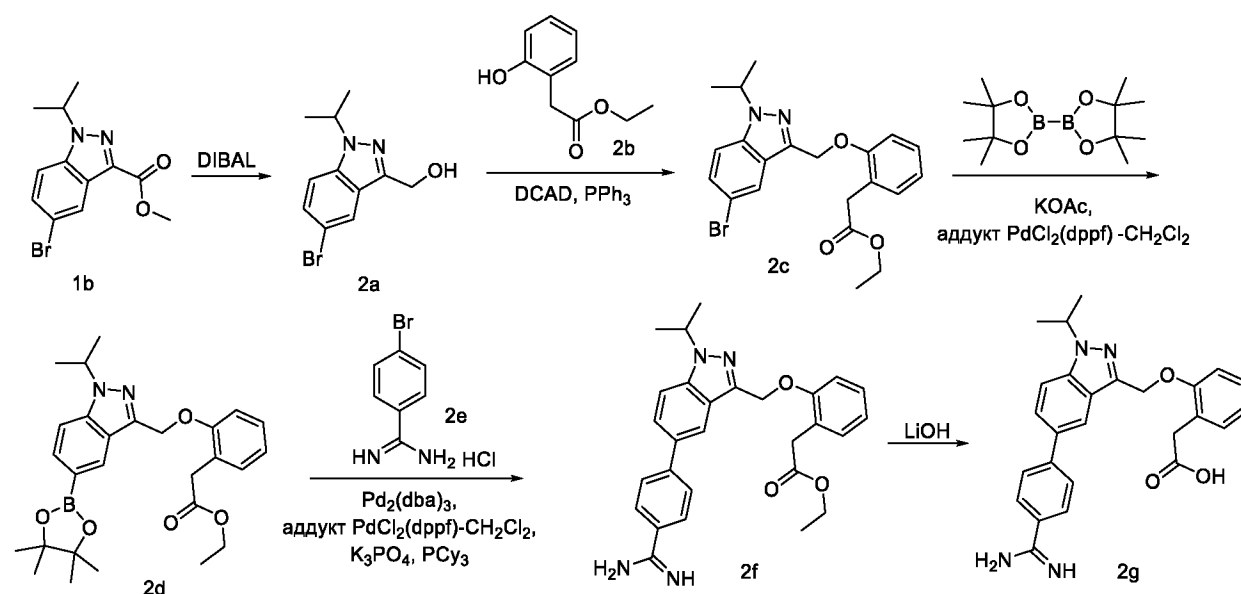
К дегазируемой смеси метил-2-(1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1f**) (150 мг, 0,324 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл,

соотношение 1:1) добавляли 3-бромбензидамида гидрохлорид (**1g**) (152 мг, 0,647 ммоль; номер CAS 16796-52-4), 2М водный раствор трикалия фосфата (0,647 мл, 1,295 ммоль), трициклогексилфосфин (18,16 мг, 0,065 ммоль), Pd₂(dba)₃ (29,6 мг, 0,032 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (26,4 мг, 0,032 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли Ag и нагревали при 100 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-Е, с получением метил-2-(5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1h**) (50 мг, выход 34%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 456,20 (M+1).

10 Стадия-6: Получение 2-(5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (**1i**)

Соединение **1i** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 данной схемы, из метил-2-(5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1h**) (50 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, соотношение 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (27,6 мг, 0,659 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соль 2-(5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (**1i**) (8 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,80 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,86 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,51 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,90 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,14 – 8,01 (м, 3H), 7,95 (д, J = 9,0, 1,7 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,67 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 5,30 - 5,12 (м, 1H), 1,61 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 442,20 (M+1); (ИЭР-): 440,10 (M-1).

Схема 2



Получение 2-(2-((5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**2g**)

Стадия-1: Получение (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**2a**)

К раствору метил-5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**1b**) (1,4 г, 4,71 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлажденному до -78 °С, добавляли диизобутилалюминийгидрид (DIBAL, 1M раствор в ТГФ, 11,78 мл, 11,78 ммоль) и перемешивали при -78 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили, осторожно добавляя воду (15 мл). Смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и перемешивали интенсивно в течение 1 ч. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя колоночную флэш-хроматографию [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0–100%] с получением (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**2a**) (1,1 г, выход 87%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 269,00 и 271,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2c**)

К раствору (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**2a**) (550 мг, 2,044 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**2b**) (387 мг, 2,146 ммоль; номер CAS 41873-65-8) и трифенилфосфина (643 мг, 2,452 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям при 0 °С раствор (E)-бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD, 900 мг, 2,452 ммоль) в ДХМ (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре и фильтровали для удаления нерастворимого твердого вещества. Фильтрат упаривали досуха, а полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–60%] с получением этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2c**) (570 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 431,10 и 433,10 (M+1); МС (ИЭР-): 429,10 и 431,05 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**)

Соединение **2d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2c**) (570 мг, 1,322 ммоль) в безводном диоксане (10 мл), используя BISPIN (671 мг, 2,64 ммоль), ацетат калия (324 мг, 3,30 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (64,8 мг, 0,079 ммоль) и перемешивая при 100 °С в течение 3 ч. Это дало после обработки и очистки, используя колоночную флэш-хроматографию [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0–40%] этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (500 мг, выход 79%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 479,30 (M+1); 501,30 (M+Na); МС (ИЭР-): 477,15 (M-1).

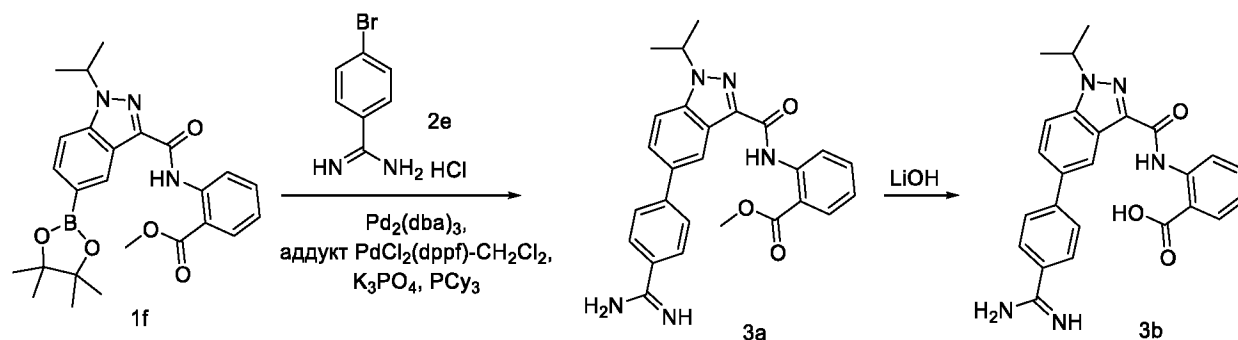
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2f**)

5 Соединение **2f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (250 мг, 0,523 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 4-бромбензимидамида гидрохлорид (**2e**) (246 мг, 1,045 ммоль; номер CAS 55368-42-8), 2 М раствор K_3PO_4 (1,045 мл, 2,09 ммоль), трициклогексилфосфин (29,3 мг, 0,105 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (47,9 мг, 0,052 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (42,7 мг, 0,052 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**2f**) (110 мг, выход 45%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 471,25 (M+1).

15 Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**2g**)

К раствору этил-2-(2-((5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2f**) (100 мг, 0,213 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, соотношение 1:1) добавляли раствор LiOH·H₂O (53,5 мг, 1,275 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивали при 50 °С в течение 5 ч. Это дало после обработки, как описано на стадии-2 схемы 1, и очистки, используя метод-Г, HCl соль 2-(2-((5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**2g**) (35 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,47 - 9,32 (м, 2H, D₂O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 8,02 – 7,91 (м, 4H), 7,89 - 7,79 (м, 2H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,95 - 6,87 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,14 - 4,94 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 443,20 (M+1); МС (ИЭР-): 441,20 (M-1).

Схема 3



Получение 2-(5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (**3b**)

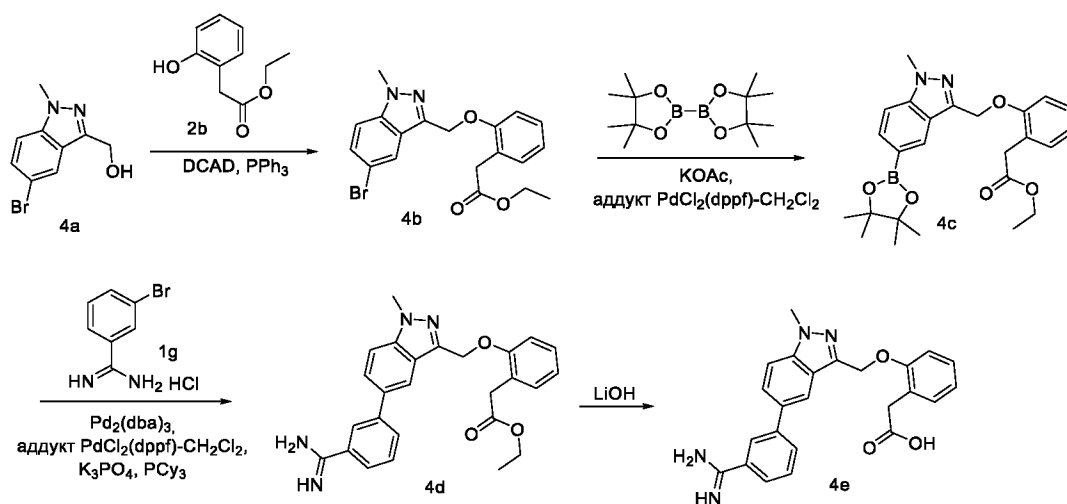
Стадия-1: Получение метил-2-(5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**3a**)

5 Соединение **3a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из метил-2-(1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**1f**) (150 мг, 0,324 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 4-бромбензиламида гидрохлорид (**2e**) (152 мг, 0,647 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,647 мл, 1,295 ммоль), трициклогексилфосфин (18,16 мг, 0,065 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (29,6 мг, 0,032 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (26,4 мг, 0,032 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-Е, метил-2-(5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоат (**3a**) (35 мг, выход 24%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 456,20 (M+1).

15 Стадия-2: Получение 2-(5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (**3b**)

Соединение **3b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из метил-2-(5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензоата (**3a**) (35 мг, 0,077 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор LiOH·H₂O (19,35 мг, 0,461 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-20 G, HCl соли 2-(5-(4-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)бензойной кислоты (**3b**) (12 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,84 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,39 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,00 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,90 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,12 – 7,99 (м, 4H), 7,99 – 7,89 (м, 3H), 7,67 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 5,36 - 25 5,07 (м, 1H), 1,61 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 442,20 (M+1); (ИЭР-): 440,15 (M-1).

Схема 4



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**4e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4b**)

5 Соединение **4b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метанола (**4a**) (500 мг, 2,074 ммоль; номер CAS 1352494-93-9) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (411 мг, 2,281 ммоль), трифенилфосфин (PPh₃) (653 мг, 2,489 ммоль), раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (914 мг, 2,489 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после
10 обработки, используя метод-Н, этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4b**) (400 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 403,10 и 405,10 (M+1); 425,10 и 427,00 (M+Na); МС (ИЭР-): 401,00 и 403,10 (M-1).
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4c**)

15 Соединение **4c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4b**) (400 мг, 0,992 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (504 мг, 1,984 ммоль), KOAc (243 мг, 2,480 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (48,6 мг, 0,06 ммоль), с получением после
20 обработки и очистки, используя метод-С, этил-2-(2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4c**) (320 мг, выход 72%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,71 - 7,60 (м, 2H), 7,34 - 7,24 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 - 6,88 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,86 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,31 (с, 12H), 0,89 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 451,30 (M+1); 473,20 (M+Na).

25 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4d**)

Соединение **4d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4c**) (320 мг, 0,711 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, соотношение
30 1:1), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (335 мг, 1,421 ммоль), 2М раствор K₃PO₄ (1,421 мл, 2,84 ммоль), трициклогексилфосфин (39,9 мг, 0,142 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (58 мг, 0,071 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (65,1 мг, 0,071 ммоль), с получением
35 после обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4d**) (200 мг, выход 64%) в виде
прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,67 (с, 3H), 8,18 - 8,08 (м, 2H), 8,00 (д,

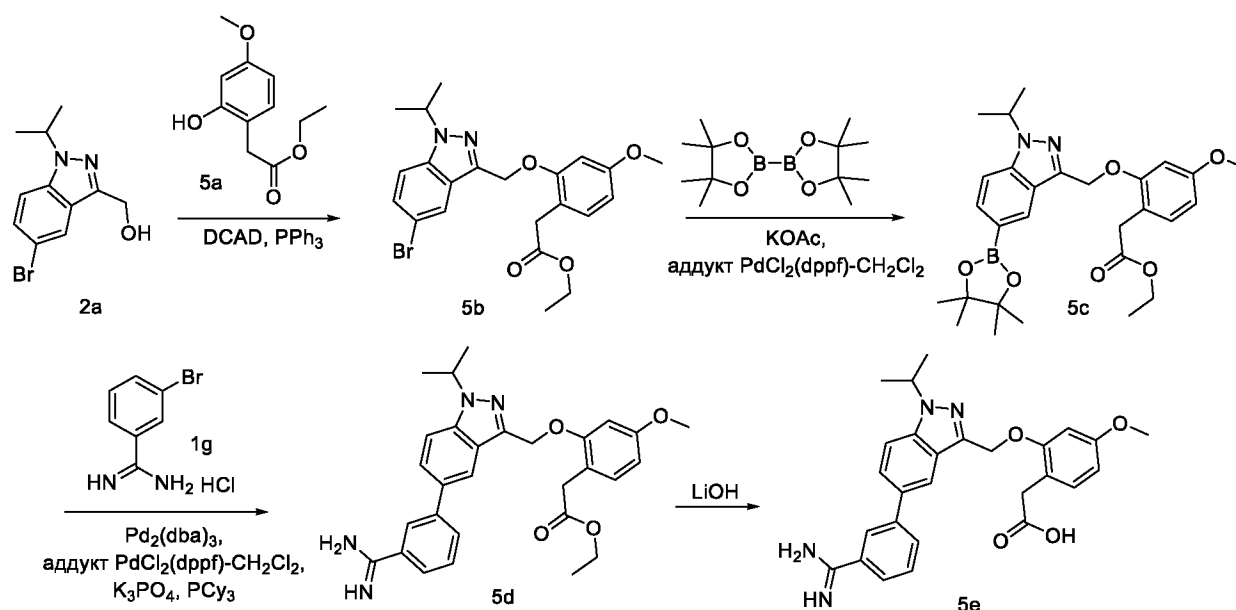
$J = 7,8$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,84 - 7,69 (м, 2H), 7,63 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,28 (к, $J = 5,7, 4,2$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,00 - 6,80 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,73 - 3,62 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 0,87 - 0,61 (м, 3H); МС (ИЭР+): 443,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**4e**)

Соединение **4e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 2, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4d**) (200 мг, 0,452 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (114 мг, 2,71 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G,

НСl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**4e**) (80 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,08 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,45 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,21 (с, 1H), 8,16 (т, 1H), 8,10 (дт, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,85 - 7,74 (м, 2H), 7,70 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,31 - 7,23 (м, 2H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 6,98 - 6,86 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 415,15 (M+1); (ИЭР-): 413,15 (M-1).

Схема 5



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**5e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5b**)

Соединение **5b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанол (**2a**) (500 мг, 1,858 ммоль) в ДХМ (20 мл),

используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (430 мг, 2,044 ммоль; получен в соответствии с процедурой, описанной Kotian, Pravin L. et al. международная заявка РСТ (2019), WO 2019195720 A1 20191010), трифенилфосфин (585 мг, 2,229 ммоль), раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (819 мг, 2,229 ммоль) в ДХМ (10 мл),
5 с получением после обработки и очистки, используя метод-Н, этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5b**) (470 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 461,10 и 463,10 (М+1); МС (ИЭР-): 459,00 и 461,05 (М-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-
10 2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5c**)

Соединение **5c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5b**) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (517 мг, 2,038 ммоль), КОАс (250 мг, 2,55 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (49,9 мг, 0,061 ммоль), с получением после обработки
15 и очистки, используя метод-С, этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5c**) (380 мг, выход 73%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 509,30 (М+1).

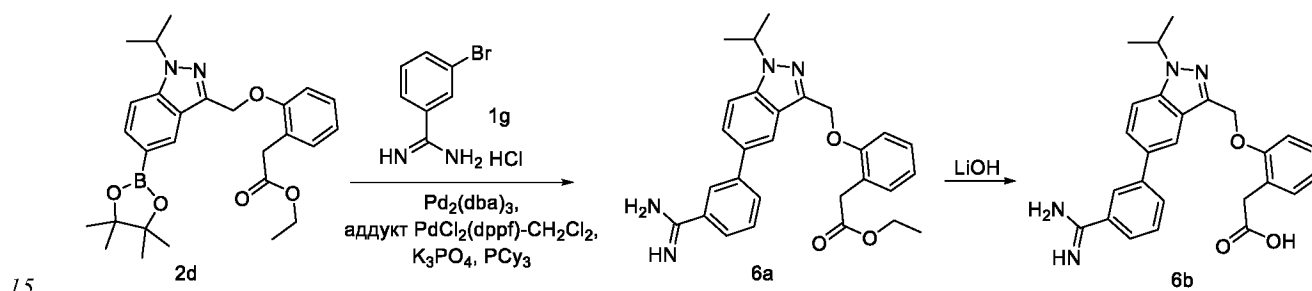
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5d**)

Соединение **5d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5c**) (380 мг, 0,747 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1),
используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (352 мг, 1,495 ммоль), К₃РO₄ (2М водный раствор, 1,495 мл, 2,99 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (61 мг, 0,075 ммоль),
25 трициклогексилфосфин (41,9 мг, 0,149 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (68,4 мг, 0,075 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5d**) (200 мг, выход 54%) в виде прозрачного масла; 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*₆) δ 8,36 (с, 2Н), 8,08 (с, 2Н), 7,93 (д, *J* = 7,7 Гц, 1Н), 7,84 (с, 2Н), 7,74 (д, *J* = 7,8 Гц, 1Н), 7,59 (т, *J* = 7,7
30 Гц, 1Н), 7,07 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 6,88 (д, *J* = 2,4 Гц, 1Н), 6,48 (дд, *J* = 8,3, 2,3 Гц, 1Н), 5,44 (с, 2Н), 5,06 (п, *J* = 6,5 Гц, 1Н), 3,76 (с, 3Н), 3,66 (д, *J* = 7,3 Гц, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 3,45 (с, 2Н), 1,51 (д, *J* = 6,5 Гц, 6Н), 0,78 (т, *J* = 7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 501,30 (М+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**5e**)

Соединение **5e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5d**) (200 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (101 мг, 2,397 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**5e**) (35 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,46 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,17 (дт, J = 9,1, 1,6 Гц, 2H), 8,09 (дт, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,81 – 7,74 (м, 1H), 7,70 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,19 - 4,94 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 473,20 (M+1); МС (ИЭР-): 471,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₇H₂₈N₄O₄·HCl·2H₂O: C, 59,50; H, 6,10; Cl, 6,50; N, 10,28; найдено: C, 59,32; H, 5,98; Cl, 6,77; N, 10,33.

Схема 6



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**6b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**6a**)

20 Соединение **6a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (250 мг, 0,523 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (246 мг, 1,045 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 1,045 мл, 2,090 ммоль), трициклогексилфосфин (29,3 мг, 0,105 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (42,5 мг, 0,052 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (47,9 мг, 0,052 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-E, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**6a**) (70 мг, выход 29%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 471,30 (M+1).

30 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**6b**)

Соединение **6b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 2 из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**6a**) (70 мг, 0,149 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя

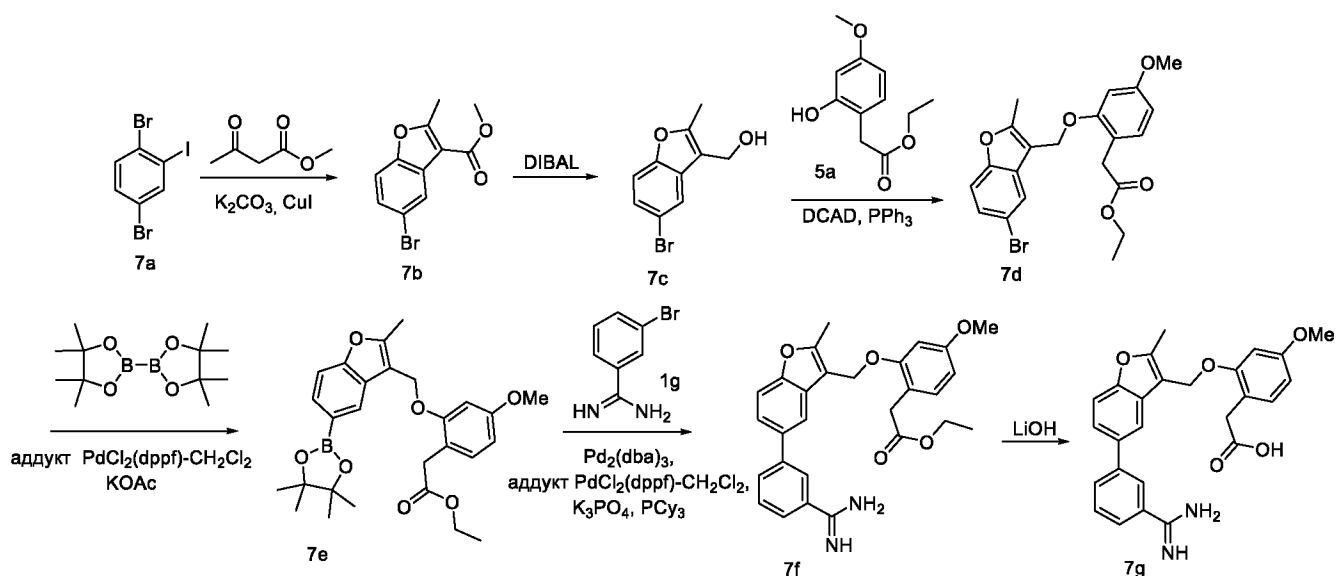
5 раствор LiOH·H₂O (37,5 мг, 0,893 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и

очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1H-

индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**6b**) (22 мг, выход 33%) в виде белого

10 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,46 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,20 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,22 – 8,13 (м, 2H), 8,09 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,78 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,70 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,24 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 6,96 – 6,87 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,11 - 5,00 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 443,20 (M+1); (ИЭР-): 441,20 (M-1).

Схема 7



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-

15 метоксифенил)уксусной кислоты (**7g**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**7b**)

К перемешиваемому раствору иодида меди(I) (1,369 г, 7,19 ммоль) и карбоната калия (19,10

г, 138 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли 1,4-дибром-2-иодбензол (**7a**) (20 г, 55,3 ммоль; номер

20 CAS 89284-52-6), метилацетоацетат (8,95 мл, 83 ммоль) в атмосфере аргона и нагревали при

90 °С в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры,

25 разбавляли EtOAc и экстрагировали в воде. Органический слой сушили, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-I, с

получением метил-5-бром-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**7b**) (4,2 г, выход 28%) в

виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,96 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**7c**)

К раствору метил-5-бром-2-метилбензофуран-3-карбоксилата (**7b**) (2 г, 7,43 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям при 0 °С в атмосфере азота DIBAL (1,0 М в ДХМ, 18,58 мл, 18,58 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (500 мл) и гасили последовательным добавлением при 0 °С H₂O (0,74 мл), 15% водного раствора NaOH (0,74 мл) и H₂O (1,86 мл). Смесь затем перемешивали в течение 15 мин при КТ, с последующим добавлением безводного MgSO₄ (10 г). После дополнительной 15-минутного перемешивания мутную белую смесь фильтровали. Остаток промывали EtOAc (200 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали, используя метод-*J*, с получением (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**7c**) (1,48 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,79 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J* = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 5,06 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**7d**)

Соединение **7d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метанола (**7c**) (1 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя трифенилфосфин (1,197 г, 4,56 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (0,959 г, 4,56 ммоль), раствор бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (1,675 г, 4,56 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-*K*, этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**7d**) (875 мг, выход 49%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,75 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,41 (дд, *J* = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,91 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 0,96 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 454,6 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**7e**)

Соединение **7e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 2, из этил-2-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**7d**) (870 мг, 2,008 ммоль), в безводном диоксане (50 мл), используя BISPIN (1020 мг, 4,02 ммоль), KOAc (690 мг, 7,03 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (246 мг, 0,301 ммоль) и нагревая при 6 ч при 90 °С. Добавляли вторую загрузку BISPIN (510 мг, 2,008 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (164 мг, 0,201 ммоль) и перемешивали в течение ночи до завершения реакции. Это дало после обработки и очистки, используя метод-*L*, этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)ацетат (**7e**) (750 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (с, 1H), 7,58 (дд, *J* = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,11 – 7,05 (м, 1H), 6,83 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,50 (дд, *J* = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,20 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 3,85 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,30 (с, 12H), 0,90 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

5 Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**7f**)

Соединение **7f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(4-метокси-2-((2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**7e**) (300 мг, 0,625 ммоль) в диоксане (20 мл),

10 используя 3-бромбензимидамид (**1g**) (249 мг, 1,249 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 0,625 мл, 2,498 ммоль), трициклогексилфосфин (52,5 мг, 0,187 ммоль), Pd₂(dba)₃ (114 мг, 0,125 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (102 мг, 0,125 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**7f**) (97 мг, 0,205 ммоль, выход

15 32,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+) 473,2 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**7g**)

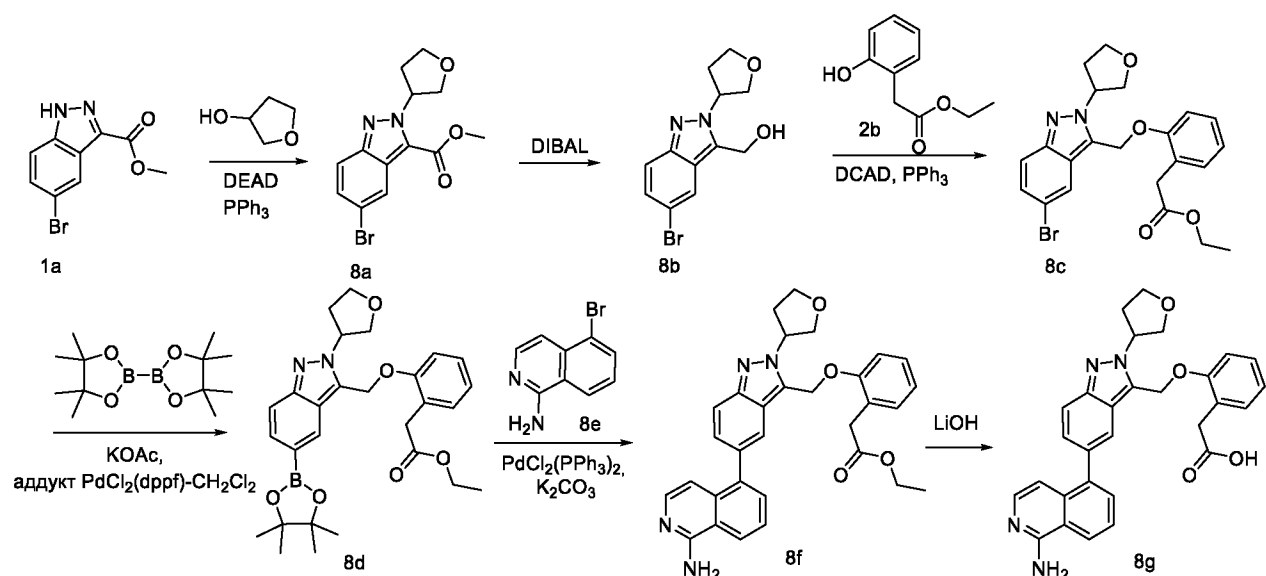
Соединение **7g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-4-

20 метоксифенил)ацетата (**7f**) (97 мг, 0,205 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (105 мг, 2,498 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)-

4-метоксифенил)уксусной кислоты (**7g**) (22 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества;

25 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,03 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,48 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,20 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,15 (с, 1H), 8,12 – 8,02 (м, 2H), 7,79 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,76 – 7,61 (м, 3H), 7,08 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,84 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 2,54 (с, 3H); МС (ИЭР+): 445,2 (M+1); (ИЭР-): 443,1 (M-1); Анализ рассчитывали для C₂₆H₂₄N₂O₅·HCl·0.75H₂O: С, 63,16; Н, 5,40; N, 5,67; найдено: С, 63,02; Н, 5,28; N, 5,84.

30 Схема 8



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**8g**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-карбоксилата (**8a**)

5

(*E*)-диэтил-диазен-1,2-дикарбоксилат (DEAD) (5,46 г, 31,4 ммоль) добавляли по каплям к реакционной смеси трифенилфосфина (8,23 г, 31,4 ммоль), тетрагидрофуран-3-ола (2,76 г, 31,4 ммоль) и метил-5-бром-1Н-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (4 г, 15,68 ммоль) в ТГФ при 0 °С и перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Растворитель удаляли под вакуумом, а полученный остаток очищали, используя метод-*N*, с получением метил-5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-карбоксилата (**8a**) (3,6 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 - 8,12 (м, 1Н), 7,81 (дд, *J* = 9,1, 0,8 Гц, 1Н), 7,49 (дд, *J* = 9,1, 1,9 Гц, 1Н), 6,22 - 6,11 (м, 1Н), 4,18 - 4,01 (м, 3Н), 3,99 (с, 3Н), 3,94 - 3,86 (м, 1Н), 2,58 - 2,50 (м, 2Н).

10

Стадия-2: Получение (5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метанола (**8b**)

15

Соединение **8b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 7, из метил-5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-карбоксилата (**8a**) (3,6 г, 11,07 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя диизобутилалюминийгидрид (1М раствор в дихлорметане, 27,7 мл, 27,7 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-*O*, (5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метанола (**8b**) (2,5 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,04 (д, *J* = 1,9 Гц, 1Н), 7,58 (д, *J* = 9,1 Гц, 1Н), 7,31 (дд, *J* = 9,1, 1,9 Гц, 1Н), 5,50 (тд, *J* = 6,4, 5,9, 4,1 Гц, 2Н), 4,98 - 4,89 (м, 2Н), 4,21 - 4,07 (м, 2Н), 3,97 - 3,85 (м, 2Н), 2,49 - 2,38 (м, 2Н).

20

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**8c**)

25

Соединение **8c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метанола (**8b**) (890 мг, 3,00 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (864 мг, 3,29 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (594 мг, 3,29 ммоль) и раствор (Е)-бис(4-хлорбензил)диазен-1,2-дикарбоксилата (DCAD) (1210 мг, 3,29 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**8c**) (480 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,14 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,65 (д, J = 9,1 Гц, 1Н), 7,36 (дд, J = 9,2, 1,9 Гц, 2Н), 7,32 - 7,27 (м, 1Н), 7,23 (дд, J = 7,5, 1,6 Гц, 1Н), 6,98 (тд, J = 7,2, 1,4 Гц, 1Н), 5,61 (с, 2Н), 5,56 - 5,46 (м, 1Н), 4,21 - 4,09 (м, 2Н), 3,99 - 3,86 (м, 2Н), 3,78 (к, J = 7,1 Гц, 2Н), 3,52 (с, 2Н), 2,48 - 2,39 (м, 2Н), 0,87 (т, J = 7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 459,1 и 461,1 (М+1); (ИЭР-): 457,1 и 459,0 (М-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**8d**)

Соединение **8d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**8c**) (480 мг, 1,045 ммоль), в безводном диоксане (50 мл), используя BISPIN (531 мг, 2,090 ммоль), КОАс (256 мг, 2,61 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (51,2 мг, 0,063 ммоль) и нагревая в течение 3 ч при 100 °С. Это дало после обработки и очистки, используя метод-Q, этил-2-(2-((2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**8d**) (250 мг, выход 47%) в виде прозрачного масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24 (т, J = 1,0 Гц, 1Н), 7,62 (дд, J = 8,7, 1,0 Гц, 1Н), 7,49 (дд, J = 8,7, 1,0 Гц, 1Н), 7,36 - 7,32 (м, 2Н), 7,23 (д, J = 7,4 Гц, 1Н), 7,02 - 6,94 (м, 1Н), 5,65 (с, 2Н), 5,57 - 5,47 (м, 1Н), 4,20 - 4,10 (м, 2Н), 3,96 - 3,93 (м, 2Н), 3,73 (к, J = 7,1 Гц, 2Н), 3,50 (с, 2Н), 2,45 (к, J = 6,7 Гц, 2Н), 1,30 (с, 12Н), 0,83 (т, J = 7,1 Гц, 3Н).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**8f**)

К дегазированному раствору этил-2-(2-((2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**8d**) (250 мг, 0,494 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 5-бромизохинолин-1-амин (**8e**) (165 мг, 0,741 ммоль; номер CAS 852570-80-0), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (69,3 мг, 0,099 ммоль) и карбонат калия (205 мг, 1,481 ммоль) в воде (0,5 мл). Смесь дегазировали и заполняли Ag и нагревали при 100 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали.

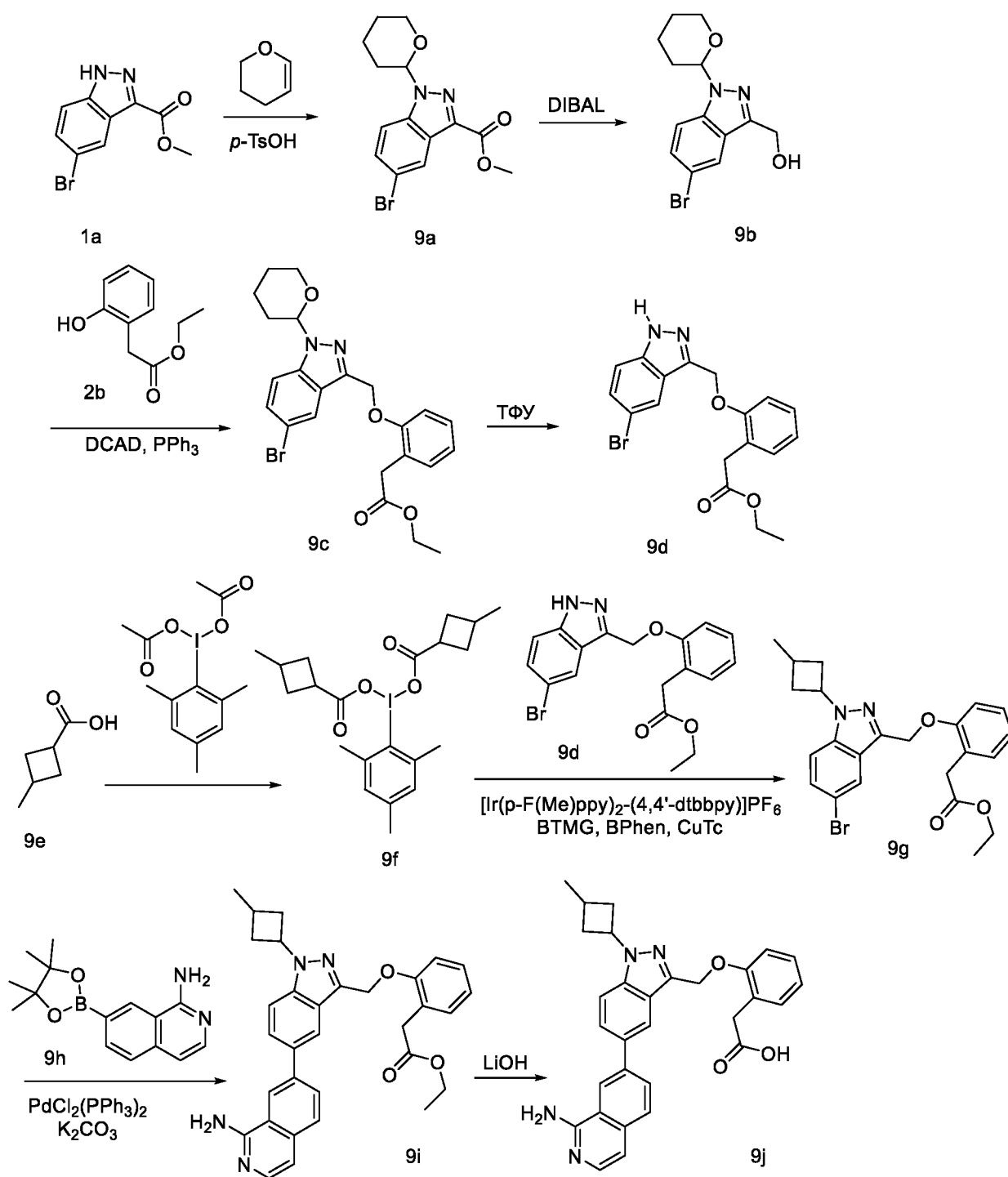
Полученный остаток очищали, используя метод-С, с получением этил-2-(2-((5-(1-

аминоизохинолин-5-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**8f**) (96 мг, выход 37%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+) 523,2 (М+1).

5 Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**8g**)

Соединение **8g** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**8f**) (96 мг, 0,184 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (20,72 мг, 0,494 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и
10 очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**8g**) (56 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,53 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,31 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,66 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,02 – 7,93 (м, 2H), 7,90 – 7,77 (м, 2H), 7,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,36 – 7,26 (м, 3H), 7,21 (д, *J* = 7,3
15 Гц, 1H), 7,00 – 6,91 (м, 2H), 5,66 (д, *J* = 2,1 Гц, 2H), 5,60 – 5,50 (м, 1H), 4,25 – 4,14 (м, 2H), 4,03 – 3,88 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,58 – 2,53 (м, 1H), 2,48 – 2,37 (м, 1H); МС (ИЭР+): 495,2 (М+1); (ИЭР-): 493,2 (М-1).

Схема 9



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3-метилциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (9j)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (9a)

К раствору метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (1a) (3 г, 11,76 ммоль; номер CAS 78155-74-5) в ДХМ (20 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли *n*-толуолсульфоновую кислоту (*n*-TsOH) (0,304 г, 1,764 ммоль), 3,4-дигидро-2H-пиран (1,610 мл, 17,64 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли, а

полученный остаток растворяли в метиленхлориде (100 мл), промывали насыщ. водным раствором Na₂CO₃, водой и соевым раствором. Метиленхлоридный раствор сушили, фильтровали и концентрировали. Полученное масло очищали, используя метод-I, с получением метил-5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксилата (**9a**) (3,6 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,22 (д, *J* = 1,9 Гц, 1Н), 7,89 (д, *J* = 9,0 Гц, 1Н), 7,67 (дд, *J* = 9,0, 1,9 Гц, 1Н), 6,02 (дд, *J* = 9,5, 2,4 Гц, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,88 (дт, *J* = 12,3, 3,7 Гц, 1Н), 3,77 (ддд, *J* = 11,4, 7,5, 5,6 Гц, 1Н), 2,35 (ттд, *J* = 13,0, 9,6, 4,6 Гц, 1Н), 2,02 (дд, *J* = 9,4, 4,2 Гц, 2Н), 1,73 (тд, *J* = 14,2, 13,7, 7,4 Гц, 1Н), 1,60 (г, *J* = 4,0 Гц, 2Н); МС (ИЭР+): 361,00 и 363,00 (M+Na).

10 Стадия-2: Получение (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**9b**)

Соединение **9b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 7, из метил-5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксилата (**9a**) (0,6 г, 1,769 ммоль), используя DIBAL (1,0 М в ДХМ, 4,42 мл, 4,42 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-R, (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**9b**) (0,35 г, выход 64%) в виде светло-желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,07 (д, *J* = 1,8 Гц, 1Н), 7,69 (д, *J* = 8,9 Гц, 1Н), 7,53 (дд, *J* = 8,9, 1,9 Гц, 1Н), 5,80 (дд, *J* = 9,8, 2,4 Гц, 1Н), 5,39 (т, *J* = 5,8 Гц, 1Н), 4,75 (д, *J* = 5,3 Гц, 2Н), 3,92 – 3,81 (м, 1Н), 3,81 – 3,62 (м, 1Н), 2,45 – 2,25 (м, 1Н), 2,12 – 1,86 (м, 2Н), 1,84 – 1,63 (м, 1Н), 1,63 – 1,45 (м, 2Н); МС (ИЭР+): 333,00 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**)

Соединение **9c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2 из (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**9b**) (2 г, 6,43 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя трифенилфосфин (3,37 г, 12,85 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,39 г, 7,71 ммоль) и раствор бис(4-хлорбензил) диазен-1,2-дикарбоксилат (DCAD) (4,72 г, 12,85 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-S, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**) (2,24 г, выход 74%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 473,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**)

К перемешиваемому раствору этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**) (2 г, 4,23 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (ТФУ) (3,24 мл, 42,3 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха, а полученный остаток

очищали, используя метод-Г, с получением этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (1,44 г, выход 88%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,29 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,56 – 7,51 (м, 1H), 7,48 (дд, *J* = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,92 (тд, *J* = 7,1, 1,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H),
5 3,91 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 0,95 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 389,05 (M+1).

Стадия-5: Получение иодмезитиленбис(3-метилциклобутанкарбоксилата) (**9f**)

К раствору иодмезитилендиацетат (500 мг, 1,373 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляли 3-метилциклобутанкарбоновую кислоту (**9e**) (329 мг, 2,88 ммоль; номер CAS 57252-83-2), а растворитель удаляли на роторном испарителе при 55 °С. Остаток переносили в толуол (10
10 мл), затем концентрировали, а цикл повторяли 3 раза с получением иодмезитиленбис(3-метилциклобутанкарбоксилата) (**9f**) (640 мг, выход 99%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(3-метилциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9g**)

15 К раствору этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (264 мг, 0,677 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли иодмезитиленбис(3-метилциклобутанкарбоксилат) (**9f**) (640 мг, 1,355 ммоль), [Ir(p-F(Me)ppy)₂-(4,4'-dtbbpy)]PF₆ (6,63 мг, 6,77 мкмоль), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (BTMG, 232 мг, 1,355 ммоль), 4,7-дифенил-1,10-фенантролин (Bphen) (67,6 мг, 0,203 ммоль) и тиофен-2-
20 карбоксилат меди(I) (CuTC) (25,8 мг, 0,135 ммоль). Раствор обрабатывали ультразвуком в течение 1-3 мин до тех пор, пока он не стал однородным. Смесь перемешивали в фотореакторе в течение 30 мин. Реакционную смесь убрали с света, охладили до температуры окружающей среды, разбавляли водой (15 мл) и EtOAc (25 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали тремя порциями EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические
25 слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали, используя метод-О, с получением этил-2-(2-((5-бром-1-(3-метилциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9g**) (220 мг, выход 71%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 457,1 и 459,1 (M+1).

Стадия-7: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3-метилциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9i**)

30 Соединение **9i** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 8, из этил-2-(2-((5-бром-1-(3-метилциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9g**) (220 мг, 0,481 ммоль) в диоксанах (5 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (195 мг, 0,722 ммоль; номер CAS 1210048-27-
35 3), бис(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (67,5 мг, 0,096 ммоль) и раствор K₂CO₃ (199

мг, 1,443 ммоль) в воде (0,5 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-С, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3-метилциклобутил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9i**) (69 мг, выход 28%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 521,2 (М+1).

5 Стадия-8: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3-метилциклобутил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**9j**)

Соединение **9j** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3-метилциклобутил)-1Н-индазол-3-

10 ил)метокси)фенил)ацетата (**9i**) (69 мг, 0,133 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (60,6 мг, 1,443 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки,

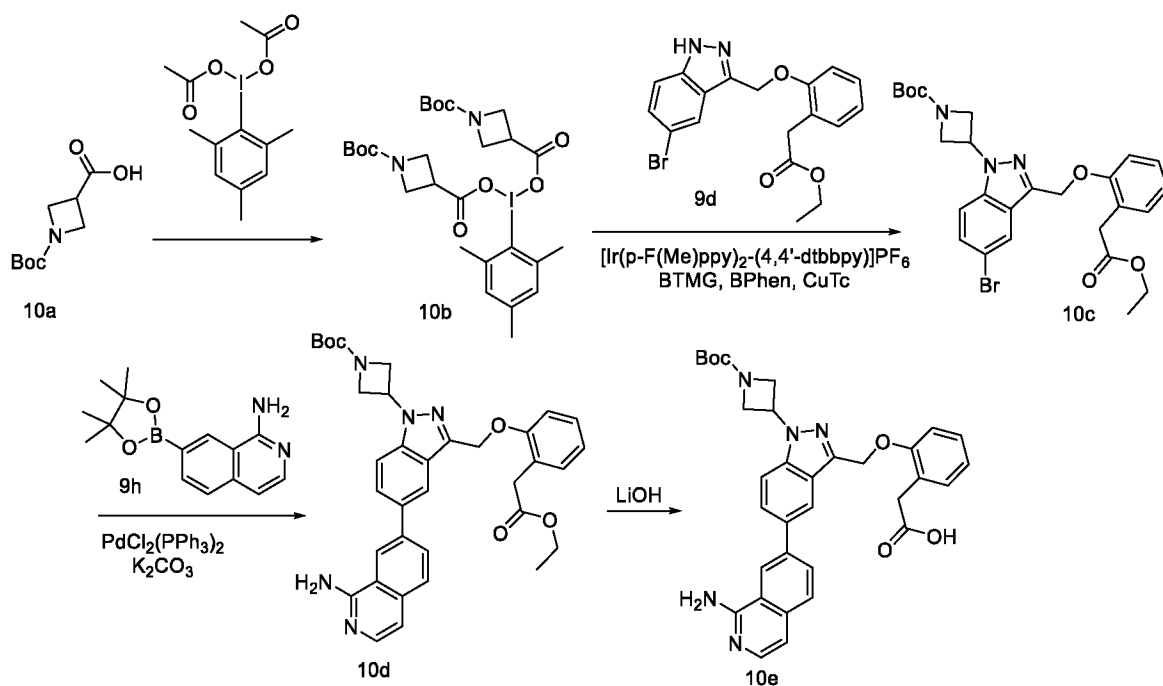
используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3-метилциклобутил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**9j**) (25 мг, выход 11%) в виде белого

твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) (смесь двух ротамеров) δ 13,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,16 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся),

15 8,94 (с, 1H), 8,44 – 8,36 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,08 – 7,97 (м, 2H), 7,89 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,69

(д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,35 – 7,24 (м, 3H), 7,24 – 7,16 (м, 1H), 6,98 – 6,88 (м, 1H), 5,63 – 5,52 и 5,24 – 5,11 (2м, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,88 – 2,74 (м, 1H), 2,74 – 2,52 (м, 1H), 2,37 – 2,09 (м, 3H), 1,32 и 1,20 (2д, *J* = 5,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 493,2 (М+1); (ИЭР-): 491,2 (М-1).

Схема 10



20

Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**10e**)

Стадия-1: Получение иодмезитиленбис(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоксилата) (**10b**)

Соединение **10b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 9, из иодмезитилендиацетата (500 мг, 1,373 ммоль) в толуоле (12 мл) и 1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновой кислоты (**10a**) (580 мг, 2,88 ммоль, номер CAS: 142253-55-2), с получением после обработки иодмезитиленбис(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоксилата) (**10b**) (880 мг, 1,361 ммоль, выход 99%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата) (**10c**)

Соединение **10c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы 9, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (241 мг, 0,619 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), используя иодмезитиленбис(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоксилат) (**10b**) (880 мг, 1,361 ммоль), [Ir(p-F(Me)ppy)₂-(4,4'-dtbbpy)]PF₆ (6,05 мг, 6,19 мкмоль), 2-*трет*-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (BTMG) (212 мг, 1,237 ммоль), 4,7-дифенил-1,10-фенантролин (BPhen) (61,7 мг, 0,186 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (CuTC) (23,60 мг, 0,124 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата) (**10c**) (220 мг, 0,404 ммоль, выход 65,3%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,1 и 568,1 (M+Na).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата) (**10d**)

Соединение **10d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 8, из *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата) (**10c**) (220 мг, 0,404 ммоль) в диоксане (5 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (164 мг, 0,606 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (56,7 мг, 0,081 ммоль) и раствор K₂CO₃ (168 мг, 1,212 ммоль) в воде (0,5 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-С, *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата) (**10d**) (89 мг, выход 36,2%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**10e**)

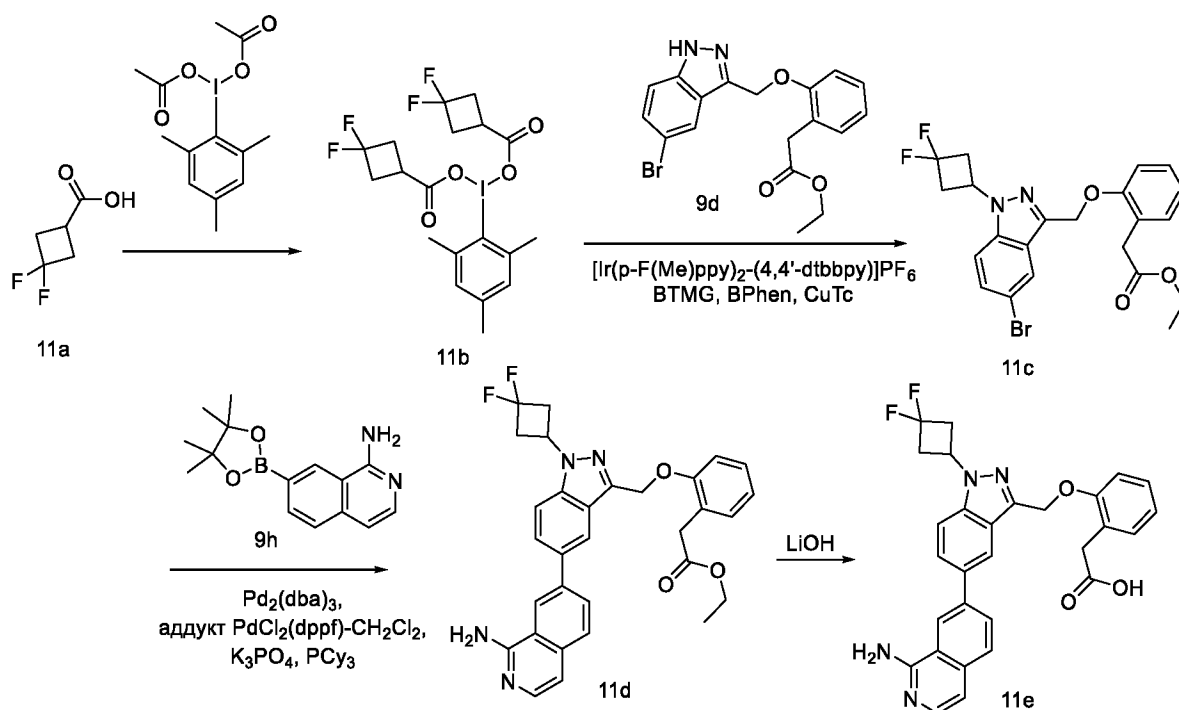
Соединение **10e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-

1Н-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (**10d**) (89 мг, 0,146 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (50,9 мг, 1,212 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(*mpem*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной

5 кислоты (**10e**) (28 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,47 – 8,37 (м, 1H), 8,35 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,11 – 8,01 (м, 2H), 7,89 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,35 – 7,25 (м, 3H), 7,22 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,99 – 6,89 (м, 1H), 5,86 – 5,72 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,44 (т, *J* = 8,5 Гц, 2H), 4,30

10 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,45 (с, 9H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1).

Схема 11



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклобутанкарбоксилат)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**11e**)

15 Стадия-1: Получение иодметилтенбис(3,3-дифторциклобутанкарбоксилата) (**11b**)

Соединение **11b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 9, из иодметилтендиацетата (500 мг, 1,373 ммоль) в толуоле (12 мл) и 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (**11a**) (392 мг, 2,88 ммоль), с получением после обработки иодметилтенбис(3,3-дифторциклобутанкарбоксилата) (**11b**) (705 мг, выход

20 99%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклобутанкарбоксилат)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**11c**)

Соединение **11c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы 9, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (266 мг, 0,683 ммоль) в 1,4-диоксан (10 мл), используя иодмезитиленбис(3,3-дифторциклобутанкарбоксилат) (**11b**) (705 мг, 1,366 ммоль), [Ir(p-F(Me)ppy)₂-(4,4'-dtbbpy)]PF₆ (6,68 мг, 6,83 мкмоль), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (BTMG) (234 мг, 1,366 ммоль), 4,7-дифенил-1,10-фенантролин (BPhen) (68,1 мг, 0,205 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (CuTC) (26,0 мг, 0,137 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**11c**) (122,9 мг, выход 37,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 479,1 и 481,1 (M+1).

10 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**11d**)

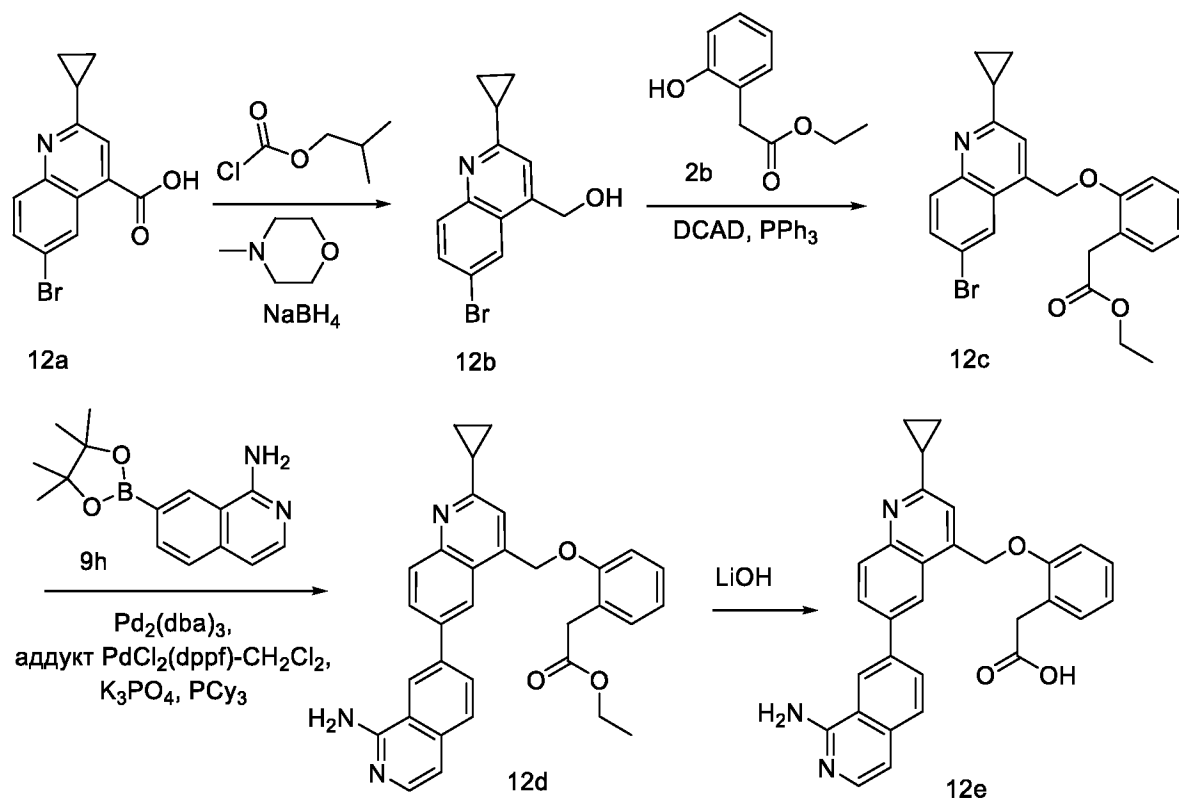
Соединение **11d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**11c**) (122 мг, 0,255 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (103 мг, 0,382 ммоль), К₃РO₄ (2М водный раствор, 0,509 мл, 1,018 ммоль), трициклогексилфосфин (14,28 мг, 0,051 ммоль), Pd₂(dba)₃ (23,31 мг, 0,025 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,8 мг, 0,025 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 5 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**11d**) (43 мг, выход 31%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 543,2 (M+1).

20 Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**11e**)

Соединение **11e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**11d**) (43 мг, 0,079 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (32,0 мг, 0,764 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**11e**) (14 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*₆) δ 13,02 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,08 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,04 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,94 (с, 1H), 8,42 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 7,97 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 6,97 – 6,87 (м, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,50 – 5,41 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,32 – 3,19 (м, 4H); ¹⁹F ЯМР

(282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -81,45, -82,15, -97,33, -98,02; МС (ИЭР+): 515,2 (M+1); (ИЭР-): 513,2 (M-1).

Схема 12



5 Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклопропилхинолин-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**12e**)

Стадия-1: Получение (6-бром-2-циклопропилхинолин-4-ил)метанола (**12b**)

К раствору 6-бром-2-циклопропилхинолин-4-карбоновой кислоты (**12a**) (800 мг, 2,74 ммоль; номер CAS 313241-16-6) и N-метилморфолина (0,361 мл, 3,29 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли изобутилхлорформиат (0,432 мл, 3,29 ммоль) при -5 °С. Через 10 мин перемешивания смесь фильтровали через слой целита, а осадок промывали ТГФ (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы охлаждали до 0 °С и осторожно добавляли раствор NaBH₄ (311 мг, 8,22 ммоль) в воде (5 мл) (газ высвободился быстро). Реакционную смесь разбавляли воде (20 мл), а раствор промывали EtOAc (3×). Органические слои собирали, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-Ж, с получением (6-бром-2-циклопропилхинолин-4-ил)метанола (**12b**) (620 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (т, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 1,5 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 5,59 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,95 (дд, *J* = 5,5, 1,1 Гц, 2H), 2,30 (п, *J* = 6,5 Гц, 1H), 1,13 – 0,99 (м, 4H).

20 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-бром-2-циклопропилхинолин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**12c**)

Соединение **12c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (6-бром-2-циклопропилхинолин-4-ил)метанола (**12b**) (620 мг, 2,229 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (1286 мг, 4,90 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (884 мг, 4,90 ммоль) и раствор DCAD (1801 мг, 4,90 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после
5 обработки и очистки, используя метод-V, этил-2-(2-((6-бром-2-циклопропилхинолин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**12c**) (450 мг, выход 46%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 440,1 (M+1); (ИЭР-): 442,1 (M-1).

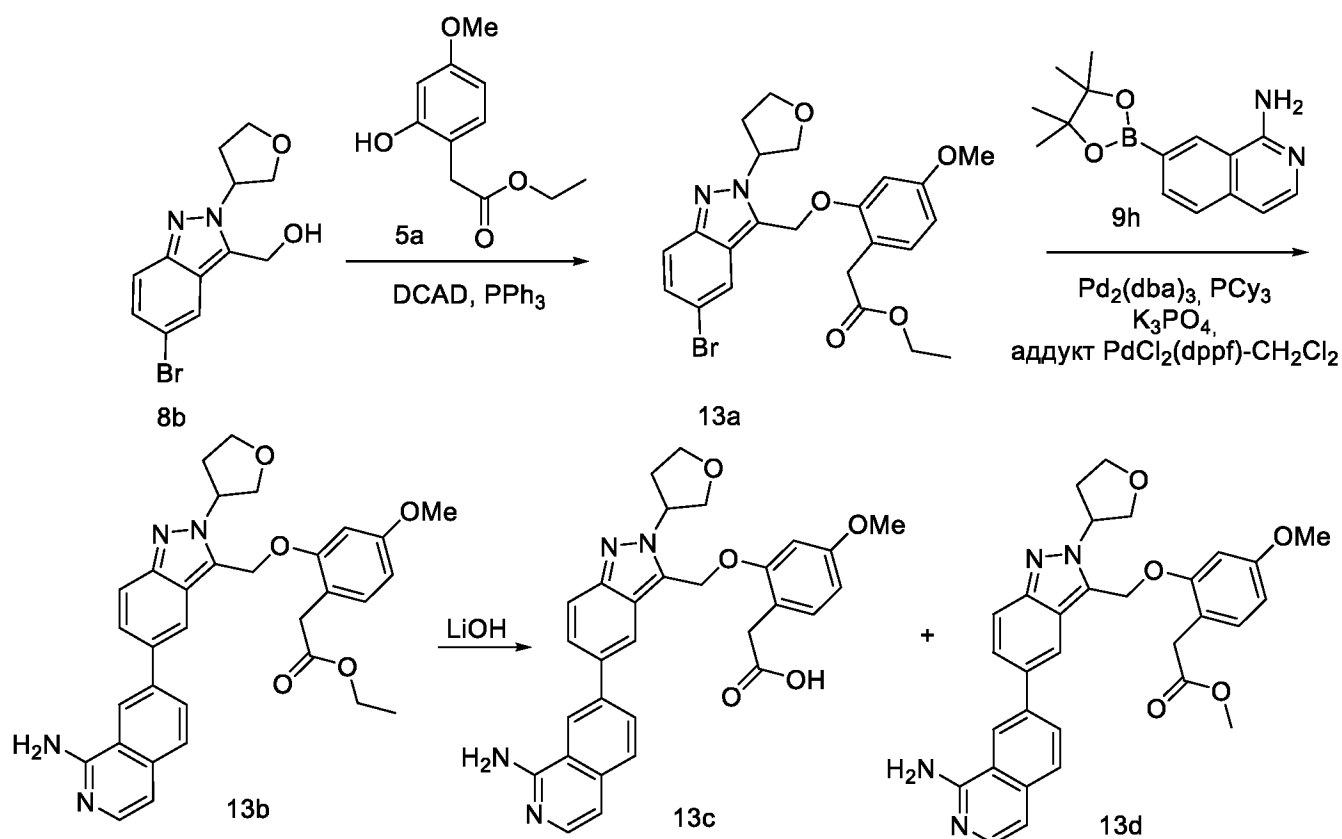
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклопропилхинолин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**12d**)

10 Соединение **12d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-2-циклопропилхинолин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**12c**) (200 мг, 0,454 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (184 мг, 0,681 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,908 мл, 1,817 ммоль), трициклогексилфосфин (25,5 мг, 0,091 ммоль), Pd₂(dba)₃
15 (41,6 мг, 0,045 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (37,1 мг, 0,045 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклопропилхинолин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**12d**) (76 мг, выход 33%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 504,2 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклопропилхинолин-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**12e**)

Соединение **12e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклопропилхинолин-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**12d**) (76 мг, 0,151 ммоль, выход 33,2%) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (57,2 мг, 1,363 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и
25 очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклопропилхинолин-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**12e**) (32 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,41 (с, 2H, 1H D₂O обменивающийся), 8,77 (с, 1H), 8,62 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,57 – 8,46 (м, 1H), 8,43 – 8,28 (м, 1H), 8,14 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 7,0 Гц,
30 1H), 7,64 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,36 – 7,26 (м, 3H), 6,98 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,69 – 2,54 (м, 1H), 1,50 – 1,27 (м, 4H); МС (ИЭР+): 476,2 (M+1); (ИЭР-): 474,1 (M-1).

Схема 13



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**13c**) и метил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-

5 метоксифенил)ацетата (**13d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**13a**)

Соединение **13a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метанола (**8b**) (850 мг, 2,86 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh_3 (825 мг, 3,15 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (661 мг, 3,15 ммоль) и раствор DCAD (1155 мг, 3,15 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, этил-2-(2-((5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**13a**) (630 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 489,1 и 491,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**13b**)

Соединение **13b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**13a**) (200 мг, 0,409 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (166 мг,

0,613 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,817 мл, 1,635 ммоль), PCu_3 (22,92 мг, 0,082 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (37,4 мг, 0,041 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (33,4 мг, 0,041 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-

5 метоксифенил)ацетата (**13b**) (42 мг, выход 19%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 553,2 (М+1); (ИЭР-): 587,1 (М+Cl).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**13c**) и метил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-

10 метоксифенил)ацетата (**13d**)

Соединения **13c** и **13d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**13b**) (42 мг, 0,076 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (51,5 мг, 1,226 ммоль) в воде (1 мл), с получением после

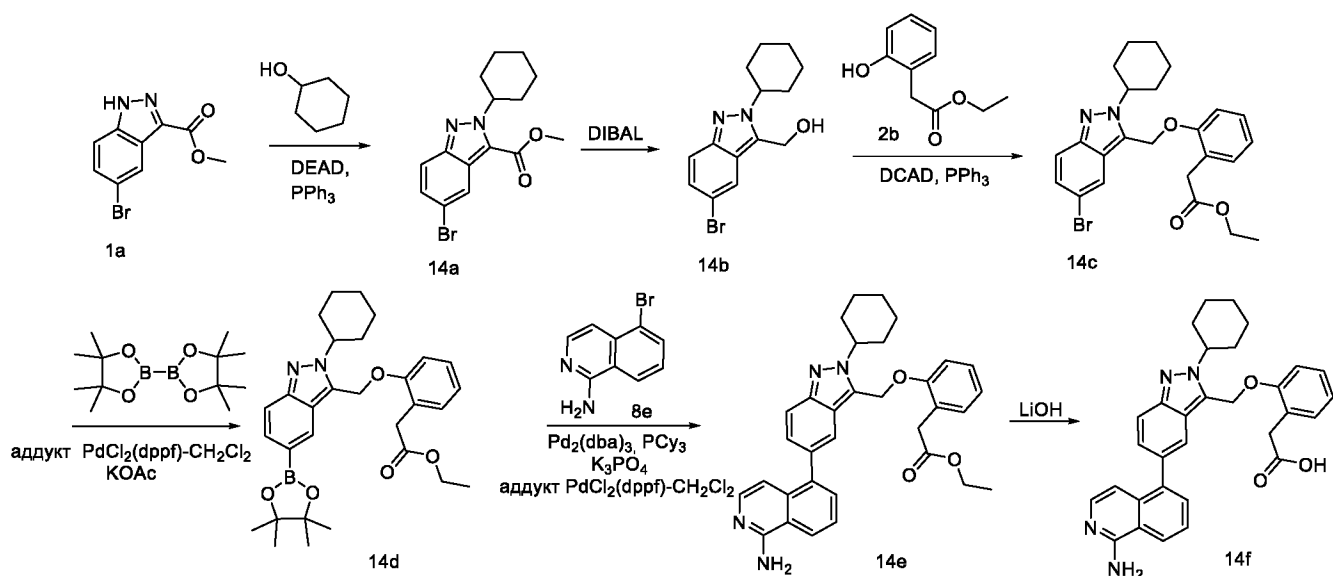
15 обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**13c**) (4 мг, выход 1,9%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,09 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,19 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,97 (с, 1H), 8,52 – 8,40 (м, 2H), 8,06 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (м,

20 2H), 7,68 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,54 (дд, $J = 8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,78 – 5,65 (м, 2H), 5,58 – 5,44 (м, 1H), 4,24 – 4,13 (м, 2H), 4,01 – 3,88 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,32 (с, 2H), 2,48 – 2,34 (м, 2H); МС (ИЭР+): 525,2 (М+1); (ИЭР-): 523,2 (М-1) и HCl соли метил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**13d**) (11 мг,

25 выход 5,00%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,99 (с, 1H), 8,53 – 8,42 (м, 2H), 8,06 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,97 – 7,82 (м, 2H), 7,68 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,55 (дд, $J = 8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,57 – 5,46 (м, 1H), 4,23 – 4,12 (м, 2H), 4,01 – 3,88 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 3,32 (с,

30 3H), 2,48 – 2,39 (м, 2H); МС (ИЭР+): 539,2 (М+1); (ИЭР-): 537,0 (М-1); 573,2 (М+Cl).

Схема 14



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**14f**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**14a**)

5 Соединение **14a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из метил-5-бром-1Н-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (1 г, 3,92 ммоль) в ТГФ, используя DEAD (1,366 г, 7,84 ммоль), PPh₃ (2,057 г, 7,84 ммоль) и циклогексанол (0,785 г, 7,84 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, метил-5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**14a**) (1,16 г, 3,44 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого
 10 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,78 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J* = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,44 (тт, *J* = 11,1, 3,9 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,13 - 1,78 (м, 6H), 1,71 (д, *J* = 12,6 Гц, 1H), 1,52 - 1,33 (м, 2H), 1,33 - 1,15 (м, 1H); МС (ИЭР+): 337,05 и 339,10 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**14b**)

15 Соединение **14b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 7, из метил-5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**14a**) (4 г, 11,86 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя диизобутилалюминийгидрид (1М раствор в дихлорметане, 29,7 мл, 29,7 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-W, (5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**14b**) (3,0 г, выход 82%) в виде белого твердого
 20 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,01 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,28 (дд, *J* = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,45 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,89 (д, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,66 - 4,51 (м, 1H), 2,03 - 1,91 (м, 4H), 1,90 - 1,78 (м, 2H), 1,76 - 1,65 (м, 1H), 1,56 - 1,35 (м, 2H), 1,35 - 1,15 (м, 1H); МС (ИЭР+): 309,10 и 311,05 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**14c**)

25

Соединение **14c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**14b**) (500 мг, 1,617 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (306 мг, 1,698 ммоль), PPh₃ (509 мг, 1,940 ммоль) и раствор DCAD (713 мг, 1,94 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после
5 обработки и очистки, используя метод-X, этил-2-(2-((5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**14c**) (320 мг, выход 42,0%) в виде белого масла; 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,13 (дд, *J* = 2,0, 0,7 Гц, 1Н), 7,62 (д, *J* = 9,1 Гц, 1Н), 7,34 (дд, *J* = 4,2, 1,8 Гц, 1Н), 7,24 - 7,18 (м, 1Н), 7,11 - 7,02 (м, 1Н), 7,00 - 6,93 (м, 1Н), 6,81 - 6,69 (м, 1Н), 5,59 (с, 2Н), 4,61 (к, *J* = 7,7 Гц, 1Н), 3,81 (к, *J* = 7,1 Гц, 2Н), 3,50 (с, 2Н), 2,02 - 1,65 (м, 8Н), 1,53 -
10 1,40 (м, 2Н), 0,89 (т, *J* = 7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 471,10 и 473,15 (M+1); МС (ИЭР-): 469,10 и 471,00 (M-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((2-циклогексил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**14d**)

Соединение **14d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на
15 стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**14c**) (330 мг, 0,7 ммоль) в безводном диоксане (15 мл), используя BISPIN (356 мг, 1,400 ммоль), КОАс (172 мг, 1,750 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,3 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-С, этил-2-(2-((2-циклогексил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-
20 3-ил)метокси)фенил)ацетата (**14d**) (200 мг, выход 55,1%) в виде прозрачного масла; 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,23 (т, *J* = 1,0 Гц, 1Н), 7,59 (дд, *J* = 8,7, 1,0 Гц, 1Н), 7,46 (дд, *J* = 8,7, 1,0 Гц, 1Н), 7,38 - 7,29 (м, 2Н), 7,25 - 7,16 (м, 1Н), 7,02 - 6,92 (м, 1Н), 5,62 (с, 2Н), 4,69 - 4,52 (м, 1Н), 3,76 (к, *J* = 7,1 Гц, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 2,11 - 1,91 (м, 4Н), 1,91 - 1,77 (м, 2Н), 1,77 - 1,64 (м, 1Н), 1,53 - 1,32 (м, 3Н), 1,29 (с, 12Н), 0,85 (т, *J* = 7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 519,30
25 (M+1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**14e**)

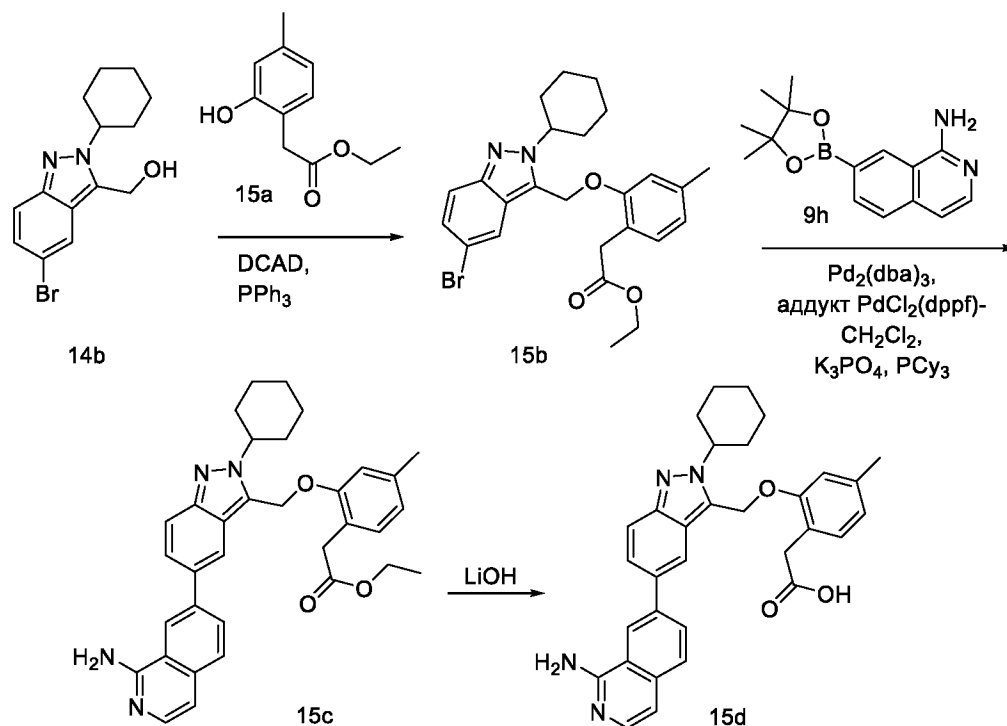
Соединение **14e** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на
30 стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((2-циклогексил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**14d**) (200 мг, 0,386 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-бромизохинолин-1-амин (**8e**) (95 мг, 0,424 ммоль), К₃РO₄ (2М водный раствор, 0,772 мл, 1,543 ммоль), РСu₃ (21,64 мг, 0,077 ммоль), Pd₂(dba)₃ (35,3 мг, 0,039 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (31,5 мг, 0,039 ммоль), с получением после
35 обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**14e**) (120 мг, 0,224 ммоль, выход

58,2%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,21 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,58 - 7,50 (м, 2H), 7,35 - 7,27 (м, 3H), 7,20 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,08 - 7,00 (м, 1H), 6,94 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,71 - 4,58 (м, 1H), 3,76 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,06 - 2,01 (м, 2H), 1,92 - 1,82 (м, 2H), 1,79 - 1,66 (м, 2H), 1,57 - 1,38 (м, 4H), 0,87 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 535,30 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклогексил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**14f**)

Соединение **14f** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклогексил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**14e**) (120 мг, 0,224 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (56,5 мг, 1,347 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклогексил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**14f**) (75 мг, выход 66,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,53 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,31 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,66 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,04 - 7,90 (м, 2H), 7,85 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,29 (м, 3H), 7,20 (дд, $J = 7,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,02 - 6,88 (м, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,75 - 4,55 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,15 - 1,94 (м, 4H), 1,94 - 1,79 (м, 2H), 1,79 - 1,62 (м, 1H), 1,59 - 1,37 (м, 2H), 1,37 - 1,13 (м, 1H); МС (ИЭР+): 507,20 (M+1); МС (ИЭР-): 505,20 (M-1).

20 Схема 15



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**15d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**15b**)

5 Соединение **15b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**14b**) (800 мг, 2,59 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**15a**) (528 мг, 2,72 ммоль), PPh₃ (814 мг, 3,10 ммоль) и раствор DCAD (1140 мг, 3,10 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**15b**) (500 мг, выход 40%) в виде белого
10 масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (дд, *J* = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,61 (дд, *J* = 9,1, 0,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, *J* = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 7,16 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,76 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,59 (п, *J* = 7,9 Гц, 1H), 3,81 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,06 - 1,61 (м, 8H), 1,54 - 1,35 (м, 2H), 0,90 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,10 и
15 487,10 (M+1); МС (ИЭР-): 483,10 и 485,10 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**15c**)

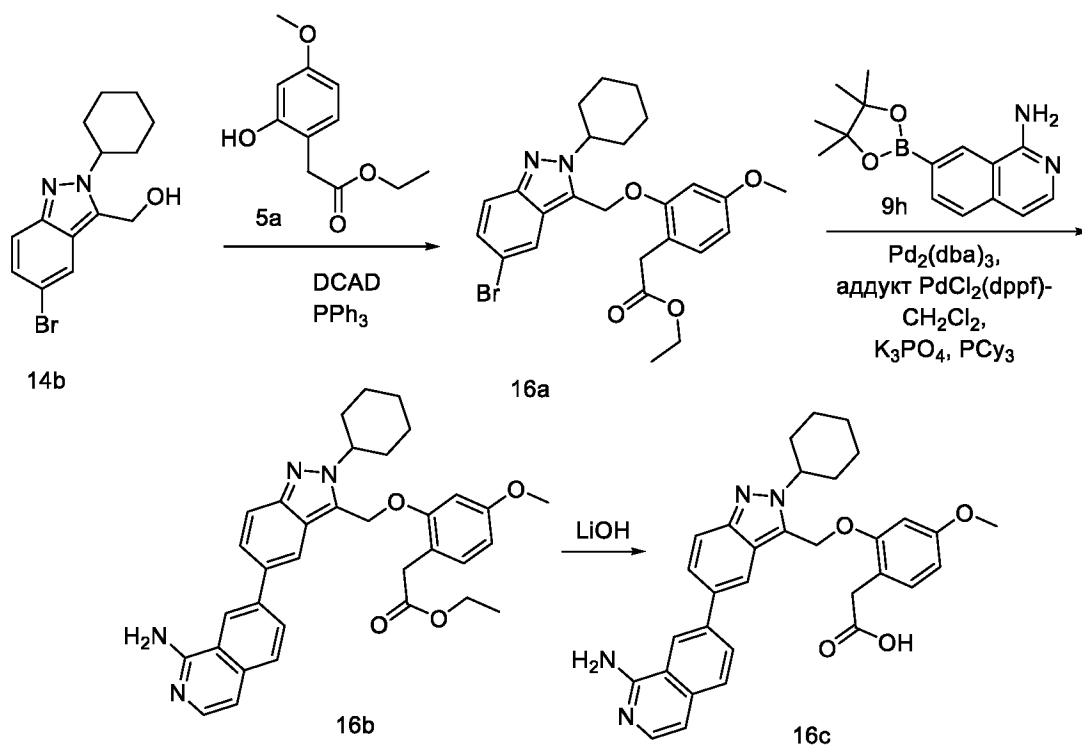
Соединение **15c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**15b**)
20 (240 мг, 0,494 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (200 мг, 0,742 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,989 мл, 1,978 ммоль), PCu₃ (27,7 мг, 0,099 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (40,4 мг, 0,049 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (45,3 мг, 0,049 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**15c**) (120 мг, выход 44%) в виде прозрачного
25 масла; МС (ИЭР+): 549,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**15d**)

Соединение **15d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**15c**) (120 мг, 0,219 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (55,1 мг, 1,312 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**15d**) (15 мг, выход 13%) в виде
30 белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,20 (с, 1H, D₂O

обменивающийся), 9,05 (с, 2H, D₂O exchanging), 8,98 (с, 1H), 8,53 – 8,41 (м, 2H), 8,05 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 2H), 7,68 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,31 – 7,19 (м, 2H), 7,08 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,69 – 4,50 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,07 – 1,97 (м, 4H), 1,92 – 1,81 (м, 2H), 1,74 – 1,66 (м, 1H), 1,50 – 1,38 (м, 2H), 1,36 – 1,22 (м, 1H); МС (ИЭР+): 521,30 (M+1); МС (ИЭР-): 519,20 (M-1).

Схема 16



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**16c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклогексил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**16a**)

Соединение **16a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-циклогексил-2H-индазол-3-ил)метанола (**14b**) (800 мг, 2,59 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (571 мг, 2,72 ммоль), трифенилфосфин (814 мг, 3,10 ммоль) и раствор DCAD (1140 мг, 3,10 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-2-циклогексил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**16a**) (440 мг, 0,878 ммоль, выход 33,9%) в виде белого масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,18 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,65 - 7,56 (м, 1H), 7,36 - 7,28 (м, 1H), 7,09 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,52 (дд, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,59 (п, J = 8,6, 8,0 Гц, 1H), 3,84 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 2,02 - 1,68 (м, 8H), 1,53 - 1,36 (м, 2H), 0,92 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 501,10 и 503,10 (M+1); МС (ИЭР-): 499,10 и 501,10 (M-1).

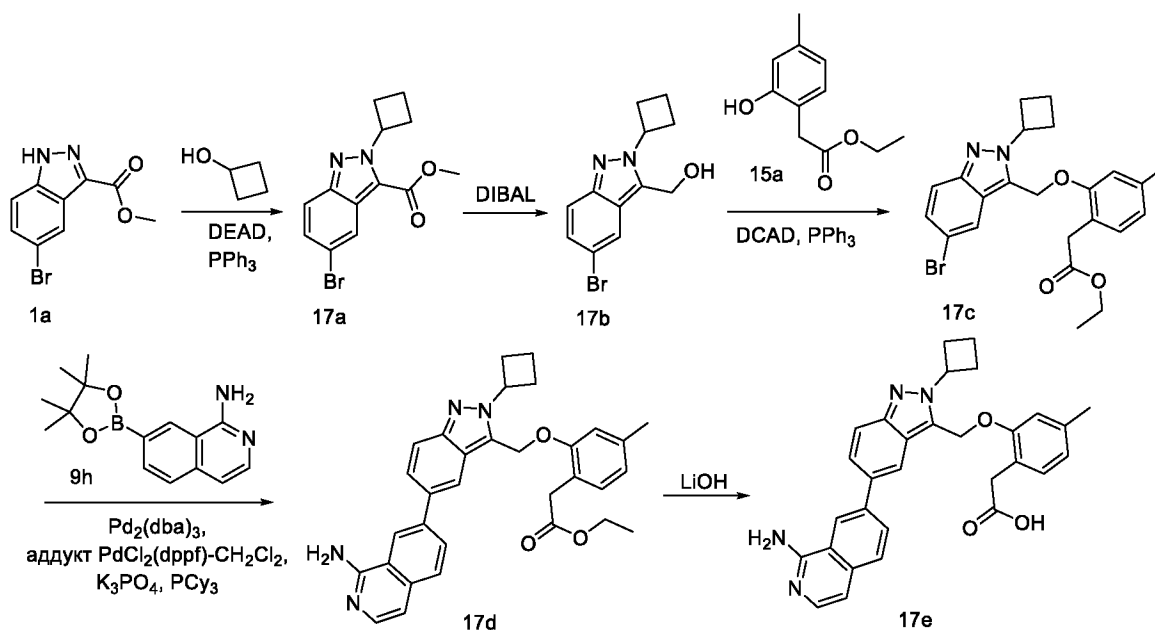
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**16b**)

Соединение **16b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**16a**) (220 мг, 0,439 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (178 мг, 0,658 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,878 мл, 1,755 ммоль), PCu_3 (24,61 мг, 0,088 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40,2 мг, 0,044 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (35,8 мг, 0,044 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**16b**) (120 мг, выход 48,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 565,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**16c**)

Соединение **16c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**16b**) (120 мг, 0,213 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (53,5 мг, 1,275 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклогексил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**16c**) (18 мг, 0,034 ммоль, выход 15,78%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,29 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 9,01 (с, 1H), 8,61 – 8,51 (м, 1H), 8,45 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,78 (м, 2H), 7,68 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,15 - 7,06 (м, 1H), 6,96 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,53 (дд, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,68 – 4,52 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 2,10 – 1,94 (м, 4H), 1,91 – 1,83 (м, 2H), 1,74 – 1,67 (м, 1H), 1,51 – 1,39 (м, 2H), 1,35 – 1,23 (м, 1H).; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1); МС (ИЭР-): 535,25 (M-1).

Схема 17



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**17e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**17a**)

- 5 Соединение **17a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-1 схемы 8, из метил-5-бром-1Н-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (3 г, 11,76 ммоль) в ТГФ, используя DEAD (4,10 г, 23,52 ммоль), PPh₃ (6,17 г, 23,52 ммоль) и циклобутанол (1,696 г, 23,52 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, метил-5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**17a**) (1,6 г, 5,18 ммоль, выход 44,0%) в виде белого твердого вещества; 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,93 (п, J = 8,2 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,79 - 2,60 (м, 2H), 2,58 - 2,51 (м, 2H), 1,98 - 1,79 (м, 2H); МС (ИЭР+): 309,00 и 311,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**17b**)

- 15 Соединение **17b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 7, из метил-5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**17a**) (1,6 г, 5,18 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя диизобутилалюминийгидрид (1М раствор в ДХМ, 12,94 мл, 12,94 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-O, (5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**17b**) (1,05 г, выход 72,2%) в виде белого твердого вещества; 1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,01 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,44 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 5,28 (п, J = 8,2 Гц, 1H), 4,85 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,78 - 2,60 (м, 2H), 2,47 - 2,37 (м, 2H), 1,95 - 1,80 (м, 2H); МС (ИЭР+): 281,00 и 283,00 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**17c**)

Соединение **17c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**17b**) (500 мг, 1,778 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**15a**) (363 мг, 1,867 ммоль), PPh₃ (560 мг, 2,134 ммоль) и раствор DCAD (784 мг, 2,134 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**17c**) (200 мг, выход 24,59%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 457,10 (M+1); МС (ИЭР-): 454,90 (M-1).

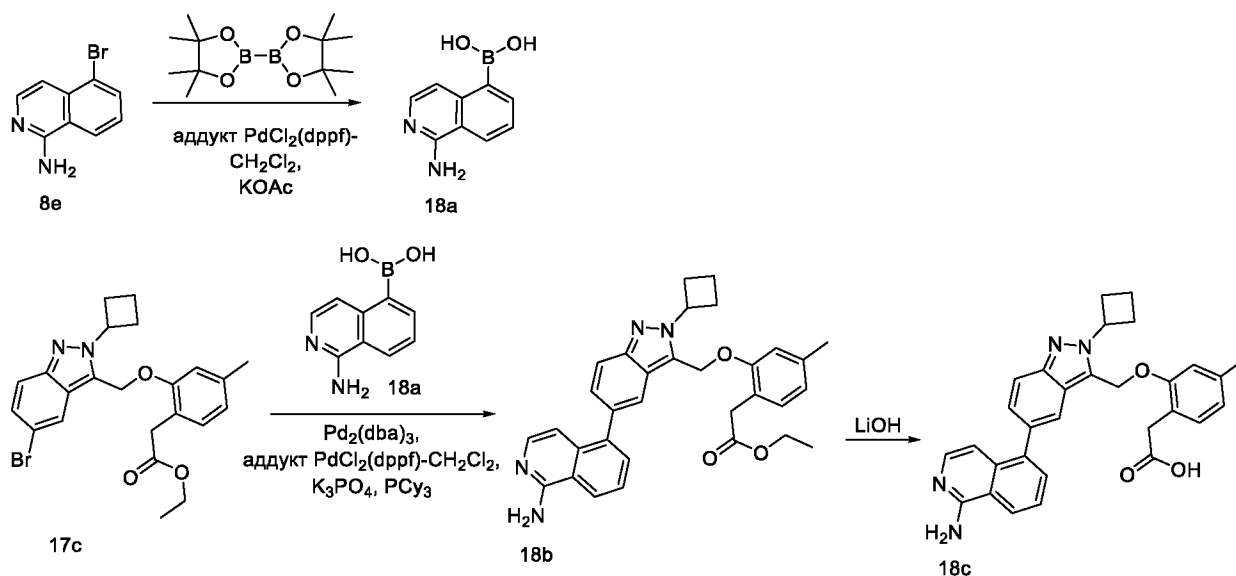
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**17d**)

10 Соединение **17d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**17c**) (100 мг, 0,219 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (70,9 мг, 0,262 ммоль), К₃РO₄ (2М водный раствор, 0,437 мл, 0,875 ммоль), РСu₃ (12,26 мг, 0,044 ммоль), Pd₂(dba)₃ (20,02 мг, 0,022 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,7 мг, 0,022 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**17d**) (80 мг, выход 70,3%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 521,30 (M+1).

20 Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**17e**)

Соединение **17e** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**17d**) (80 мг, 0,154 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (38,7 мг, 0,922 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**17e**) (20 мг, выход 26,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,01 (с, 1H), 8,52 – 8,41 (м, 2H), 8,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 2H), 7,74 - 7,62 (м, 1H), 7,27 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,41 - 5,22 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 2,86 – 2,66 (м, 2H), 2,59 – 2,52 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,97 – 1,81 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,20 (M+1); МС (ИЭР-): 491,20 (M-1).

Схема 18



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**18c**)

5 Стадия-1: Получение (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновой кислоты (**18a**)

Соединение **18a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-4 схемы 1, из 5-бромизохинолин-1-амина (**8e**) (5 г, 22,41 ммоль; номер CAS 852570-80-0) в безводном диоксане (100 мл), используя BISPIN (11,38 г, 44,8 ммоль) и ацетат калия (5,50 г, 56,0 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,098 г, 1,345 ммоль) и нагревая в течение 10 15 ч при 100 °С. Это дало после обработки и очистки, используя метод-Z, (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (3,6 г, выход 85%), которую в таком виде использовали на следующей стадии.

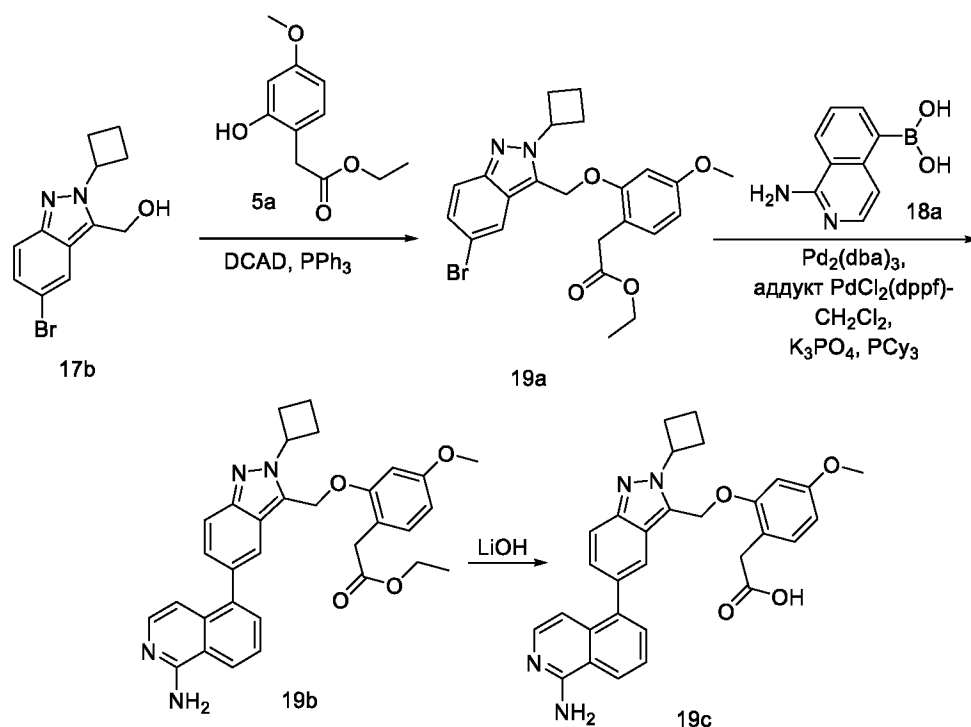
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**18b**)

15 Соединение **18b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**17c**) (100 мг, 0,219 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (61,7 мг, 0,328 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,437 мл, 0,875 ммоль), PCy₃ (12,26 мг, 0,044 ммоль), Pd₂(dba)₃ (20,02 мг, 0,022 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,86 мг, 0,022 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**18b**) (80 мг, выход 70%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 521,30 (M+1).

25 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**18c**)

Соединение **18c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**18b**) (80 мг, 0,154 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (38,7 мг, 0,922 ммоль) в воде (2 мл), с получением после
 5 обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**18c**) (8 мг, выход 10,57%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,18 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,85 (м, 2H), 7,63 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H),
 10 7,07 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,42 - 5,26 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,83 - 2,71 (м, 2H), 2,57 - 2,53 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,99 - 1,86 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,20 (M+1); МС (ИЭР-): 491,20 (M-1).

Схема 19



15 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**19c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**19a**)

Соединение **19a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на
 20 стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**17b**) (500 мг, 1,778 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (393 мг, 1,867 ммоль), PPh₃ (560 мг, 2,134 ммоль) и раствор DCAD (784 мг, 2,134 ммоль) в ДХМ (10

мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**19a**) (250 мг, выход 29,7%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 473,10 и 475,10 (М+1); МС (ИЭР-): 471,00 и 473,10 (М-1).

5 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**19b**)

Соединение **19b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**19a**) (100 мг, 0,211 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, соотношение: 1:1),

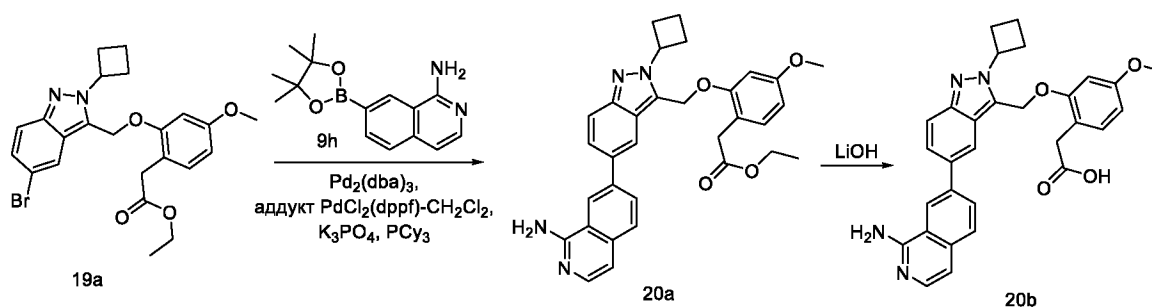
10 используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (59,6 мг, 0,317 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,423 мл, 0,845 ммоль), PCu_3 (11,85 мг, 0,042 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (19,35 мг, 0,021 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (17,3 мг, 0,021 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**19b**) (60 мг, 0,112 ммоль, 15 выход 52,9%) в виде прозрачного масла.

МС (ИЭР+): 537,25 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**19c**)

Соединение **19c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на 20 стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**19b**) (60 мг, 0,112 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (28,2 мг, 0,671 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**19c**) (20 мг, 25 выход 35,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,38 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,64 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,03 – 7,90 (м, 2H), 7,90 – 7,78 (м, 2H), 7,64 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,51 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,42 - 5,25 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 2,86 – 2,65 (м, 2H), 2,54 – 2,51 (м, 30 2H), 2,01 – 1,83 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,20 (М+1); МС (ИЭР-): 507,20 (М-1).

Схема 20



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**20b**)

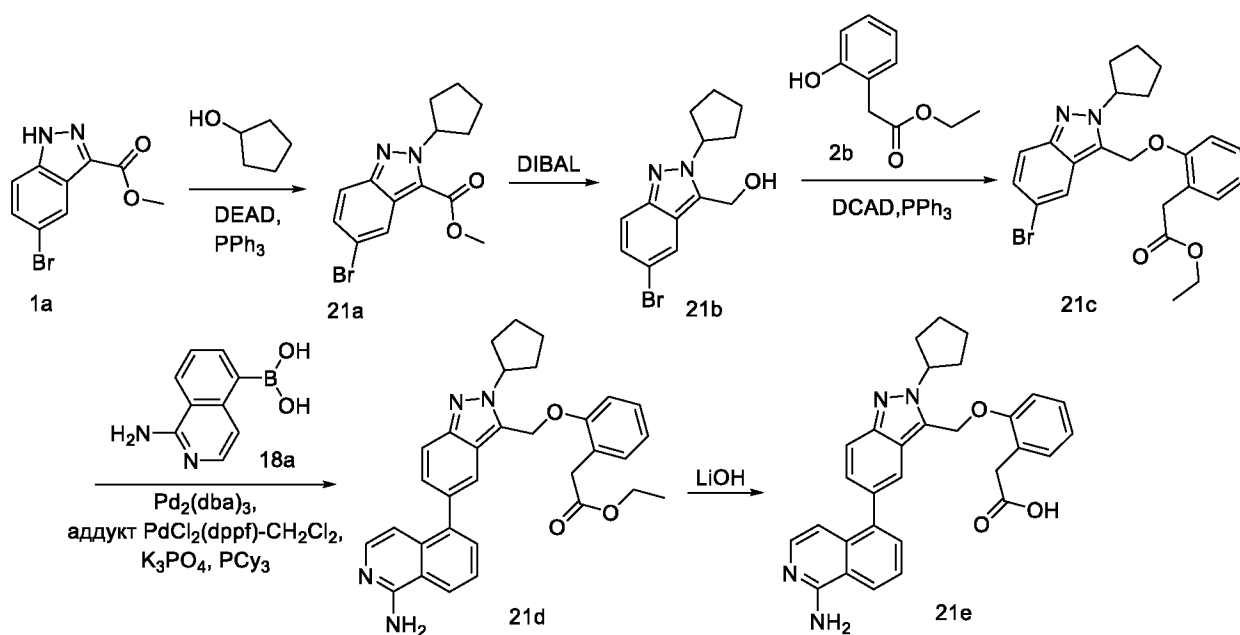
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**20a**)

Соединение **20a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**19a**) (100 мг, 0,211 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (68,5 мг, 0,254 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,423 мл, 0,845 ммоль), PCy_3 (11,85 мг, 0,042 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (19,35 мг, 0,021 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$, с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**20a**) (60 мг, выход 52,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**20b**)

Соединение **20b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**20a**) (60 мг, 0,112 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (28,2 мг, 0,671 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**20b**) (20 мг, выход 35,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,98 (с, 1H), 8,54 – 8,39 (м, 2H), 8,06 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (м, 2H), 7,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,53 (дд, $J = 8,3, 2,3$ Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,39 – 5,24 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 2,82 – 2,70 (м, 2H), 2,57 – 2,53 (м, 2H), 1,98 – 1,83 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); МС (ИЭР-): 507,20 (M-1).

Схема 21



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклопентил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**21e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-циклопентил-2H-индазол-3-карбоксилата (**21a**)

5 Соединение **21a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-1 схемы 8, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (3 г, 11,76 ммоль) в ТГФ, используя DEAD (4,10 г, 23,52 ммоль), PPh₃ (6,17 г, 23,52 ммоль) и циклопентанол (2,026 г, 23,52 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, метил-5-бром-2-циклопентил-2H-индазол-3-карбоксилата (**21a**) (2,7 г, выход 71,0%) в виде белого
 10 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (дд, J = 2,0, 0,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 9,1, 0,7 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,96 (тт, J = 7,8, 6,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,27 - 2,01 (м, 4H), 1,99 - 1,82 (м, 2H), 1,79 - 1,61 (м, 2H); МС (ИЭР+): 323,00 и 325,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-циклопентил-2H-индазол-3-ил)метанола (**21b**)

15 Соединение **21b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 7, из метил-5-бром-2-циклопентил-2H-индазол-3-карбоксилата (**21a**) (2,7 г, 8,35 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя диизобутилалюминийгидрид (1M раствор в ДХМ, 20,89 мл, 20,89 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-W, (5-бром-2-циклопентил-2H-индазол-3-ил)метанол (**21b**) (2,1 г, 7,11 ммоль, выход 85%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 295,00 и 297,00 (M+1).

20 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклопентил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**21c**)

Соединение **21c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-циклопентил-2H-индазол-3-ил)метанола (**21b**) (1 г, 3,39 ммоль), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**2b**) (0,672 г, 3,73 ммоль), PPh₃ (1,066

г, 4,07 ммоль) и раствор DCAD (1,493 г, 4,07 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**21c**) (560 мг, выход 36,1%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,11 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,38 - 7,26 (м, 3H), 7,22 (дд, J = 7,4, 1,5 Гц, 1H), 7,01 - 6,91 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,17 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 3,80 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,21 - 2,06 (м, 4H), 1,97 - 1,85 (м, 2H), 1,74 - 1,58 (м, 2H), 0,88 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 457,10 и 459,05 (M+1); МС (ИЭР-): 455,00 и 457,10 (M-1).

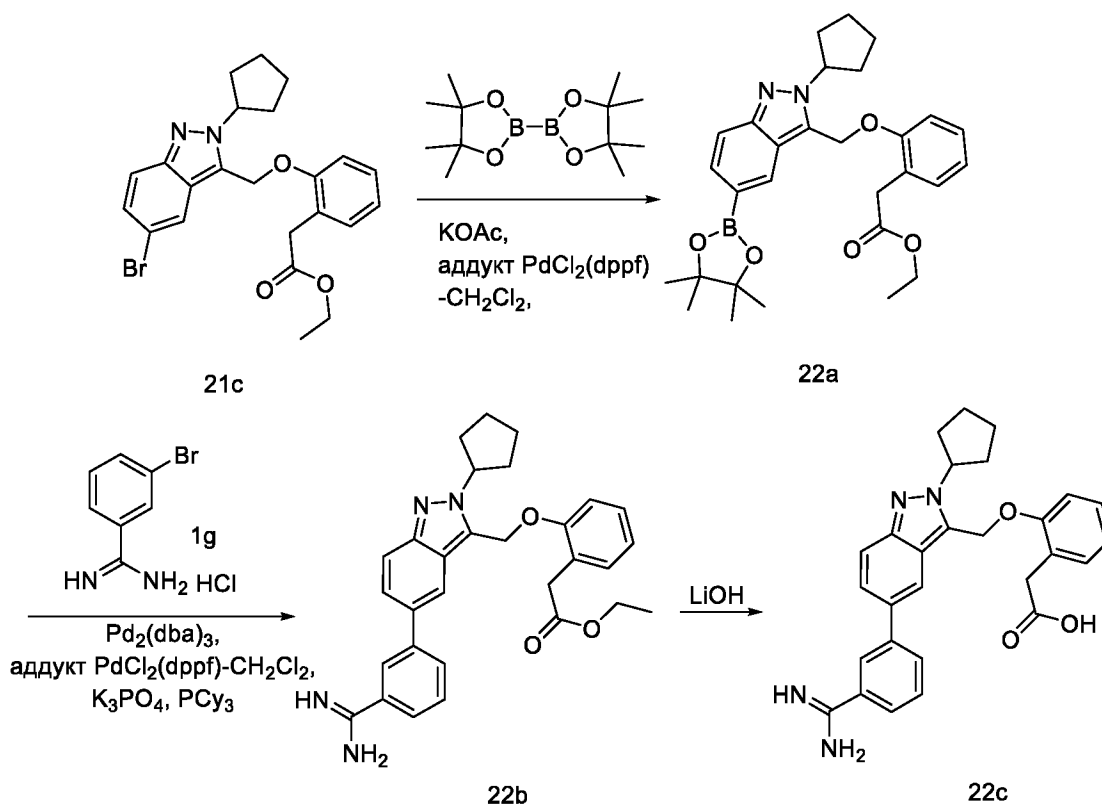
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**21d**)

10 Соединение **21d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**21c**) (200 мг, 0,437 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (123 мг, 0,656 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,875 мл, 1,749 ммоль), РСu₃ (24,53 мг, 0,087 ммоль), Pd₂(dba)₃ (40,0 мг, 0,044 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (35,7 мг, 0,044 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**21d**) (150 мг, выход 65,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 521,20 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**21e**)

20 Соединение **21e** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**21d**) (150 мг, 0,288 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (72,5 мг, 1,729 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**21e**) (35 мг, выход 24,66%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,19 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,15 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 7,86 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,35 - 7,24 (м, 3H), 7,21 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,03 - 6,90 (м, 2H), 5,63 (с, 2H), 5,36 - 5,07 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,31 - 2,17 (м, 2H), 2,17 - 2,06 (м, 2H), 2,04 - 1,90 (м, 2H), 1,80 - 1,62 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,20 (M+1); МС (ИЭР-): 491,20 (M-1).

Схема 22



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**22c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
5 диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**22a**)

Соединение **22a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на
стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклопентил-2Н-индазол-3-
ил)метокси)фенил)ацетата (**21c**) (450 мг, 0,984 ммоль) в безводном диоксане (20 мл),
используя ВІSPIN (500 мг, 1,968 ммоль), КОАс (241 мг, 2,460 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-
10 CH₂Cl₂ (48,2 мг, 0,059 ммоль) и нагревая в течение 3 ч при 100 °С. Это дало после обработки
и очистки, используя метод-АА, этил-2-(2-((2-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**22a**) (180 мг, выход 36,3%) в
виде прозрачного масла; МС (ІЭР+): 505,30 (М+1); МС (ІЭР-): 503,05 (М-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-циклопентил-2Н-индазол-
15 3-ил)метокси)фенил)ацетата (**22b**)

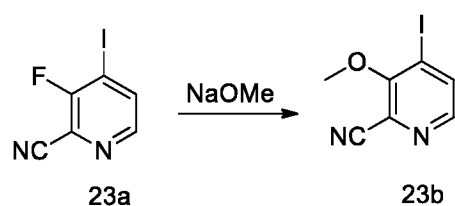
Соединение **22b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на
стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((2-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-
2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**22a**) (180 мг, 0,357 ммоль) в диоксане/ТГФ
(4 мл), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (168 мг, 0,714 ммоль), К₃РO₄ (2М
водный раствор, 0,714 мл, 1,427 ммоль), РСy₃ (20,01 мг, 0,071 ммоль), Pd₂(dba)₃ (32,7 мг,
20 0,036 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (39,1 мг, 0,036 ммоль), с получением после

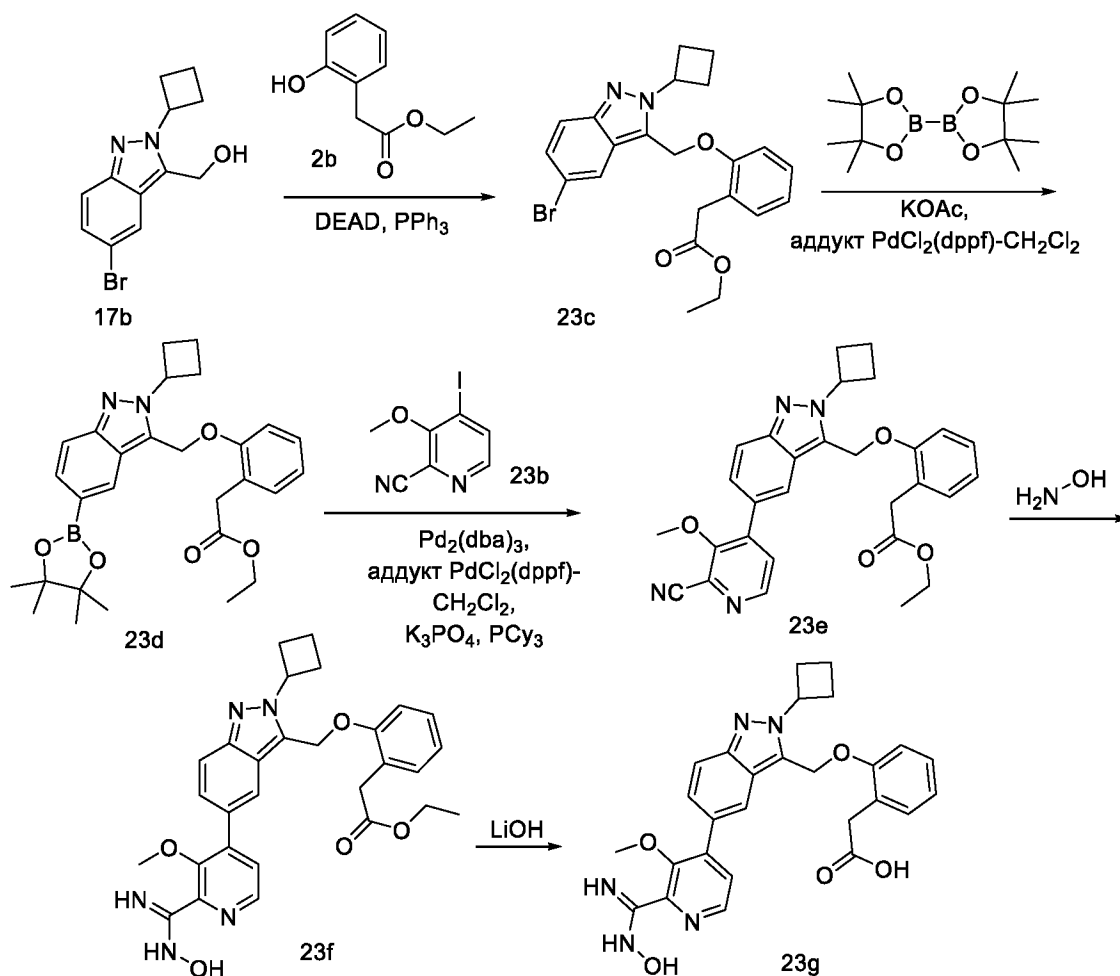
обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**22b**) (120 мг, выход 67,7%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,70 (с, 3H), 8,24 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,82 - 7,69 (м, 4H), 7,64 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 7,23 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,02 - 6,90 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,27 - 5,11 (м, 1H), 3,76 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,22 - 2,10 (м, 4H), 2,00 - 1,92 (м, 2H), 1,73 - 1,66 (м, 2H), 0,86 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 497,20 (M+1); МС (ИЭР-): 495,10 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**22c**)

10 Соединение **22c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**22b**) (120 мг, 0,242 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (60,8 мг, 1,450 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-циклопентил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**22c**) (30 мг, выход 26,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,47 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,34 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,83 - 7,75 (м, 3H), 7,74 - 7,64 (м, 1H), 7,39 - 7,26 (м, 2H), 7,22 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,96 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,31 - 5,08 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,31 - 2,15 (м, 2H), 2,15 - 2,03 (м, 2H), 2,01 - 1,87 (м, 2H), 1,78 - 1,63 (м, 2H); МС (ИЭР+): 469,20 (M+1); МС (ИЭР-): 467,10 (M-1).

Схема 23





Получение 2-(2-((2-циклобутил-5-(2-(N-гидроксикарбамимидолил)-3-метоксипиридин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**23g**)

Стадия-1: Получение 4-иод-3-метоксипиколинонитрила (**23b**)

- 5 Раствор 3-фтор-4-иодпиколинонитрила (**23a**) (1 г, 4,03 ммоль; номер CAS 669066-35-7) в метоксиде натрия (25% масс. раствор в метаноле) (4,49 мл, 20,16 ммоль) перемешивали в течение 2 часов при 0 °C и 2 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой, соевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-AB, с
- 10 получением 4-иод-3-метоксипиколинонитрила (**23b**) (380 мг, выход 36,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,28 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,13 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H); МС (ИЭР+): 260,90 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23c**)

- 15 Соединение **23c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-1 схемы 8, из (5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метанола (**17b**) (820 мг, 2,92 ммоль) в ТГФ (30 мл), используя **PPh₃** (1530 мг, 5,83 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (788 мг, 4,37 ммоль) и **DEAD** (1016 мг, 5,83 ммоль), с

получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23c**) (430 мг, выход 33,3%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,34 - 7,14 (м, 3H), 6,92 (тд, *J* = 7,1, 1,7 Гц, 1H),
5 5,39 (с, 2H), 5,29 (п, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,91 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,70 - 2,53 (м, 2H), 2,48 - 2,38 (м, 2H), 1,95 - 1,77 (м, 2H), 0,93 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 443,10 и 445,10 (M+1); МС (ИЭР+): 465,05 и 467,10 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((2-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23d**)

10 Соединение **23d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23c**) (430 мг, 0,970 ммоль) в безводном диоксане (15 мл), используя BISPIN (493 мг, 1,940 ммоль), KOAc (238 мг, 2,425 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (47,5 мг, 0,058 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-
15 В, этил-2-(2-((2-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23d**) (280 мг, выход 58,9%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,22 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 4,6 Гц, 2H), 7,21 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,01 - 6,89 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,30 (п, *J* = 8,2 Гц, 1H), 3,77 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,85 - 2,66 (м, 2H), 2,48 - 2,38 (м, 2H), 1,97 - 1,79 (м, 2H),
20 1,29 (с, 12H), 0,86 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 491,30 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23e**)

Соединение **23e** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((2-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23d**) (280 мг, 0,571 ммоль) в диоксане/ТГФ
25 (4 мл, 1:1), используя 4-иод-3-метоксипиколинонитрил (**23b**) (178 мг, 0,685 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 1,142 мл, 2,284 ммоль), PCu₃ (32,0 мг, 0,114 ммоль), Pd₂(dba)₃ (52,3 мг, 0,057 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (46,6 мг, 0,057 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23e**) (280 мг, выход 99%) в
30 виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,55 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 - 7,76 (м, 2H), 7,55 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 7,22 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,96 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,34 (п, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,76 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 2,88 - 2,69 (м, 2H), 2,50 - 2,45 (м, 2H), 1,96 - 1,84 (м, 2H), 0,87 (т, *J* = 7,1 Гц,
35 3H); МС (ИЭР+): 497,20 (M+1).

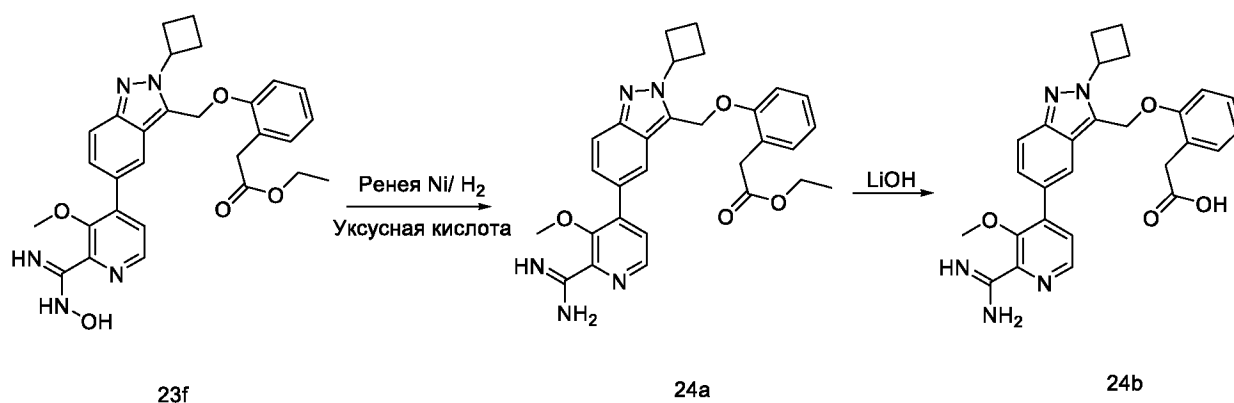
Стадия-5: Получение этил-2-(2-((2-циклобутил-5-(2-(N-гидроксикарбамимидоил)-3-метоксипиридин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23f**)

К раствору этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23e**) (280 мг, 0,564 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли гидроксилламин (0,373 мл, 5,64 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель удаляли, а полученный остаток очищали методом-Е, с получением этил-2-(2-((2-циклобутил-5-(2-(N-гидроксикарбамимидолил)-3-метоксипиридин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23f**) (280 мг, 0,529 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,68 (с, 1H), 8,39 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,22 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,41 - 5,25 (м, 1H), 3,77 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,85 - 2,69 (м, 2H), 2,51 - 2,46 (м, 2H), 1,98 - 1,83 (м, 2H), 0,88 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 530,20 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((2-циклобутил-5-(2-(N-гидроксикарбамимидолил)-3-метоксипиридин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**23g**)

Соединение **23g** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((2-циклобутил-5-(2-(N-гидроксикарбамимидоил)-3-метоксипиридин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23f**) (100 мг, 0,189 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (47,5 мг, 1,133 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((2-циклобутил-5-(2-(N-гидроксикарбамимидоил)-3-метоксипиридин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**23g**) (15 мг, выход 15,84%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,32 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,54 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,88 - 7,71 (м, 2H), 7,57 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,36 - 7,26 (м, 2H), 7,22 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,00 - 6,90 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,40 - 5,29 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,90 - 2,64 (м, 2H), 2,58 - 2,51 (м, 2H), 2,02 - 1,77 (м, 2H).; МС (ИЭР+): 502,20 (M+1); МС (ИЭР-): 500,10 (M-1).

Схема 24



Получение 2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**24b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**24a**)

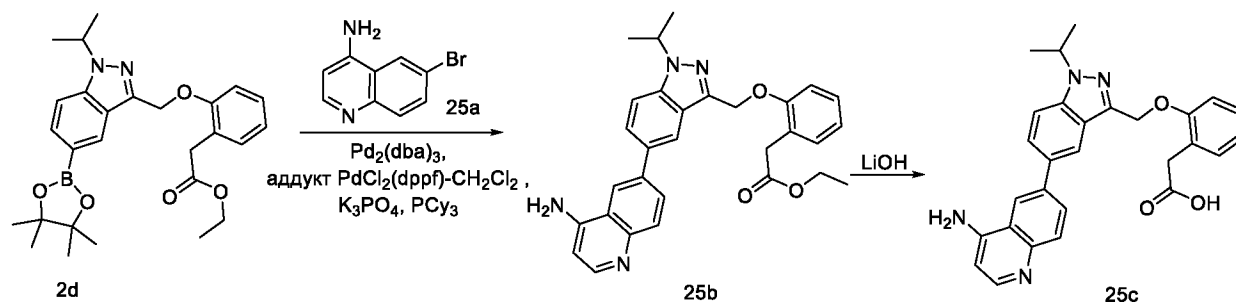
К раствору этил-2-(2-((2-циклобутил-5-(2-(N-гидрокарбамимидолил)-3-метоксипиридин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**23f**) (280 мг, 0,529 ммоль) в уксусной кислоте (0,030 мл, 0,529 ммоль) и этаноле (5 мл) добавляли никель Ренея (0,529 ммоль) и перемешивали в атмосфере водорода (баллон, 1 атм.) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали этанолом, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-Е, с получением этил-2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**24a**) (200 мг, выход 74%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,80 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,58 - 7,51 (м, 2H), 7,31 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,34 (п, J = 8,2 Гц, 1H), 3,76 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,87 - 2,67 (м, 2H), 2,51 - 2,48 (м, 2H), 2,01 - 1,81 (м, 2H), 0,87 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 514,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**24b**)

Соединение **24b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**24a**) (200 мг, 0,389 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл), используя раствор LiOH·H₂O (98 мг, 2,337 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**24b**) (35 мг, выход 18,51%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,60 - 9,31 (м, 4H, D₂O обменивающийся), 8,57 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,91 - 7,74 (м, 2H), 7,57 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,37 - 7,26 (м, 2H),

7,22 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,03 – 6,86 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 5,42 – 5,22 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,85 – 2,66 (м, 2H), 2,57 – 2,51 (м, 2H), 1,99 – 1,80 (м, 2H); МС (ИЭР+): 486,20 (M+1); МС (ИЭР-): 484,10 (M-1).

Схема 25



5 Получение 2-(2-((5-(4-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**25c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(4-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**25b**)

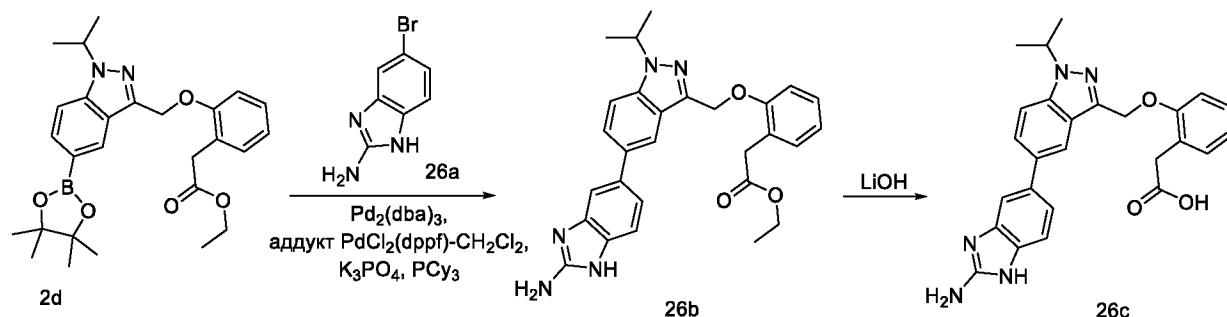
10 Соединение **25b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл), добавляя 6-бромхинолин-4-амин (**25a**) (84 мг, 0,376 ммоль; номер CAS 65340-73-0), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy₃ (17,59 мг, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28,7 мг, 0,031 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (25,6 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(4-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**25b**) (100 мг, выход 64,5%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,01 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 14,6, 8,8 Гц, 2H), 7,32 - 7,28 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,95 - 6,87 (м, 1H), 6,56 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,07 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,63 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,53 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,72 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); МС (ИЭР-): 493,10 (M-1).

25 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(4-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**25c**)

Соединение **25c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**25b**) (100 мг, 0,202 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл), используя раствор LiOH·H₂O (50,9 мг, 1,213 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(4-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-

индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**25c**) (85 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆/D₂O) δ 8,78 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 8,45 – 8,32 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,05 – 7,82 (м, 3H), 7,33 – 7,24 (м, 2H), 7,19 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,97 – 6,87 (м, 1H), 6,82 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,15 – 4,97 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); МС (ИЭР-): 465,15 (M-1).

Схема 26



Получение 2-(2-((5-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**26c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**26b**)

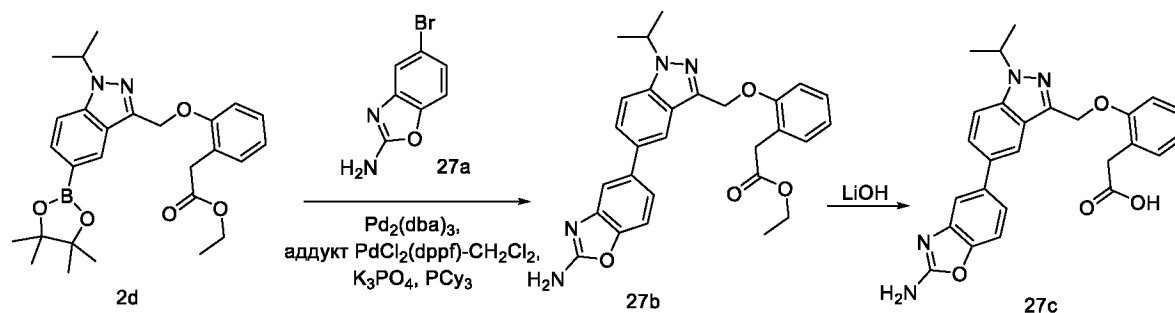
Соединение **26b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл), используя 5-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-амин (**26a**) (177 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 791595-74-9), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**26b**) (50 мг, выход 24,73%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 484,20 (M+1); (ИЭР-): 482,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**26c**)

25 Соединение **26c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 2, из этил-2-(2-((5-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**26b**) (50 мг, 0,103 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл), используя раствор LiOH·H₂O (26,0 мг, 0,620 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**26c**) (7 мг, выход

14,86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,43 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 7,99 (с, 1H), 7,81 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J = 8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,58 – 7,50 (м, 1H), 7,42 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,97 – 6,85 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,11 - 4,92 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 456,20 (M+1); (ИЭР-): 454,10 (M-1).

Схема 27



Получение 2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**27c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**27b**)

Соединение **27b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл), используя 5-бромбензо[d]оксазол-2-амин (**27a**) (178 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 64037-07-6), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**27b**)

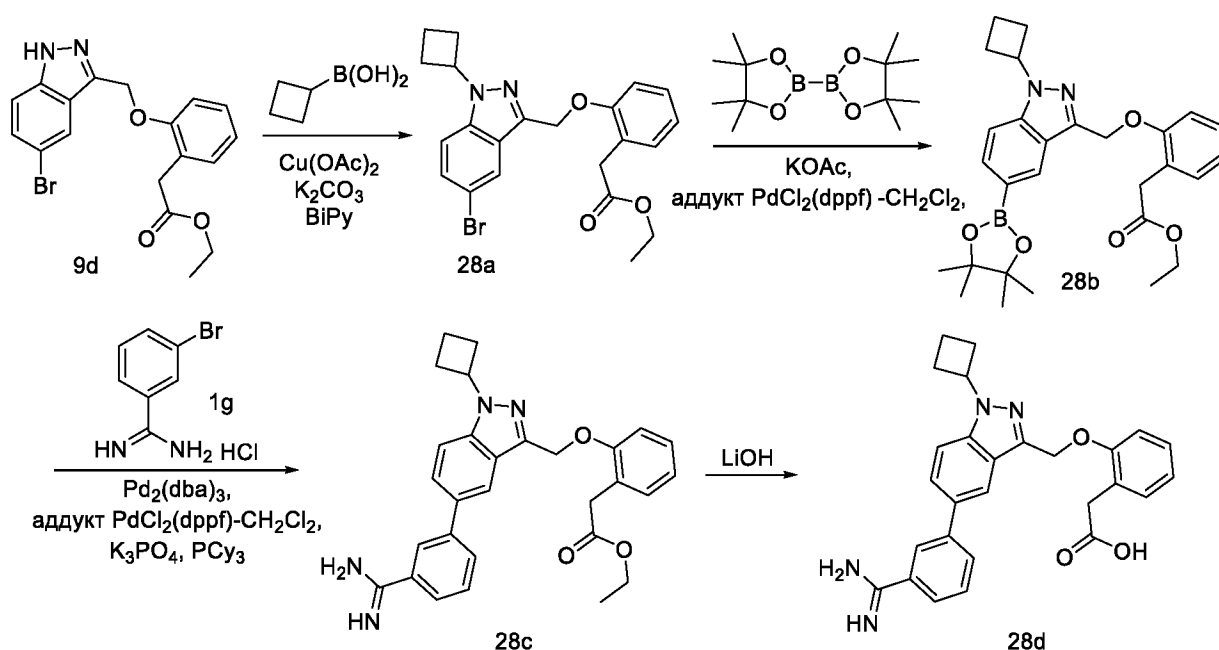
20 (150 мг, выход 74,0%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 1,7$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J = 3,5, 1,9$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,91 (дт, $J = 7,8, 4,2$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,02 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,67 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,51 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,77 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); 507,20 (M+Na); (ИЭР-): 483,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**27c**)

Соединение **27c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-

индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**27b**) (150 мг, 0,310 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл), используя раствор LiOH·H₂O (78 мг, 1,857 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**27c**) (60 мг, 0,131 ммоль, выход 42,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,55 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,01 (с, 1H), 7,79 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,60 – 7,47 (м, 2H), 7,47 - 7,37 (м, 1H), 7,34 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,97 – 6,85 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,10 – 4,95 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,51 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); (ИЭР-): 455,10 (M-1).

10 Схема 28



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидаилфенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**28d**)

15 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28a**)

К раствору этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (1 г, 2,57 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли циклобутилбороновую кислоту (0,385 г, 3,85 ммоль; номер CAS 849052-26-2), 2,2'-бипиридин (0,100 г, 0,642 ммоль), ацетат меди(II) (0,467 г, 2,57 ммоль) и карбонат калия (0,71 г, 5,14 ммоль) и нагревали при 80 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-P, с получением этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28a**) (400 мг, выход 35,1%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J =

8,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,22 (м, 2H), 7,20 (дд, J = 7,3, 1,5 Гц, 1H), 6,92 (тд, J = 7,1, 1,7 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,29 (п, J = 8,3 Гц, 1H), 3,91 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,62 (пд, J = 9,4, 2,7 Гц, 2H), 2,48 - 2,36 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 0,93 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 443,10 и 445,10 (M+1); (ИЭР-): 441,00 (M-1).

5 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28b**)

Соединение **28b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28a**) (400 мг, 0,902 ммоль) в безводном диоксане (20 мл),
10 используя BISPIN (458 мг, 1,805 ммоль), KOAc (221 мг, 2,256 ммоль) и аддукт PdCl₂dppf)-CH₂Cl₂ (44,2 мг, 0,054 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-С, этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28b**) (350 мг, выход 79%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,58 (м, 2H), 7,34 - 7,23 (м, 2H), 7,23 -
15 7,15 (м, 1H), 6,93 (ддт, J = 7,4, 5,2, 3,1 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,29 (п, J = 8,3 Гц, 1H), 3,85 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,63 (г, J = 6,7, 4,4 Гц, 2H), 2,49 - 2,39 (м, 2H), 1,88 (тд, J = 10,7, 10,1, 4,1 Гц, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,16 (с, 3H), 0,87 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 491,30 (M+1); 513,30 (M+Na); (ИЭР-): 489,00 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28c**)

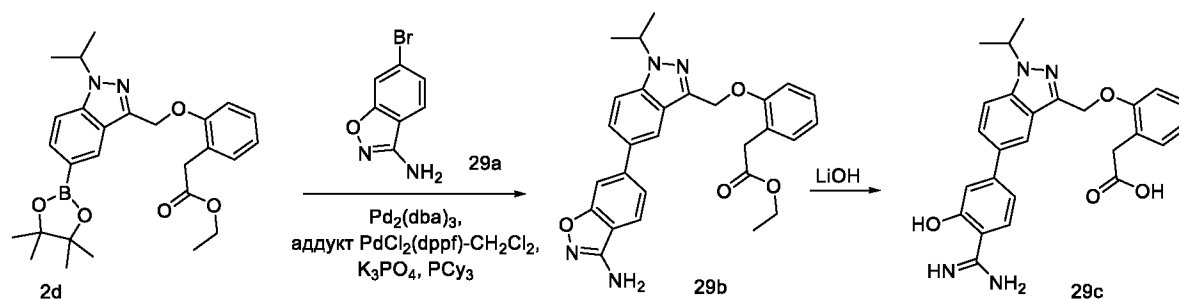
Соединение **28c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из 2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28b**) (350 мг, 0,714 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бромбензидамида гидрохлорид (**1g**) (336 мг, 1,427 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,427 мл, 2,85 ммоль), РСu₃ (40,0 мг, 0,143 ммоль), Pd₂(dba)₃ (65,4 мг, 0,071 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (58,3 мг, 0,071 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ф, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28c**) (200 мг, выход 58,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 483,30 (M+1).

30 Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**28d**)

Соединение **28d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**28с**) (200 мг, 0,414 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл), используя раствор LiOH·H₂O (104 мг, 2,487 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**28d**) (36 мг, выход 19,11%) в виде белого
 5 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,07 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,44 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 8,17 – 8,12 (м, 1H), 8,12 – 8,04 (м, 1H), 7,93 – 7,81 (м, 2H), 7,80 – 7,74 (м, 1H), 7,70 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,34 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,97 – 6,87 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,42 – 5,27 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,78 – 2,57 (м, 2H), 2,49 – 2,44 (м, 2H), 2,00 – 1,80 (м, 2H); МС (ИЭР+):
 10 455,20 (M+1); (ИЭР-): 453,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₇H₂₆N₄O₃·HCl·1,75H₂O: С, 62,06; Н, 5,88; N, 10,72; найдено: С, 62,16; Н, 5,71; N, 10,76.

Схема 29



Получение 2-(2-((5-(4-карбамимидоил-3-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-
 15 ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**29с**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**29b**)

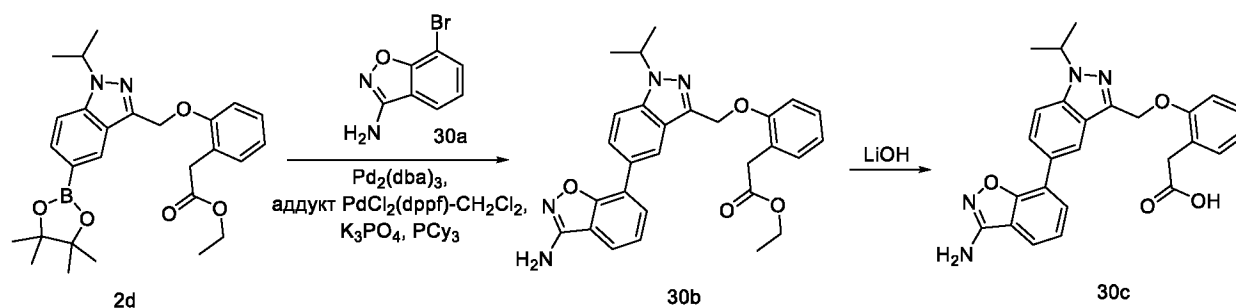
Соединение **29b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4
 20 мл, 1:1), используя 6-бромбензо[d]изоксазол-3-амин (**29a**) (178 мг, 0,836 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)-1-
 25 изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**29b**) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); 507,20 (M+Na); (ИЭР-): 483,05 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(4-карбамимидоил-3-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**29с**)

Соединение **29с** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на
 30 стадии-5 схемы 2, из этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-

индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**29b**) (100 мг, 0,206 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл), используя раствор LiOH·H₂O (52,0 мг, 1,238 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(4-карбамимидоил-3-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**29c**) (12 мг, 0,026 ммоль, выход 12,68%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,06 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,21 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,04 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,83 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,06 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,71 – 7,61 (м, 2H), 7,40 – 7,31 (м, 2H), 7,31 – 7,24 (м, 2H), 7,20 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,97 – 6,87 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,16 – 4,92 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 1,51 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 459,20 (M+1); (ИЭР-): 457,20 (M-1).

Схема 30



Получение 2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**30c**)

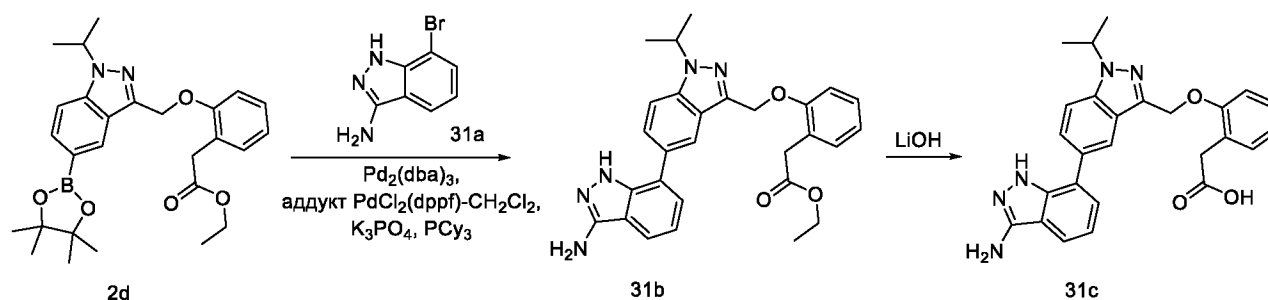
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**30b**)

Соединение **30b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромбензо[d]изоксазол-3-амин (**30a**) (178 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 1260860-32-9), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**30b**) (50 мг, выход 24,68%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,28 - 8,12 (м, 1H), 7,94 - 7,85 (м, 2H), 7,85 - 7,76 (м, 2H), 7,35 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,31 - 7,24 (м, 2H), 7,18 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,97 - 6,82 (м, 1H), 6,48 (с, 2H), 5,45 (с, 2H), 5,06 (п, *J* = 6,5 Гц, 1H), 3,60 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,53 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,72 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); 507,20 (M+Na); (ИЭР-): 483,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**30c**)

Соединение **30c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**30b**) (50 мг, 0,103 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (26,0 мг, 0,619 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**30c**) (8 мг, выход 16,98%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,28 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,88 – 7,76 (м, 3H), 7,36 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,14 (м, 1H), 6,96 – 6,85 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,18 – 4,90 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,53 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); (ИЭР-): 455,10 (M-1).

Схема 31



15 Получение 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**31c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**31b**)

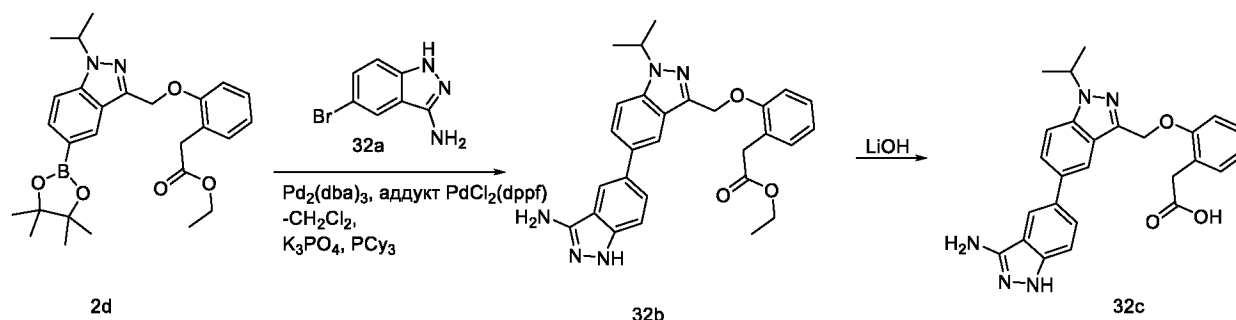
Соединение **31b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бром-1H-индазол-3-амин (**31a**) (177 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 1234616-28-4), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-R, этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**31b**) (150 мг, выход 74,2%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,76 (с, 1H), 11,52 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,75 - 7,71 (м, 1H), 7,48 - 7,41 (м, 1H), 7,38 - 7,32 (м, 1H), 7,31 - 7,26 (м, 2H), 7,19 - 7,12 (м, 1H), 7,02 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,84 (т, J = 7,8 Гц, 1H),

5,46 (с, 2H), 5,05 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,63 - 3,57 (м, 2H), 1,53 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,67 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 484,20 (M+1); (ИЭР-): 482,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**31c**)

5 Соединение **31c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**31b**) (150 мг, 0,310 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (78 мг, 1,861 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**31c**) (65 мг, 0,143 ммоль, выход 46,0%)
10 в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (с, 1H), 8,00 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,76 - 7,62 (м, 2H), 7,36 - 7,23 (м, 3H), 7,23 - 7,13 (м, 1H), 6,90 (тд, $J = 7,2$, 1,6 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,21 - 4,87 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 1,53 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 456,15 (M+1); (ИЭР-): 454,15 (M-1).

15 Схема 32



Получение 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,5'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**32c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,5'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**32b**)
20

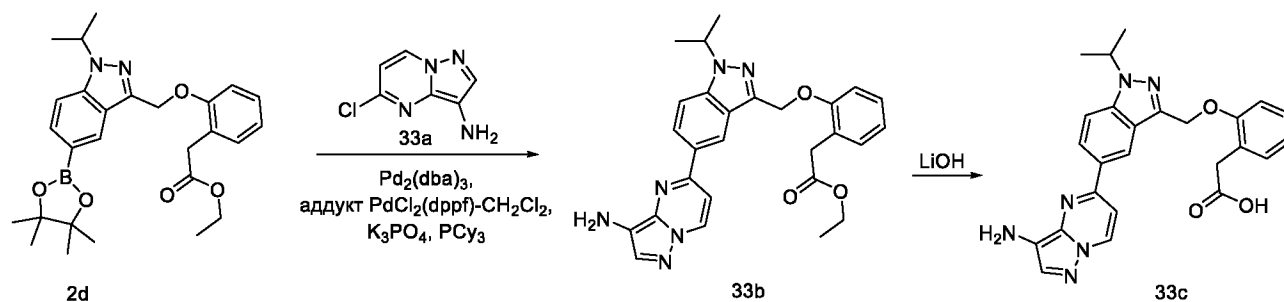
Соединение **32b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-бром-1H-индазол-3-амин (**32a**) (177 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 61272-71-7), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), Cs₂CO₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-R, этил-2-(2-((3'-амино-1-

изопропил-1Н,1'Н-[5,5'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (160 мг, выход 79%) в виде прозрачного масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,58 (с, 1Н), 11,46 - 11,32 (м, 1Н), 8,06 - 7,89 (м, 2Н), 7,84 - 7,51 (м, 2Н), 7,35 - 7,25 (м, 4Н), 7,24 - 7,16 (м, 2Н), 6,92 (д, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 5,42 (с, 2Н), 5,01 (к, *J* = 6,7 Гц, 1Н), 3,95 (с, 2Н), 3,68 - 3,55 (м, 2Н), 1,52 (д, *J* = 6,5 Гц, 6Н), 0,74 (т, *J* = 7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 484,20 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1Н,1'Н-[5,5'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**32с**)

Соединение **32с** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1Н,1'Н-[5,5'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**32б**) (160 мг, 0,331 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл), используя раствор LiOH·H₂O (83 мг, 1,985 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1Н,1'Н-[5,5'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**32с**) (35 мг, 0,077 ммоль, выход 23,22%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,23 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,93 - 7,78 (м, 2Н), 7,72 (дд, *J* = 8,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,49 (д, *J* = 8,8 Гц, 1Н), 7,32 - 7,23 (м, 2Н), 7,20 (д, *J* = 7,3 Гц, 1Н), 6,96 - 6,88 (м, 1Н), 5,45 (с, 2Н), 5,11 - 4,94 (м, 1Н), 3,52 (с, 2Н), 1,52 (д, *J* = 6,6 Гц, 6Н); МС (ИЭР+): 456,20 (М+1); (ИЭР-): 454,20 (М-1).

Схема 33



Получение 2-(2-((5-(3-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**33с**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**33б**)

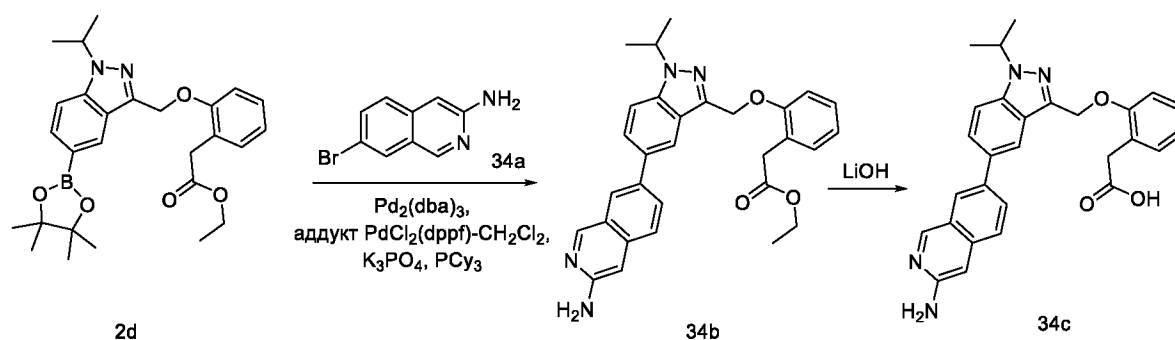
Соединение **33б** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2д**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-амин (**33а**) (141 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 1234616-50-2), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042

ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-R, этил-2-(2-((5-(3-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**33b**) (120 мг, выход 59,2%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,82 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,36 (дд, *J* = 9,0, 1,6 Гц, 1H), 7,85 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 3,9 Гц, 2H), 7,21 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,98 - 6,87 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,06 (п, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,76 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,52 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,77 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); 507,25 (M+Na).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**33c**)

Соединение **33c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**33b**) (120 мг, 0,248 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл), используя раствор LiOH·H₂O (62,4 мг, 1,486 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-аминопиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**33c**) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,55 (с, 3H, D₂O обменивающийся), 9,16 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,71 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,43 (дд, *J* = 9,0, 1,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (м, 2H), 7,22 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,99 - 6,86 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,25 - 4,80 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 1,53 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); (ИЭР-): 455,20 (M-1).

Схема 34



Получение 2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**34c**)

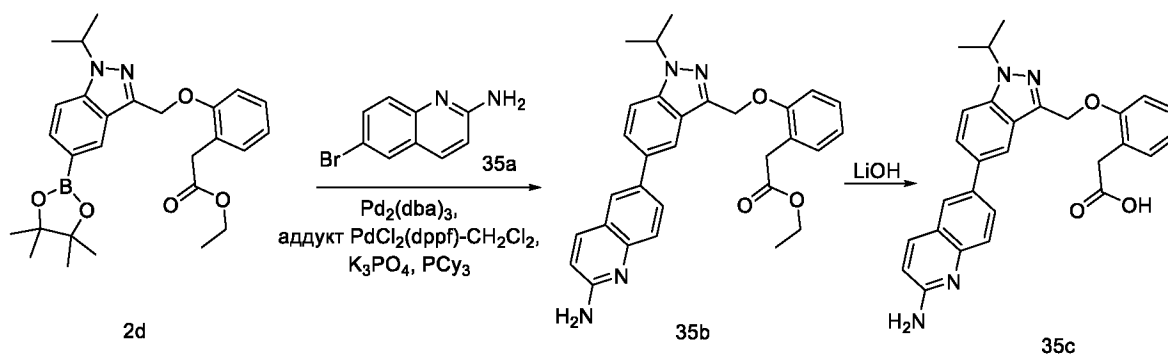
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**34b**)

Соединение **34b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромизохинолин-3-амин (**34a**) (187 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 1192815-02-3), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCu_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-R, этил-2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**34b**) (150 мг, выход 72,5%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,88 (с, 1H), 8,16 - 8,01 (м, 2H), 7,90 - 7,78 (м, 3H), 7,61 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,33 - 7,26 (м, 2H), 7,23 - 7,13 (м, 1H), 6,98 - 6,85 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 5,44 (с, 2H), 5,04 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,68 - 3,62 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,73 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,25 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**34c**)

Соединение **34c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**34b**) (150 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (76 мг, 1,82 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**34c**) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,13 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,20 - 8,13 (м, 2H), 7,91 - 7,82 (м, 3H), 7,29 - 7,26 (м, 2H), 7,23 - 7,21 (м, 2H), 6,97 - 6,87 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,11 - 4,98 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,10 (M-1).

25 Схема 35



Получение 2-(2-((5-(2-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**35c**)

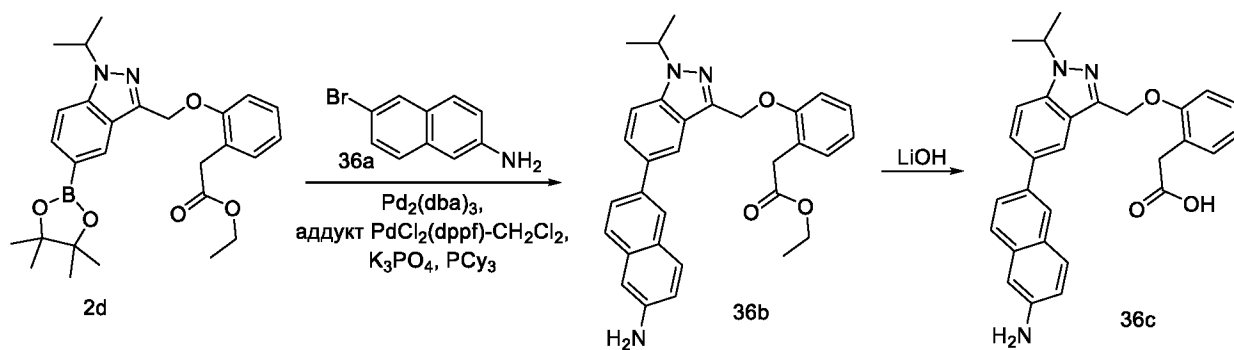
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**35b**)

Соединение **35b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4
5 мл, 1:1), используя 6-бромхинолин-2-амин (**35a**) (187 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 791626-58-9), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCu_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-R, этил-2-(2-((5-(2-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**35b**) (150 мг,
10 выход 72,5%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,02 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,85 (дд, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,2 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,27 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,92 (дт, J = 7,4, 4,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,50 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,03 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,68 - 3,61 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,51 (д, J = 6,6 Гц,
15 6H), 0,73 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**35c**)

Соединение **35c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**35b**) (150 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (76 мг, 1,82 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(2-аминохинолин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**35c**) (85 мг, выход 60,1%) в виде белого
20 твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,41 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,19 - 8,10 (м, 2H), 7,89 - 7,75 (м, 3H), 7,31 - 7,25 (м, 2H), 7,23 - 7,18 (м, 1H), 7,13 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 6,96 - 6,88 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,17 - 4,87 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,20 (M-1).

Схема 36



Получение 2-(2-((5-(6-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**36c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(6-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**36b**)

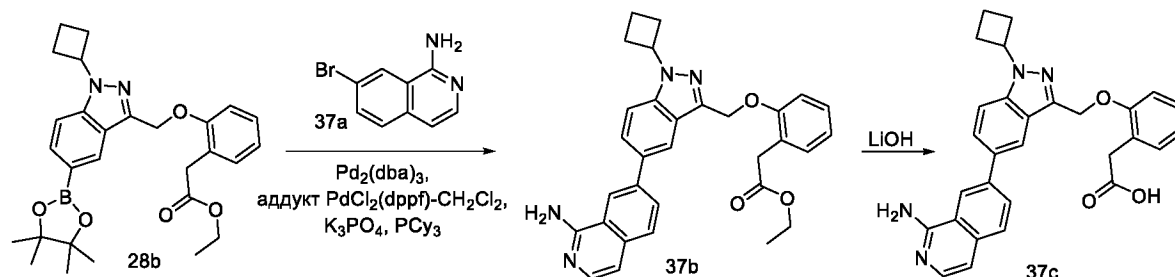
Соединение **36b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-бромнафталин-2-амин (**36a**) (186 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 7499-66-3), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(6-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**36b**) (160 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,01 (т, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 1,2$ Гц, 2H), 7,69 - 7,64 (м, 2H), 7,58 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 6,96 (дд, $J = 6,5, 2,2$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,03 (п, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,69 - 3,62 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,73 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 494,20 (M+1); 516,20 (M+Na).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(6-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**36c**)

Соединение **36c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(6-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**36b**) (160 мг, 0,324 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (82 мг, 1,945 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(6-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**36c**) (75 мг, 0,161 ммоль, выход 49,7%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,51 (с, 2H, D_2O

обменивающийся), 8,26 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,01 – 7,91 (м, 2H), 7,91 – 7,82 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,39 (дд, $J = 8,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (м, 2H), 7,24 – 7,18 (м, 1H), 6,99 – 6,87 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,14 - 4,95 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,53 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 466,20 (M+1); (ИЭР-): 464,20 (M-1).

5 Схема 37



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**37c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**37b**)

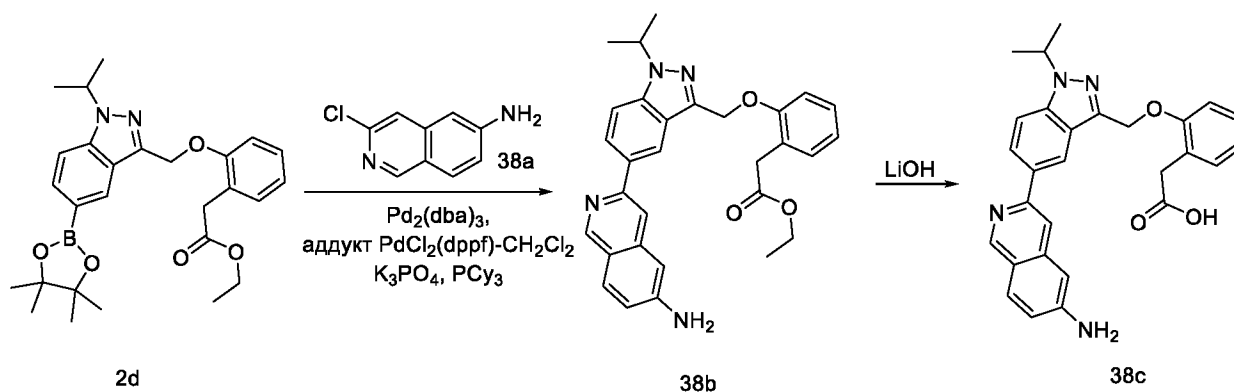
Соединение **37b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (280 мг, 0,571 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (255 мг, 1,142 ммоль; номер CAS 215453-53-5), K_3PO_4 (2М водный раствор, 1,142 мл, 2,284 ммоль), PCy_3 (32,0 мг, 0,114 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (52,3 мг, 0,057 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (46,6 мг, 0,057 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**37b**) (200 мг, выход 69,1%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,58 - 8,44 (м, 1H), 8,16 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J = 7,2, 4,5$ Гц, 2H), 7,31 (дд, $J = 4,7, 1,6$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,95 - 6,88 (м, 4H), 5,47 (с, 2H), 5,35 (п, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,67 - 3,61 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,79 - 2,58 (м, 2H), 1,98 - 1,84 (м, 2H), 1,24 - 1,17 (м, 2H), 0,72 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 507,20 (M+1); (ИЭР-): 505,15 (M-1).

25 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**37c**)

Соединение **37c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**37b**) (200 мг, 0,395 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл), используя

раствор LiOH·H₂O (99 мг, 2,369 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**37c**) (95 мг, выход 50,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,17 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,08 – 7,94 (м, 2H), 7,89 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,24 (м, 3H), 7,24 – 7,15 (м, 1H), 6,98 – 6,86 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,43 – 5,28 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,76 – 2,58 (м, 2H), 2,57 – 2,51 (м, 2H), 1,98 – 1,79 (м, 2H); МС (ИЭР+): 479,20 (M+1); (ИЭР-): 477,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₉H₂₆N₄O₃·HCl·2H₂O: С, 63,21; Н, 5,67; Cl, 6,43; N, 10,17; найдено: С, 63,23; Н, 5,69; Cl, 6,86; N, 10,00.

Схема 38



Получение 2-(2-((5-(6-аминоизохинолин-3-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**38c**)

15 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(6-аминоизохинолин-3-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**38b**)

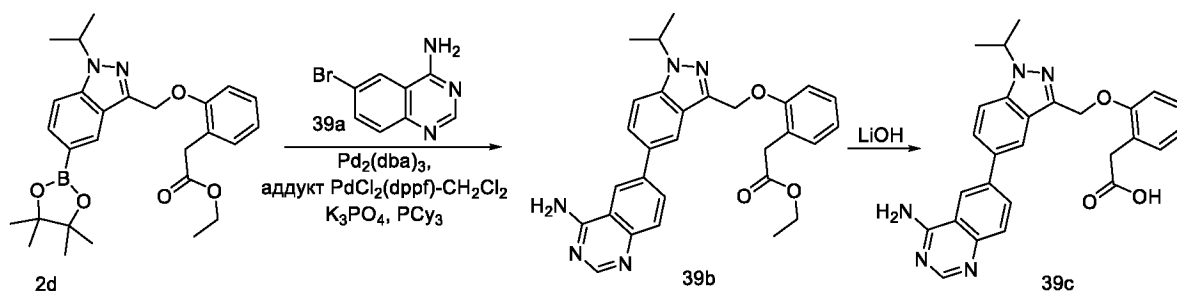
Соединение **38b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 3-хлоризохинолин-6-амин (**38a**) (149 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 1374652-51-3), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AC, этил-2-(2-((5-(6-аминоизохинолин-3-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**38b**) (80 мг, выход 38,7%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,50 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 9,0, 1,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76 (т, J = 9,5 Гц, 2H), 7,36 – 7,24 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,79 (д,

$J = 2,1$ Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 5,45 (с, 2H), 5,04 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,73 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,76 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(6-аминоизохинолин-3-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**38с**)

- 5 Соединение **38с** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(6-аминоизохинолин-3-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**38б**) (80 мг, 0,162 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (40,7 мг, 0,971 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(6-аминоизохинолин-3-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**38с**) (20 мг, выход 26,5%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,17 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,07 – 7,93 (м, 2H), 7,37 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 7,31 – 7,18 (м, 4H), 6,99 – 6,88 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 5,18 – 4,99 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,54 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,20 (M-1).

15 Схема 39



Получение 2-(2-((5-(4-аминохиназолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**39с**)

- Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(4-аминохиназолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**39б**)

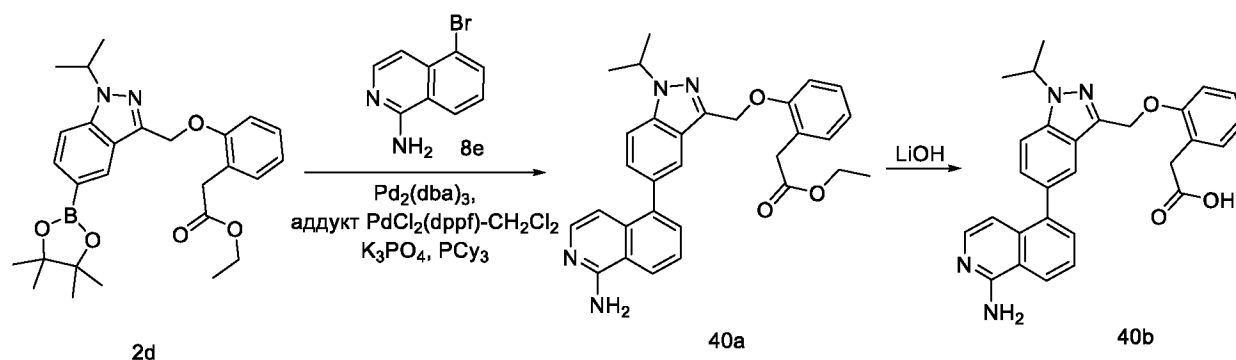
- Соединение **39б** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2д**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-бромхиназолин-4-амин (**39а**) (187 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 21419-48-7), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-E, этил-2-(2-((5-(4-аминохиназолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**39б**) (150

мг, выход 72,4%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,17 (д, $J = 10,6$ Гц, 2H), 7,92 - 7,86 (м, 2H), 7,73 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 4,2$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,93 (дк, $J = 8,0, 4,2$ Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,06 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,65 - 3,60 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 0,71 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 496,25 (M+1); (ИЭР-): 494,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(4-аминохиназолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**39c**)

Соединение **39c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4-аминохиназолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**39b**) (150 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (76 мг, 1,816 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(4-аминохиназолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**39c**) (95 мг, 0,203 ммоль, выход 67,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,84 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,93 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,76 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,89 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,48 (дд, $J = 8,8, 1,8$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 - 7,86 (м, 3H), 7,33 - 7,24 (м, 2H), 7,24 - 7,15 (м, 1H), 6,99 - 6,86 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,15 - 4,09 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,53 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 468,20 (M+1); (ИЭР-): 466,15 (M-1).

20 Схема 40



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**40b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метокси)фенил)ацетата (**40a**)

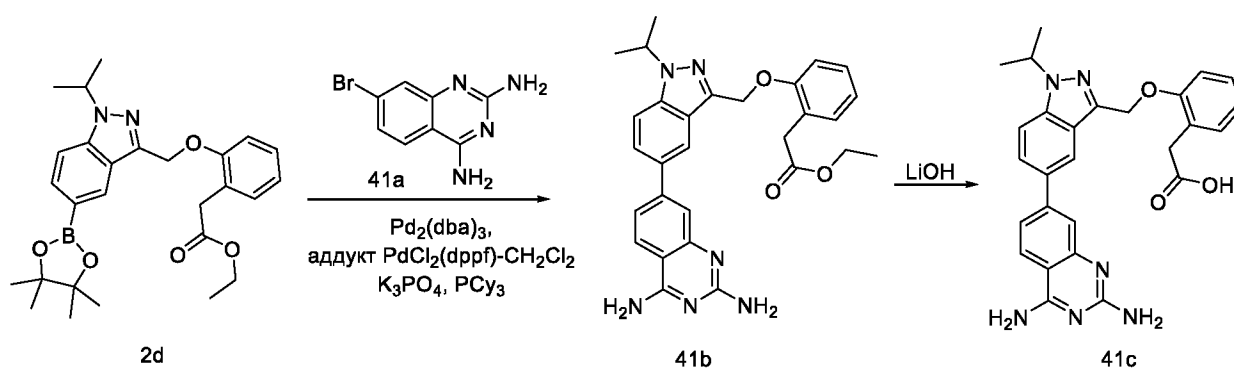
Соединение **40a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-бромизохинолин-1-амин (**8e**) (187 мг, 0,836 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**40a**) (150 мг, выход 72,5%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,21 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,80 - 7,73 (м, 2H), 7,62 - 7,53 (м, 2H), 7,53 - 7,44 (м, 2H), 7,26 (д, $J = 3,9$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,92 - 6,85 (м, 2H), 6,83 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,07 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,58 - 3,51 (м, 2H), 3,50 (д, $J = 2,2$ Гц, 2H), 1,54 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,69 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,05 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**40b**)

Соединение **40b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**40a**) (150 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (76 мг, 1,820 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**40b**) (75 мг, выход 53,0%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,33 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,64 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,97 - 7,89 (м, 1H), 7,87 (д, $J = 1,3$ Гц, 2H), 7,83 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,30 - 7,20 (м, 2H), 7,20 - 7,12 (м, 1H), 6,99 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 - 6,84 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,17 - 4,97 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 1,54 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,10 (M-1).

Схема 41



Получение 2-(2-((5-(2,4-диаминохиназолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**41c**)

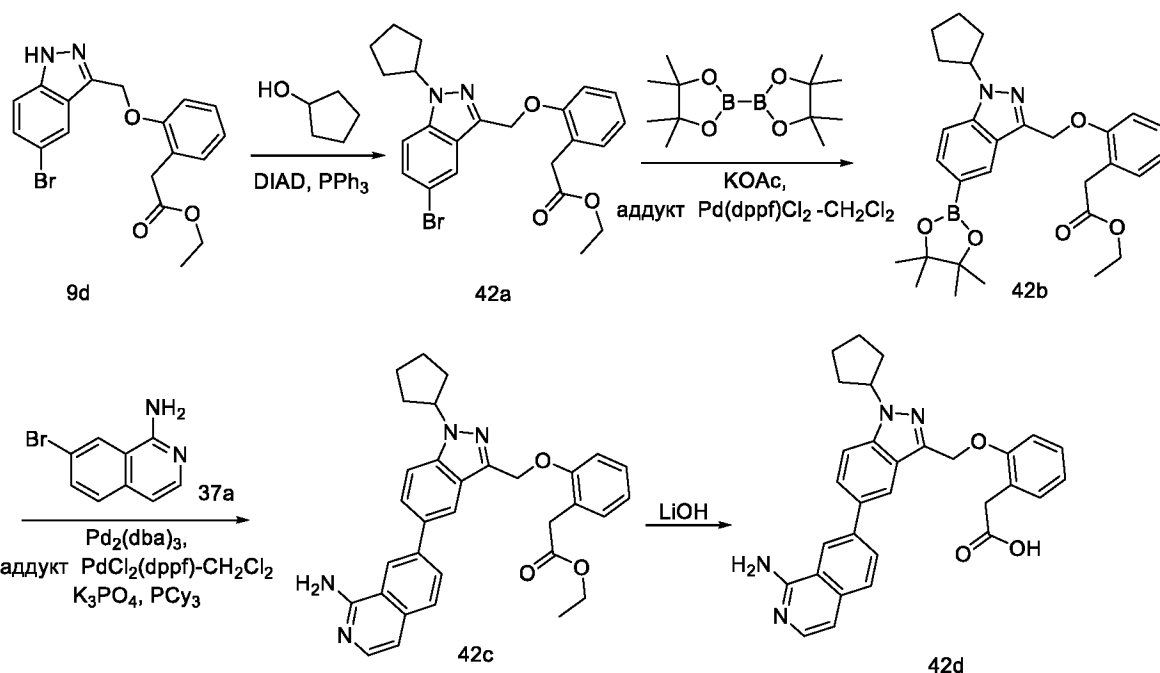
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2,4-диаминохиназолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**41b**)

5 Соединение **41b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромхиназолин-2,4-диамин (**41a**) (200 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 137553-43-6), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCu_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль),
10 с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(2,4-диаминохиназолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**41b**) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,09 - 8,01 (м, 2H), 7,82 - 7,76 (м, 2H), 7,47 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J = 4,1$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 7,3$
15 Гц, 1H), 6,92 (дт, $J = 8,0, 4,2$ Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 6,02 (с, 2H), 5,44 (с, 2H), 5,11 - 4,95 (м, 1H), 3,66 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,74 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 511,25 (M+1); (ИЭР-): 509,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2,4-диаминохиназолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**41c**)

20 Соединение **41c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2,4-диаминохиназолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**41b**) (150 мг, 0,294 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (74,0 мг, 1,763 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(2,4-диаминохиназолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**41c**) (80 мг, выход 56,4%) в виде
25 белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,80 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,33 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J = 8,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,32 - 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,98 - 6,84 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,13 - 4,92 (м, 1H),
30 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 483,20 (M+1); (ИЭР-): 481,20 (M-1).

Схема 42



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**42d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42a**)

К раствору трифенилфосфина (606 мг, 2,312 ммоль), цикlopentанола (199 мг, 2,312 ммоль) и этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (500 мг, 1,285 ммоль) в ТГФ добавляли по каплям при 0 °С диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) (0,450 мл, 2,312 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Для доведения реакции до завершения добавляли дополнительно цикlopentанол (3,6 экв.), DIAD (1,8 экв.) и TPP (1,8 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали, используя метод-Х, с получением этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42a**) (200 мг, выход 34,0%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,31 - 7,15 (м, 3H), 6,97 - 6,84 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,24 - 5,08 (м, 1H), 3,91 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,14 (дт, *J* = 13,1, 6,5 Гц, 2H), 2,04 - 1,82 (м, 4H), 1,76 - 1,61 (м, 2H), 0,94 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 457,10 и 459,10 (M+1); 479,10 и 481,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42b**)

Соединение **42b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42a**) (650 мг, 1,421 ммоль) в безводном диоксане (20 мл),

используя BISPIN (722 мг, 2,84 ммоль), KOAc (349 мг, 3,55 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (69,6 мг, 0,085 ммоль) и нагревая в течение 15 ч при 100 °С. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл). Это дало после обработки и очистки, используя метод-С, этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
5 диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**42b**) (580 мг, выход 81%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,74 - 7,60 (м, 2H), 7,33 - 7,23 (м, 2H), 7,19 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,97 - 6,85 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,17 (п, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,86 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,20 - 2,07 (м, 2H), 1,99 (дт, *J* = 13,7, 6,8 Гц, 2H), 1,85 (дд, *J* = 14,0, 7,8 Гц, 2H), 1,78 - 1,63 (м, 2H), 1,29 (с, 12H), 0,88 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 505,30 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-1-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42c**)

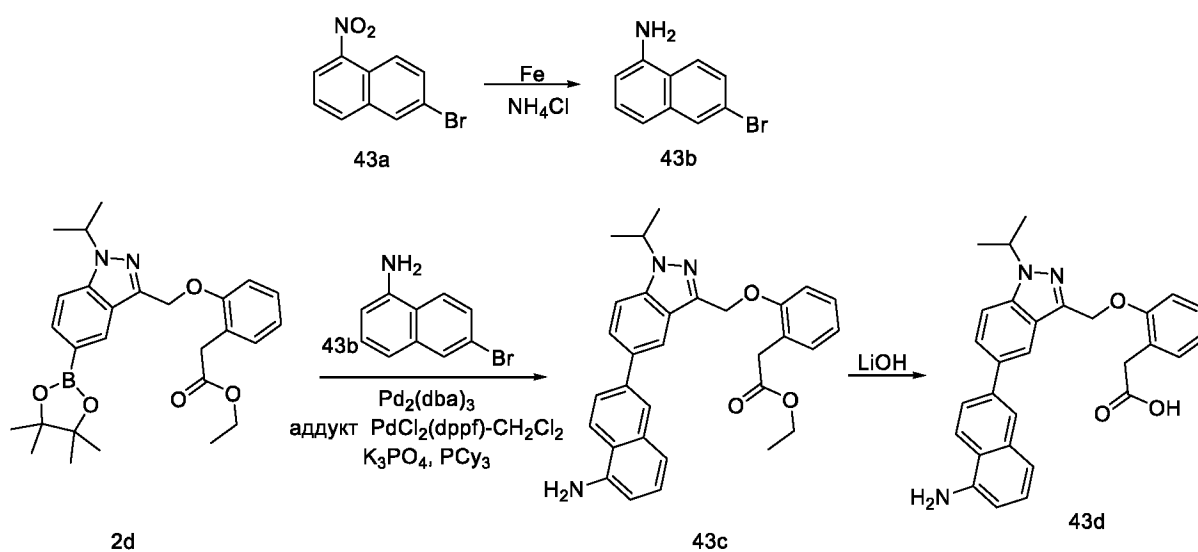
Соединение **42c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-
15 2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42b**) (250 мг, 0,496 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (166 мг, 0,743 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,991 мл, 1,982 ммоль), PCu₃ (27,8 мг, 0,099 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45,4 мг, 0,050 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (40,5 мг, 0,050 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки, используя метод-Е,
20 этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**42c**) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,16 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,03 (дд, *J* = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,95 (дд, *J* = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (м, 2H), 7,31 - 7,27 (м, 2H), 7,22 - 7,15 (м, 1H), 6,96 - 6,87 (м, 4H), 5,44 (с, 2H), 5,23 (п, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,63 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,17 (к, *J* =
25 5,6 Гц, 2H), 2,04 (г, *J* = 6,8 Гц, 2H), 1,93 - 1,86 (м, 2H), 1,75 - 1,70 (м, 2H), 0,72 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 521,35 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**42d**)

Соединение **42d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на
30 стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42c**) (150 мг, 0,288 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (72,5 мг, 1,729 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-

1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**42d**) (105 мг, выход 74,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,40 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,06 – 7,95 (м, 2H), 7,90 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 3H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,92 (тд, J = 7,0, 1,9 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,32 – 5,17 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,25 – 2,12 (м, 2H), 2,12 – 1,98 (м, 2H), 1,96 – 1,84 (м, 2H), 1,79 – 1,67 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,20 (M+1); (ИЭР-): 491,20 (M-1).

Схема 43



10 Получение 2-(2-((5-(5-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**43d**)

Стадия-1: Получение 6-бромнафталин-1-амин (**43b**)

К раствору 6-бром-1-нитронафталина (**43a**) (400 мг, 1,587 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли водный раствор хлорида аммония (1698 мг, 31,7 ммоль) в воде (5 мл), железо (886 мг, 15,87 ммоль) и нагревали в течение 2 часов при 60 °С. Затем смесь охлаждали до 22 °С, разбавляли EtOAc (30 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 22 °С. Смесь фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали до объема припл. 50 мл, разбавляли водой (50 мл) и EtOAc (200 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3x100 мл), а объединенные органические фазы промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-бромнафталин-1-амин (**43b**) (280 мг, выход 79%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,02 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,45 (дд, J = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,8 Гц, 1H),

7,04 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J = 7,5, 1,1$ Гц, 1H), 5,86 (с, 2H); МС (ИЭР+): 222,00 и 224,00 (M+1).

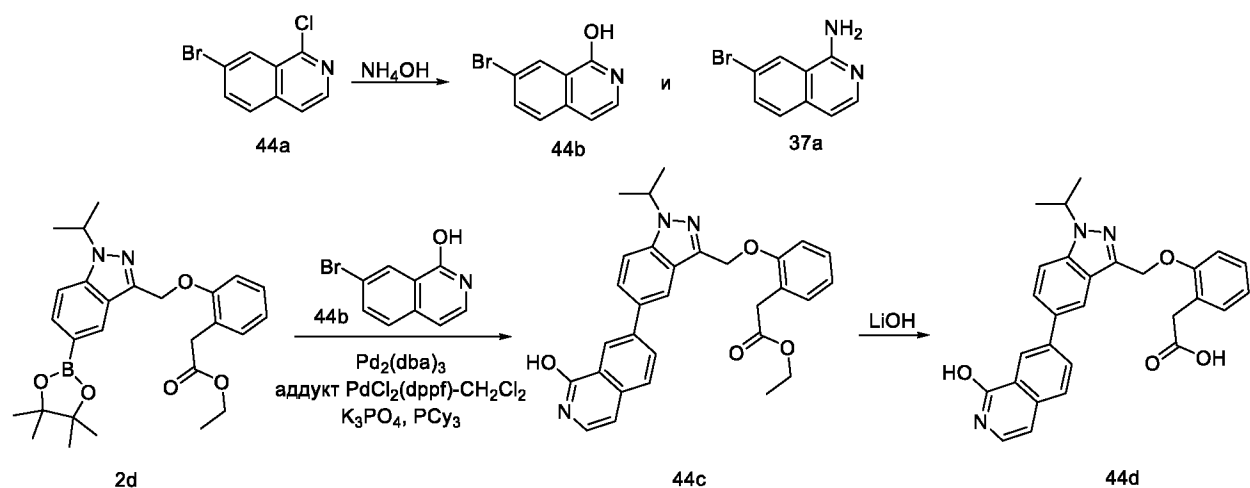
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(5-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**43c**)

- 5 Соединение **43c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл), используя 6-бромнафталин-1-амин (**43b**) (139 мг, 0,627 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCu_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(5-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**43c**) (150 мг, выход 72,7%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,19 - 8,08 (м, 2H), 8,04 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,91 - 7,78 (м, 2H), 7,74 (дд, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,34 - 7,26 (м, 2H), 7,26 - 7,11 (м, 3H), 6,97 - 6,87 (м, 1H), 6,65 (дд, $J = 7,2, 1,3$ Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,46 (с, 2H), 5,04 (г, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,66 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,73 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 494,20 (M+1); (ИЭР-): 492,20 (M-1).
- 10
- 15

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(5-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**43d**)

- 20 Соединение **43d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(5-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**43c**) (150 мг, 0,304 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (77 мг, 1,823 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(5-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**43d**) (65 мг, выход 45,9%) в виде оранжевого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,34 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,16 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,94 - 7,83 (м, 3H), 7,53 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 1H), 7,34 - 7,25 (м, 2H), 7,25 - 7,17 (м, 1H), 6,92 (тд, $J = 7,0, 2,0$ Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,12 - 4,99 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,53 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 466,20 (M+1); (ИЭР-): 464,10 (M-1); анализ рассчитывали для $C_{29}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$: С, 66,98; Н, 5,82; Cl, 6,82; N, 8,08; найдено: С, 66,97; Н, 5,73; Cl, 6,67; N, 8,12.
- 25
- 30

Схема 44



Получение 2-(2-((5-(1-гидроксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**44d**)

Стадия-1: Получение 7-бромизохинолин-1-ола (**44b**)

- 5 К раствору 7-бром-1-хлоризохинолина (**44a**) (5 г, 20,62 ммоль; номер CAS 215453-51-3) в N-метил-2-пирролидоне (40 мл) добавляли водный раствор гидроксида аммония (16,06 мл, 412 ммоль) и нагревали при 150 °С в течение 3 дней. Смесь охладили до КТ и вылили в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл x 4). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (300 мл), сушили, концентрировали, а полученный остаток
- 10 очищали, используя метод-AD, с получением 7-бромизохинолин-1-ола (**44b**) (200 мг, выход 4,33%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,45 (с, 1H), 8,25 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,84 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,27 - 7,16 (м, 1H), 6,57 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H); МС (ИЭР+): 224,00 (M+1); и 7-бромизохинолин-1-амин
- 15 (**37a**) (2,3 г, выход 50,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,48 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,75 - 7,71 (м, 1H), 7,66 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,90 (с, 2H); МС (ИЭР+): 222,95 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-гидроксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**44c**)

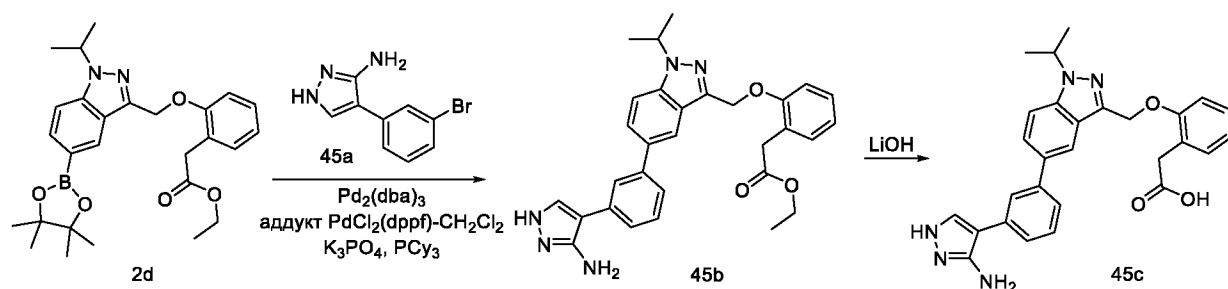
- 20 Соединение **44c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромизохинолин-1-ол (**44b**) (141 мг, 0,627 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки
- 25 и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(1-гидроксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-

1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**44c**) (130 мг, выход 62,7%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,30 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 - 8,01 (м, 2H), 7,88 - 7,78 (м, 2H), 7,75 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,33 - 7,26 (м, 2H), 7,18 (дт, *J* = 7,1, 2,8 Гц, 2H), 6,92 (дт, *J* = 7,3, 4,2 Гц, 1H), 6,59 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,04 (г, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,62 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, *J* = 6,5 Гц, 6H), 0,73 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 496,20 (M+1); (ИЭР-): 494,20 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-гидроксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**44d**)

Соединение **44d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-гидроксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**44c**) (130 мг, 0,262 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (66,0 мг, 1,574 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-гидроксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**44d**) (55 мг, выход 44,8 %) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,22 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,43 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H, D₂O обменивающийся), 8,51 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,17 - 8,04 (м, 2H), 7,86 - 7,80 (м, 2H), 7,77 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,33 - 7,24 (м, 2H), 7,24 - 7,15 (м, 2H), 6,96 - 6,85 (м, 1H), 6,64 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,16 - 4,90 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,52 (д, *J* = 6,5 Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 468,20 (M+1); (ИЭР-): 466,10 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₈H₂₅N₃O₄·0,1HCl: C, 71,38; H, 5,37; Cl, 0,75; N, 8,92; найдено: C, 71,35; H, 5,28; Cl, 1,00; N, 8,88.

Схема 45



Получение 2-(2-((5-(3-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**45c**)

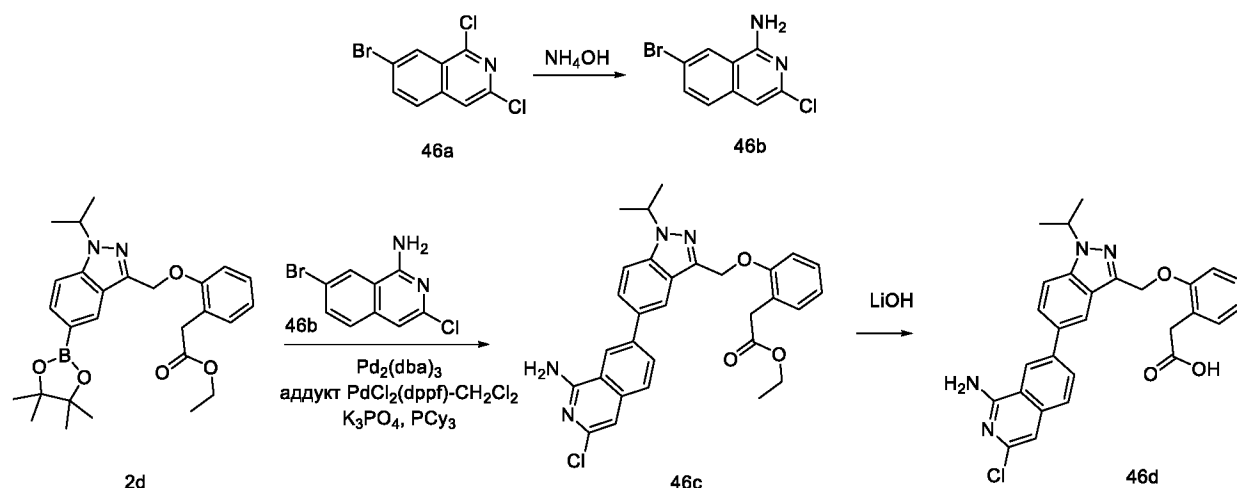
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**45b**)

Соединение **45b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 4-(3-бромфенил)-1H-пиразол-3-амин (**45a**) (199 мг, 0,836 ммоль; номер 5 CAS 301373-51-3), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCu_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(3-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**45b**) (100 мг, выход 46,9%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,73 (с, 1H), 8,01 10 (т, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 10,4$ Гц, 3H), 7,59 - 7,35 (м, 4H), 7,34 - 7,23 (м, 3H), 7,19 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,91 (дт, $J = 8,2, 4,2$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,04 (п, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,66 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,51 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,77 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 510,25 (M+1); (ИЭР-): 508,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**45c**) 15

Соединение **45c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**45b**) (100 мг, 0,196 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (49,4 мг, 1,177 ммоль) в воде (1 мл), с получением после 20 обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**45c**) (55 мг, выход 58,2 %) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,25 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,66 - 7,59 (м, 1H), 7,51 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 7,32 - 7,24 (м, 2H), 7,24 - 7,16 (м, 1H), 6,91 (тд, $J = 7,0, 1,8$ Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,12 - 4,97 (м, 1H), 3,52 25 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 482,20 (M+1); (ИЭР-): 480,20 (M-1); анализ рассчитывали для $C_{28}H_{27}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1,25H_2O$: С, 62,22; Н, 5,69; Cl, 6,56; N, 12,96; найдено: С, 62,20; Н, 5,52; Cl, 6,49; N, 12,88.

Схема 46



Получение 2-(2-((5-(1-амино-3-хлоризохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**46d**)

Стадия-1: Получение 7-бром-3-хлоризохинолин-1-амина (**46b**)

- 5 Соединение **46b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-1 схемы 44, из 7-бром-1,3-дихлоризохинолина (**46a**) (1 г, 3,61 ммоль; номер CAS 924271-40-9) в N-метил-2-пирролидоне (20 мл), используя водный раствор NH_4OH (5,62 мл, 144 ммоль) и нагревая при 150 °C в течение двух дней. Это дало после обработки и очистки, используя метод-О, 7-бром-3-хлоризохинолин-1-амин (**46b**) (820 мг, выход 88%) в виде
- 10 белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,49 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J = 8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,00 (с, 1H); МС (ИЭР+): 256,90 и 258,90 (M+1); (ИЭР-): 254,90 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-амино-3-хлоризохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**46c**)

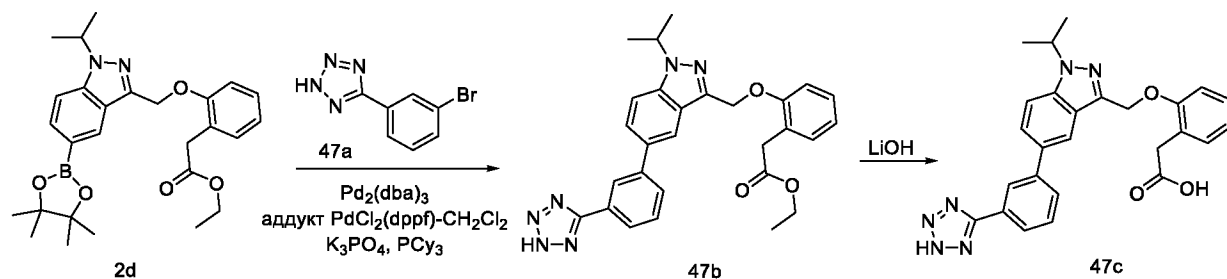
- 15 Соединение **46c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (100 мг, 0,209 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бром-3-хлоризохинолин-1-амин (**46b**) (81 мг, 0,314 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,418 мл, 0,836 ммоль), PCy_3 (11,72 мг, 0,042 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19,14 мг, 0,021 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (17,1 мг, 0,021 ммоль) и нагревая при 80 °C в течение 1 ч на масляной бане. Это дало после обработки и очистки, используя метод-У,
- 20 этил-2-(2-((5-(1-амино-3-хлоризохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**46c**) (60 мг, выход 54,3%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 8,54 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,44 (с,
- 25

2Н), 7,30 (д, $J = 4,0$ Гц, 2Н), 7,19 (д, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 6,92 (дт, $J = 7,3, 4,2$ Гц, 1Н), 5,44 (с, 2Н), 5,07 (п, $J = 6,6$ Гц, 1Н), 3,61 (к, $J = 7,1$ Гц, 2Н), 3,53 (с, 2Н), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н), 0,71 (т, $J = 7,1$ Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 529,20 и 531,20 (M+1); (ИЭР-): 527,05 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-амино-3-хлоризохинолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**46d**)

Соединение **46d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-амино-3-хлоризохинолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**46c**) (60 мг, 0,113 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (28,6 мг, 0,68 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-амино-3-хлоризохинолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**46d**) (26 мг, выход 45,8 %) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,59 (с, 1Н), 8,20 (д, $J = 1,6$ Гц, 1Н), 8,10 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1Н), 7,94 (дд, $J = 8,9, 1,6$ Гц, 1Н), 7,86 (д, $J = 8,9$ Гц, 1Н), 7,77 (д, $J = 8,6$ Гц, 1Н), 7,27 (дд, $J = 6,0, 1,7$ Гц, 2Н), 7,23 – 7,15 (м, 1Н), 7,05 (с, 1Н), 6,92 (тд, $J = 6,7, 2,2$ Гц, 1Н), 5,46 (с, 2Н), 5,15 – 4,95 (м, 1Н), 3,53 (с, 2Н), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н); МС (ИЭР+): 501,15 и 503,10 (M+1); (ИЭР-): 499,10 и 501,10 (M-1).

Схема 47



Получение 2-(2-((5-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**47c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**47b**)

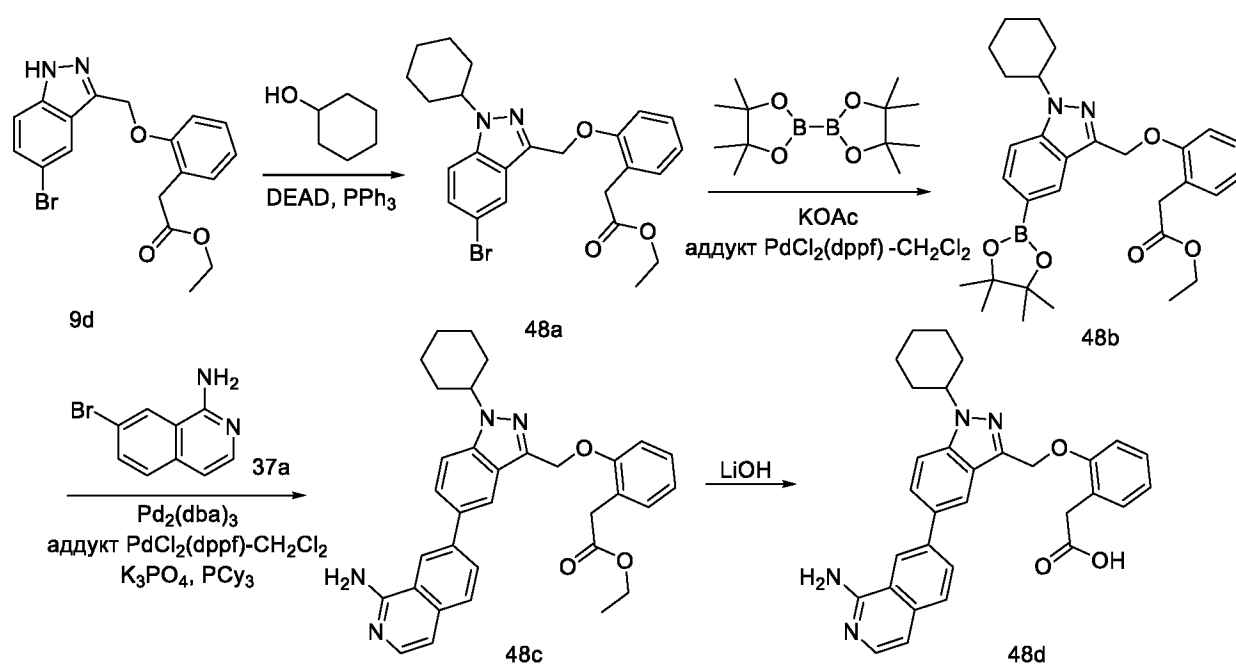
Соединение **47b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-(3-бромфенил)-2Н-тетразол (**47a**) (188 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 3440-99-1), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль),

с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**47b**) (100 мг, выход 48,2%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,01 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,97 - 7,84 (м, 2H), 7,84 - 7,77 (м, 1H), 7,68 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,92 (дт, $J = 7,6, 4,2$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,06 (п, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,62 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,73 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 497,20 (M+1); (ИЭР-): 495,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**47c**)

10 Соединение **47c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**47b**) (100 мг, 0,201 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (50,7 мг, 1,208 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**47c**) (15 мг, выход 15,90 %) в виде
15 оранжевого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 - 8,34 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,04 - 7,99 (м, 1H), 7,96 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J = 8,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,70 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,33 - 7,23 (м, 2H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 6,96 - 6,87 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,14 - 4,96 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 1,53 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 469,20
20 (M+1); (ИЭР-): 467,10 (M-1).

Схема 48



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**48d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**48a**)

5 Соединение **48a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-1 схемы 8, из этил-2-(2-((5-бром-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (1000 мг, 2,57 ммоль) в ТГФ, используя DEAD (895 мг, 5,14 ммоль), PPh₃ (1348 мг, 5,14 ммоль) и циклогексанол (515 мг, 5,14 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**48a**) (210 мг, выход 17,34%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,93 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,12 (м, 3H), 6,92 (тд, *J* = 7,1, 1,5 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,62 (п, *J* = 5,2, 4,8 Гц, 1H), 3,91 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,01 - 1,78 (м, 6H), 1,78 - 1,62 (м, 1H), 1,61 - 1,38 (м, 2H), 1,37 - 1,11 (м, 1H), 0,94 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 471,10 и 473,05 (M+1).

15 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-циклогексил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**48b**)

Соединение **48b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**48a**) (200 мг, 0,424 ммоль) в безводном диоксане (10 мл), используя BISPIN (215 мг, 0,849 ммоль), KOAc (104 мг, 1,061 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (20,79 мг, 0,025 ммоль) и нагревая в течение 3 ч при 100 °С. Это дало после обработки и очистки, используя метод-С, этил-2-(2-((1-циклогексил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**48b**) (130 мг, выход 59,1%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,71 (дд, *J* = 8,6, 0,9 Гц, 1H), 7,64 (дд, *J* = 8,6, 1,0 Гц, 1H), 7,34 - 7,23 (м, 2H), 7,23 - 7,14 (м, 1H), 6,98 - 6,86 (м, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,60 (дд, *J* = 9,9, 4,7 Гц, 1H), 3,86 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 1,98 - 1,78 (м, 6H), 1,78 - 1,62 (м, 1H), 1,62 - 1,37 (м, 3H), 1,29 (с, 12H), 0,88 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 519,30 (M+1).

30 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**48c**)

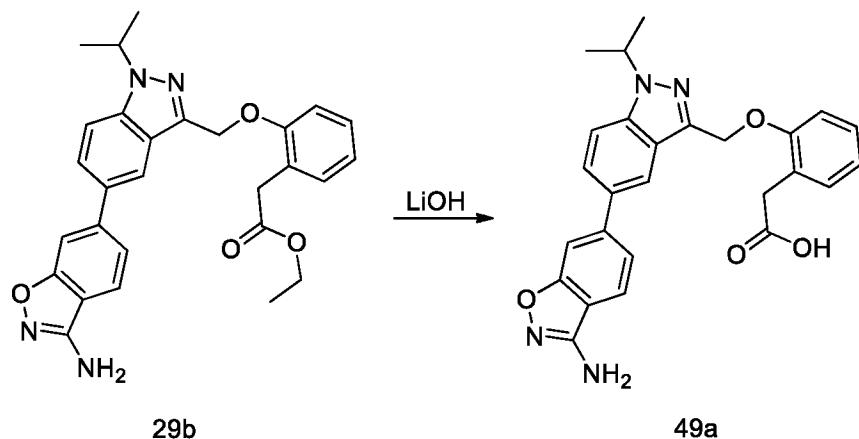
Соединение **48c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-циклогексил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**48b**) (130 мг, 0,21 ммоль) в диоксане/ТГФ

(4 мл, 1:1), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (67,1 мг, 0,301 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,501 мл, 1,003 ммоль), PCu_3 (14,06 мг, 0,05 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (22,96 мг, 0,025 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (20,5 мг, 0,025 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**48c**) (100 мг, выход 74,6%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,53 (с, 1H), 8,15 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,08 - 7,99 (м, 1H), 7,98 - 7,91 (м, 1H), 7,88 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (м, 2H), 7,30 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 5,3$ Гц, 2H), 6,91 (к, $J = 4,3, 3,3$ Гц, 2H), 5,44 (с, 2H), 4,68 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,62 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,79 - 1,74 (м, 6H), 1,27 - 1,23 (м, 4H), 0,71 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 535,30 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**48d**)

Соединение **48d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**48c**) (100 мг, 0,187 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (47,1 мг, 1,122 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**48d**) (55 мг, 0,109 ммоль, выход 58,0%) в виде светло-желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,44 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,98 (с, 1H), 8,41 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 - 7,96 (м, 2H), 7,93 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,31 - 7,23 (м, 3H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 6,97 - 6,86 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,77 - 4,59 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,03 - 1,81 (м, 6H), 1,79 - 1,67 (м, 1H), 1,64 - 1,43 (м, 2H), 1,40 - 1,16 (м, 1H); МС (ИЭР+): 507,20 (M+1); (ИЭР-): 505,20 (M-1).

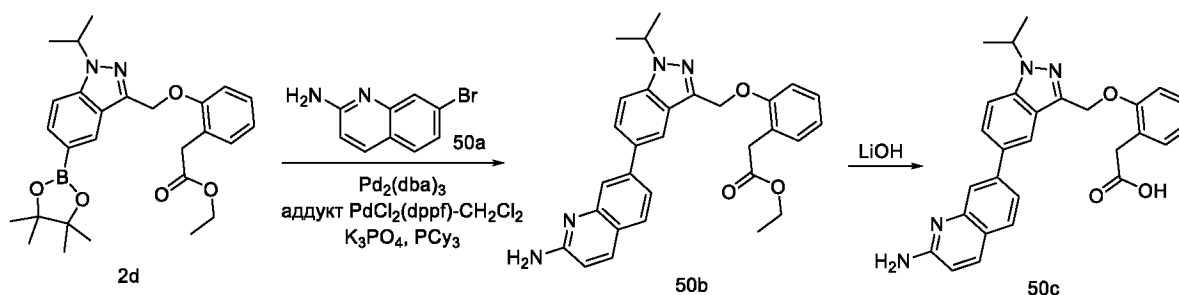
25 Схема 49



Получение 2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**49a**)

Соединение **49a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**29b**) (20 мг, 0,041 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (5,2 мг, 0,124 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при КТ в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соль 2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**49a**) (5 мг, 26,5 выход %) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,62 (дд, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,32 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 6,96 – 6,87 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,11 – 4,96 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); (ИЭР-): 455,10 (M-1).

Схема 50



Получение 2-(2-((5-(2-аминохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**50c**)

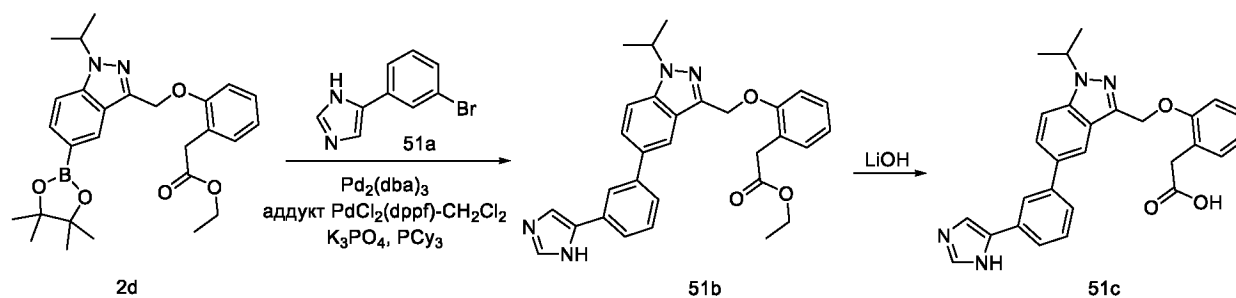
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-аминохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**50b**)

Соединение **50b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (100 мг, 0,209 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромхинолин-2-амин (**50a**) (69,9 мг, 0,314 ммоль; номер CAS 116632-53-2), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,418 мл, 0,836 ммоль), PCy₃ (11,72 мг, 0,042 ммоль), Pd₂(dba)₃ (19,14 мг, 0,021 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (17,1 мг, 0,021 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(2-аминохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**50b**) (60 мг, выход 58,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 495,25 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2-аминохинолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**50c**)

Соединение **50c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-аминохинолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**50b**) (60 мг, 0,121 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiОН.Н₂O (30,5 мг, 0,728 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(2-аминохинолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**50c**) (52 мг, 0,111 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,40 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04 – 7,94 (м, 2H), 7,93 – 7,85 (м, 2H), 7,81 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 6,97 – 6,87 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,14 – 4,96 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 1,53 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,20 (M-1).

Схема-51



15

Получение 2-(2-((5-(3-(1H-имидазол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**51c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(1H-имидазол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**51b**)

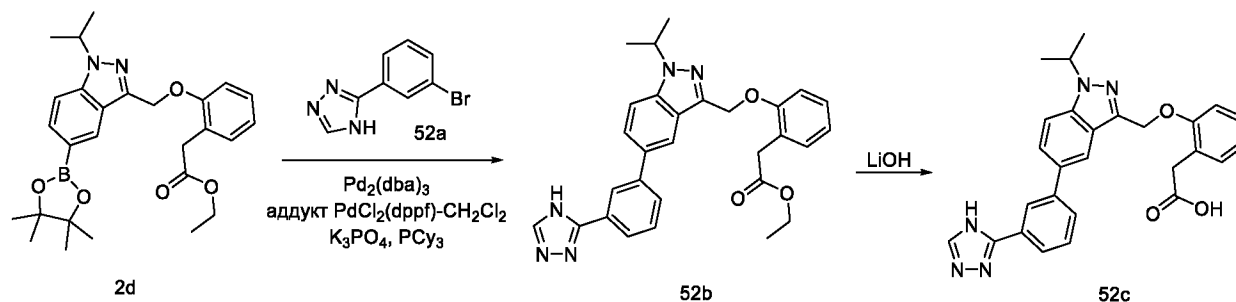
Соединение **51b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (100 мг, 0,209 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-(3-бромфенил)-1H-имидазол (**51a**) (69,9 мг, 0,314 ммоль; номер CAS 53848-00-3), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,418 мл, 0,836 ммоль), PCy₃ (11,72 мг, 0,042 ммоль), Pd₂(dba)₃ (19,14 мг, 0,021 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (17,1 мг, 0,021 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(3-(1H-имидазол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**51b**) (60 мг, выход 58,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,20 (M-1).

25

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(1H-имидазол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**51c**)

Соединение **51c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-(1H-имидазол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**51b**) (60 мг, 0,121 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (30,5 мг, 0,728 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-(1H-имидазол-5-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**51c**) (10 мг, 0,021 ммоль, выход 17,67%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,28 – 8,19 (м, 2H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,79 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 7,59 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,92 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,17 – 4,94 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,15 (M-1).

Схема-52



15 Получение 2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**52c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**52b**)

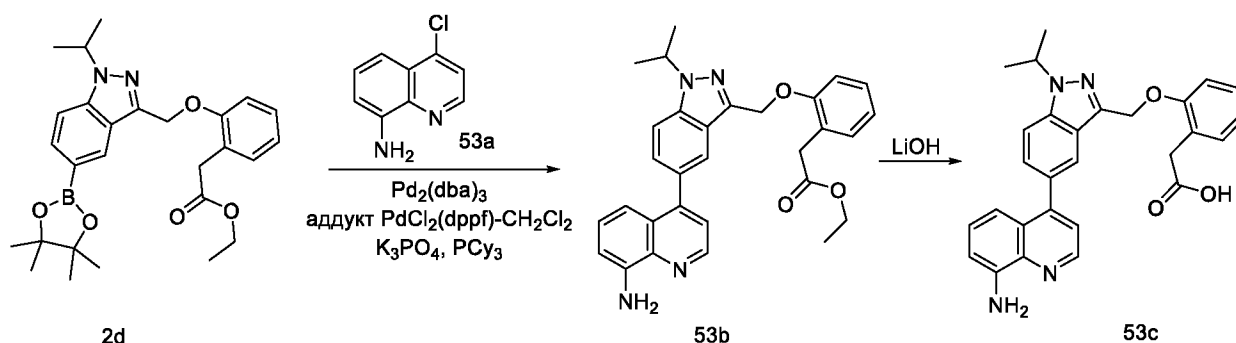
Соединение **52b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (100 мг, 0,209 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 3-(3-бромфенил)-4H-1,2,4-триазол (**52a**) (70,3 мг, 0,314 ммоль; номер CAS 342617-08-7), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,418 мл, 0,836 ммоль), PCy₃ (11,72 мг, 0,042 ммоль), Pd₂(dba)₃ (19,14 мг, 0,021 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (17,1 мг, 0,021 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**52b**) (60 мг, выход 57,9%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,80 (д, J = 14,9 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,02 (с, 1H), 3,64 (д, J = 7,0

Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,73 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 496,20 (M+1); (ИЭР-): 494,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**52c**)

- 5 Соединение **52c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**52b**) (60 мг, 0,121 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (30,5 мг, 0,726 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**52c**) (4 мг, выход 7,07%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,83 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,53 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,88 – 7,73 (м, 4H), 7,59 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,33 – 7,24 (м, 2H), 7,21 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,97 – 6,85 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,11 – 4,96 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,53 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 468,20 (M+1); (ИЭР-): 466,10 (M-1).

Схема-53



Получение 2-(2-((5-(8-аминохинолин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**53c**)

- 20 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(8-аминохинолин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**53b**)

Соединение **53b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 4-хлорхинолин-8-амин (**53a**) (84 мг, 0,470 ммоль; номер CAS 81764-16-1), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy₃ (17,59 мг, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28,7 мг, 0,031 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (25,7 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(8-аминохинолин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**53b**) (100 мг,

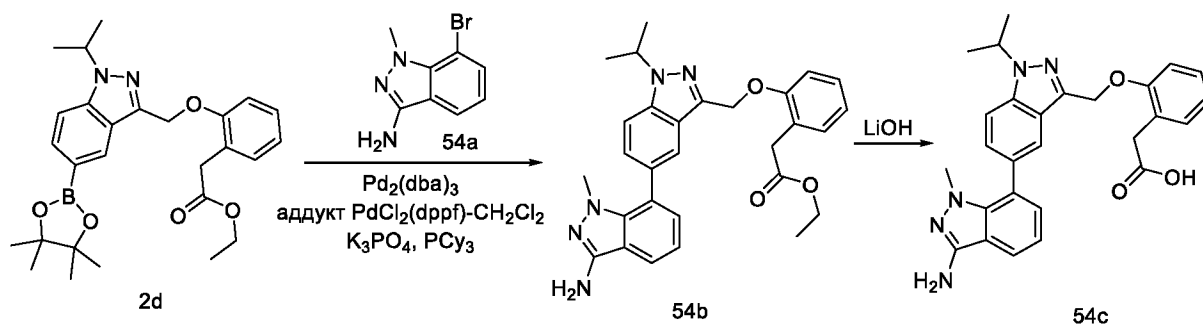
выход 64,5%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,76 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 7,56 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,32 - 7,21 (м, 3H), 7,16 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 6,94 - 6,84 (м, 2H), 6,01 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,08 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,58 - 3,45 (м, 4H), 1,54 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,67 (т, J = 7,1

5 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,00 (M-1).
Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(8-аминохинолин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**53c**)

Соединение **53c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(8-аминохинолин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**53b**) (100 мг, 0,202 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (50,9 мг, 1,213 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(8-аминохинолин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**53c**) (45 мг, выход 47,7%) в виде

15 оранжевого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,98 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 6,7, 2,4 Гц, 1H), 7,29 - 7,20 (м, 2H), 7,20 - 7,12 (м, 1H), 6,95 - 6,84 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,16 - 5,02 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 1,55 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₈H₂₆N₄O₃·HCl·H₂O: C, 64,55; H, 5,61; Cl, 6,80; N, 10,75; найдено: C, 64,35; H, 5,44; Cl, 6,62; N, 10,66.

20 Схема-54



Получение 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1'-метил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**54c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1'-метил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**54b**)

Соединение **54b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бром-1-метил-1H-индазол-3-амин (**54a**) (106 мг, 0,470 ммоль; номер

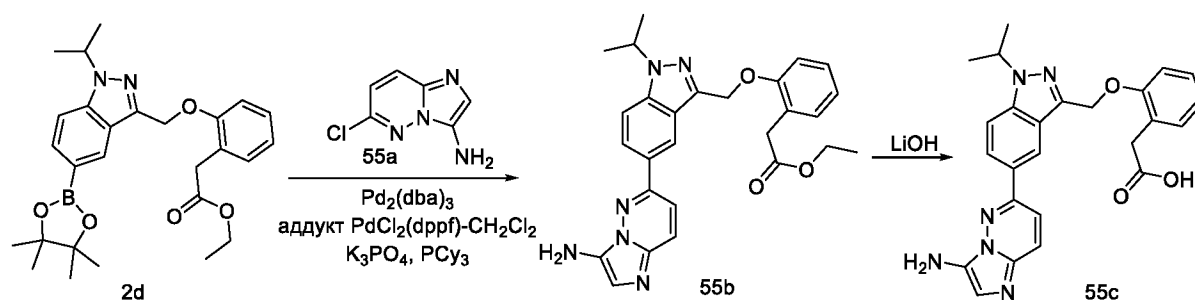
30 CAS 1626335-95-2), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy₃ (17,59 мг,

0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28,7 мг, 0,031 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (25,7 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1'-метил-1H,1'H-5,7'-бииндазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**54b**) (100 мг, выход 64,1%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,84 - 7,74 (м, 2H), 7,70 (дд, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,30 - 7,22 (м, 2H), 7,18 - 7,11 (м, 2H), 6,99 (дд, J = 8,0, 7,0 Гц, 1H), 6,93 - 6,84 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,06 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 3,58 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,53 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,74 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 498,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1'-метил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**54c**)

Соединение **54c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1'-метил-1H,1'H-5,7'-бииндазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**54b**) (100 мг, 0,201 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (50,6 мг, 1,206 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1'-метил-1H,1'H-[5,7'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**54c**) (55 мг, выход 58,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 - 7,87 (м, 2H), 7,83 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,30 - 7,19 (м, 3H), 7,19 - 7,13 (м, 1H), 6,93 - 6,85 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,12 - 5,03 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,54 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 470,20 (M+1); (ИЭР-): 468,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₇H₂₇N₅O₃·HCl · 1,25H₂O: С, 61,36; Н, 5,82; Cl, 6,71; N, 13,25; найдено: С, 61,47; Н, 5,83; Cl, 6,38; N, 13,18.

Схема-55



Получение 2-(2-((5-(3-аминоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**55c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-аминоимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**55b**)

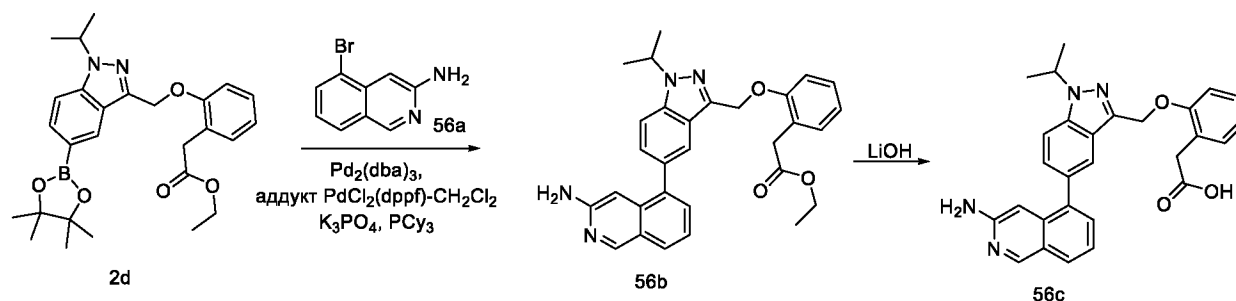
Соединение **55b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-3-амин (**55a**) (79 мг, 0,470 ммоль; номер CAS 166176-45-0), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCu_3 (17,59 мг, 0,063 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 мг, 0,031 ммоль) и аддукт $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (25,7 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(3-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**55b**) (120 мг, выход 79%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,49 - 8,44 (м, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,97 - 7,84 (м, 2H), 7,54 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J = 4,6, 1,3$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,98 - 6,89 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,46 (с, 2H), 5,08 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,73 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,75 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**55c**)

Соединение **55c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**55b**) (120 мг, 0,248 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (62,4 мг, 1,486 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-аминоимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**55c**) (30 мг, выход 26,5%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,64 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,45 (дд, $J = 9,0, 1,7$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,33 - 7,24 (м, 2H), 7,21 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,98 - 6,85 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,19 - 5,03 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 1,53 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); (ИЭР-): 455,10 (M-1).

Схема-56



Получение 2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**56c**)

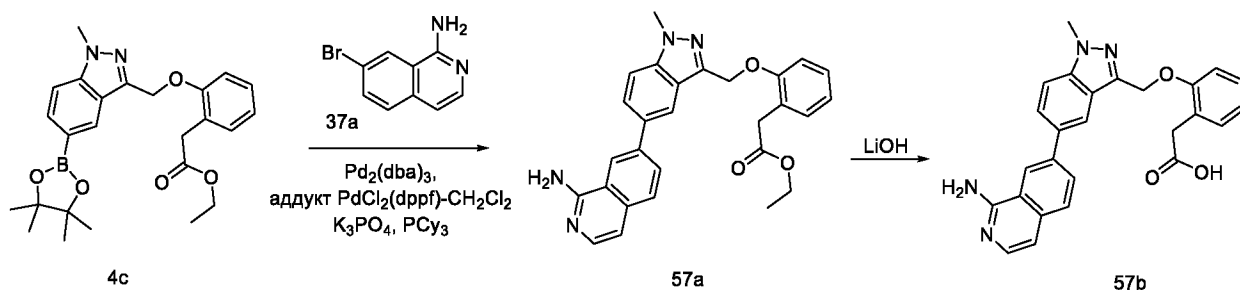
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**56b**)

Соединение **56b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-бромизохинолин-3-амин (**56a**) (105 мг, 0,47 ммоль; номер CAS 1192815-01-2), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCu_3 (17,59 мг, 0,063 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (28,7 мг, 0,031 ммоль) и аддукт $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (25,7 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**56b**) (120 мг, выход 77%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,87 (с, 1H), 7,88 - 7,74 (м, 3H), 7,48 (дд, $J = 8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J = 6,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,30 - 7,25 (м, 2H), 7,24 - 7,12 (м, 2H), 6,96 - 6,84 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,88 (с, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,08 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,57 - 3,46 (м, 4H), 1,55 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 0,70 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,25 (M+1); (ИЭР-): 493,25 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**56c**)

Соединение **56c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**56b**) (120 мг, 0,243 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (61,1 мг, 1,456 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**56c**) (55 мг, выход 48,6%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,22 (с, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,93 - 7,85 (м, 2H), 7,68 (дд, $J = 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,52 - 7,40 (м, 2H), 7,30 - 7,22 (м, 2H), 7,19 - 7,13 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,89 (тд, $J = 7,0, 1,9$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,15 - 5,02 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 1,55 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,10 (M-1).

Схема-57



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**57b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**57a**)

Соединение **57a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-

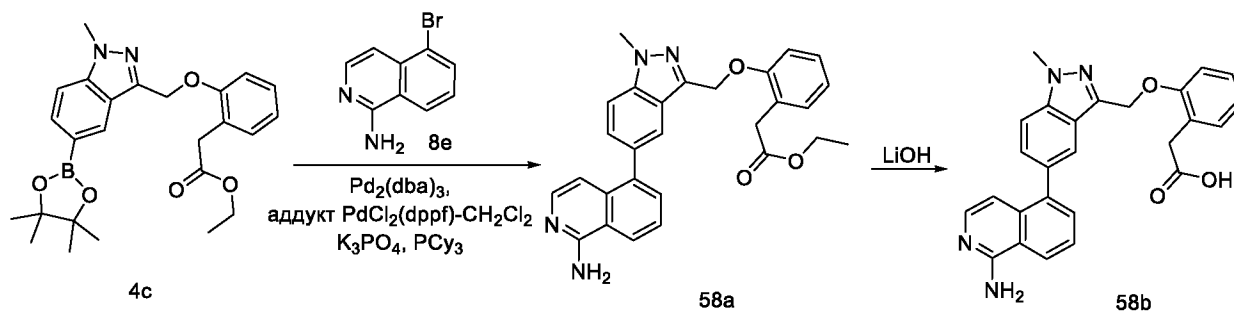
5 ил)метокси)фенил)ацетата (**4c**) (131 мг, 0,586 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (131 мг, 0,586 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,977 мл, 1,954 ммоль), PCu_3 (27,4 мг, 0,098 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (44,7 мг, 0,049 ммоль) и аддукт $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$ (39,9 мг, 0,049 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-
10 ил)метокси)фенил)ацетата (**57a**) (160 мг, выход 70,2%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 - 8,51 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,81 - 7,78 (м, 2H), 7,29 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,95 - 6,91 (м, 3H), 5,44 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,61 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 0,73 (т, J = 7,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,25 (M-1).

15 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**57b**)

Соединение **57b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата

20 (**57a**) (160 мг, 0,343 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (86 мг, 2,058 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**57b**) (65 мг, 0,148 ммоль, выход 43,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,30 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,42
25 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,08 - 7,98 (м, 2H), 7,85 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,31 - 7,24 (м, 3H), 7,20 (д, 1H), 6,99 - 6,88 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,52 (с, 2H); МС (ИЭР+): 439,15 (M+1); (ИЭР-): 437,10 (M-1).

Схема-58



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**58b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**58a**)

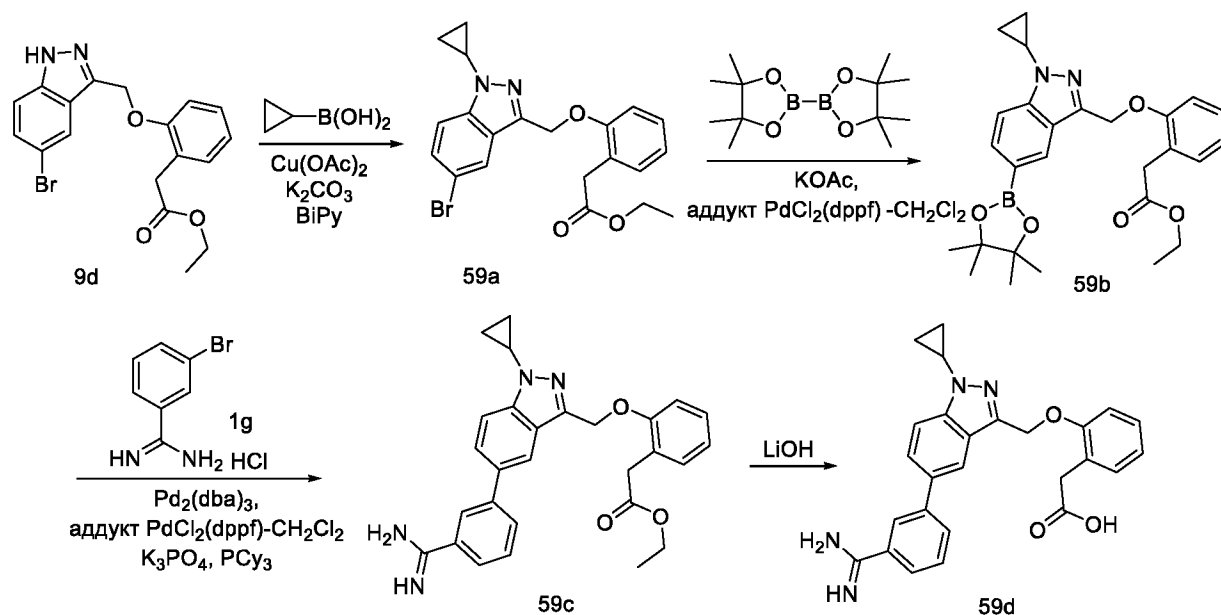
Соединение **58a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**4c**) (220 мг, 0,489 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-бромизохинолин-1-амин (**8e**) (131 мг, 0,586 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,977 мл, 1,954 ммоль), PCy_3 (27,4 мг, 0,098 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44,7 мг, 0,049 ммоль) и аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (39,9 мг, 0,049 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**58a**) (160 мг, выход 70,2%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,23 (дд, $J = 8,3, 4,6$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J = 13,2, 5,0$ Гц, 3H), 7,63 - 7,54 (м, 2H), 7,54 - 7,46 (м, 2H), 7,27 - 7,23 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 4,5$ Гц, 2H), 6,80 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,58 - 3,54 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 0,73 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**58b**)

Соединение **58b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**58a**) (160 мг, 0,343 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (86 мг, 2,058 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**58b**) (85 мг, выход 56,5%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,30 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,62 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J = 7,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,90 - 7,78 (м, 3H), 7,62 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 - 6,84 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,47 (с, 2H); МС (ИЭР+): 439,20 (M+1); (ИЭР-): 437,10 (M-1); анализ

рассчитывали для $C_{26}H_{22}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: С, 61,12; Н, 5,33; Cl, 6,94; N, 10,96; найдено: С, 60,78; Н, 5,23; Cl, 6,62; N, 10,75.

Схема-59



5 Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**59d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**59a**)

Соединение **59a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-28, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (800 мг, 2,055 ммоль) в DCE (20 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (353 мг, 4,11 ммоль), 2,2'-бипиридин (321 мг, 2,055 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (373 мг, 2,055 ммоль) и K_2CO_3 (568 мг, 4,11 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**59a**) (450 мг, выход 51,0%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,95 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J = 8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,32 - 7,15 (м, 3H), 6,92 (тд, $J = 7,3, 1,3$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,92 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,78 (тт, $J = 7,2, 4,0$ Гц, 1H), 3,55 (с, 2H), 1,21 - 1,04 (м, 4H), 0,95 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**59b**)

Соединение **59b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**59a**) (450 мг, 1,048 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (532 мг, 2,096 ммоль), KOAc (257 мг, 2,62 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (51,4 мг, 0,063 ммоль) и нагревая в течение

3 ч при 100 °С. Это дало после обработки и очистки методом-С, этил-2-(2-((1-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат) (**59b**) (170 мг, выход 34,0%) в виде прозрачного масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (д, *J* = 1,1 Гц, 1Н), 7,69 (д, *J* = 1,2 Гц, 2Н), 7,31 - 7,24 (м, 2Н), 7,19 (д, *J* = 7,3 Гц, 1Н), 6,92 (тд, *J* = 7,2, 6,6, 1,9 Гц, 1Н), 5,36 (с, 2Н), 3,86 (к, *J* = 7,1 Гц, 2Н), 3,77 (dq, *J* = 7,1, 3,5 Гц, 1Н), 3,49 (д, *J* = 11,1 Гц, 2Н), 1,30 (с, 12Н), 1,16 - 1,08 (м, 4Н), 0,88 (т, *J* = 7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 477,20 (М+1); (ИЭР-): 475,05 (М-1).

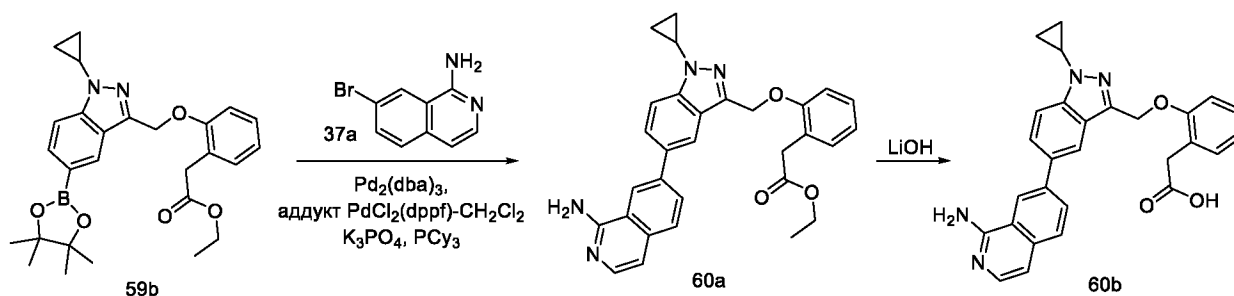
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**59c**)

10 Соединение **59c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**59b**) (170 мг, 0,357 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (168 мг, 0,714 ммоль), К₃РО₄ (2М водный раствор, 0,714 мл, 1,427 ммоль), РСu₃ (20,01 мг, 0,071 ммоль), Pd₂(dba)₃ (32,7 мг, 0,036 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (29,1 мг, 0,036 ммоль), с получением после
15 обработки и очистки, используя метод-Ф, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**59c**) (100 мг, выход 59,8%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 469,20 (М+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**59d**)

Соединение **59d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**59c**) (100 мг, 0,213 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiОН.Н₂О (53,7 мг, 1,281 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и
25 очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**59d**) (32 мг, выход 34,0%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,07 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 9,41 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 9,06 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 8,20 (с, 1Н), 8,16 - 8,04 (м, 2Н), 7,96 - 7,80 (м, 2Н), 7,80 - 7,65 (м, 2Н), 7,31 - 7,24 (м, 2Н),
30 7,24 - 7,14 (м, 1Н), 6,99 - 6,85 (м, 1Н), 5,42 (с, 2Н), 3,89 - 3,75 (м, 1Н), 3,52 (с, 2Н), 1,20 - 1,11 (м, 4Н); МС (ИЭР+): 441,20 (М+1); (ИЭР-): 439,20 (М-1).

Схема-60



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**60b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**60a**)

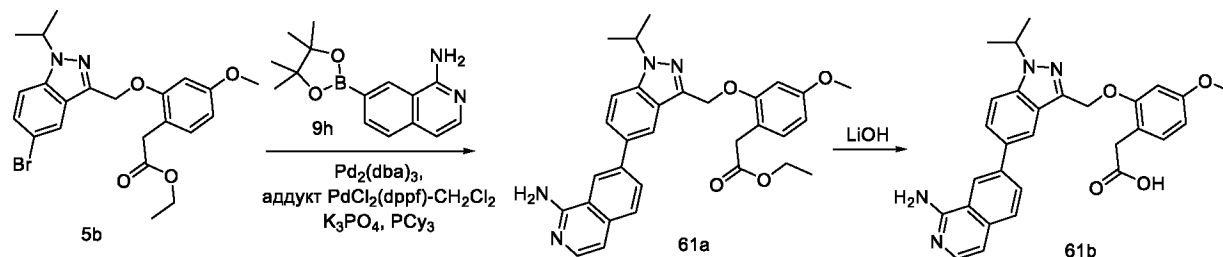
Соединение **60a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**59b**) (112 мг, 0,504 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), добавляли 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (112 мг, 0,504 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,84 мл, 1,679 ммоль), PCy₃ (23,55 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,4 мг, 0,042 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (34,3 мг, 0,042 ммоль) с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**60a**) (150 мг, выход 72,5%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,60 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,08 (дд, *J* = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,99 (дд, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,86 - 7,75 (м, 3H), 7,34 - 7,22 (м, 4H), 7,18 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,92 (тд, *J* = 6,1, 5,3, 2,7 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,89 - 3,78 (м, 1H), 3,62 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,18 - 1,13 (м, 4H), 0,72 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 493,20 (M+1); (ИЭР-): 491,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**60b**)

Соединение **60b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**60a**) (150 мг, 0,305 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (77 мг, 1,827 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**60b**) (85 мг, 0,183 ммоль, выход 60,1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,23 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,41 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10 - 7,97 (м, 2H), 7,88 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,32 - 7,23 (м, 3H), 7,20 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,97 - 6,87 (м, 1H),

5,44 (с, 2H), 4,00 – 3,71 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,22 – 1,11 (м, 4H); МС (ИЭР+): 465,20 (M+1); (ИЭР-): 463,10 (M-1).

Схема-61



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**61b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**61a**)

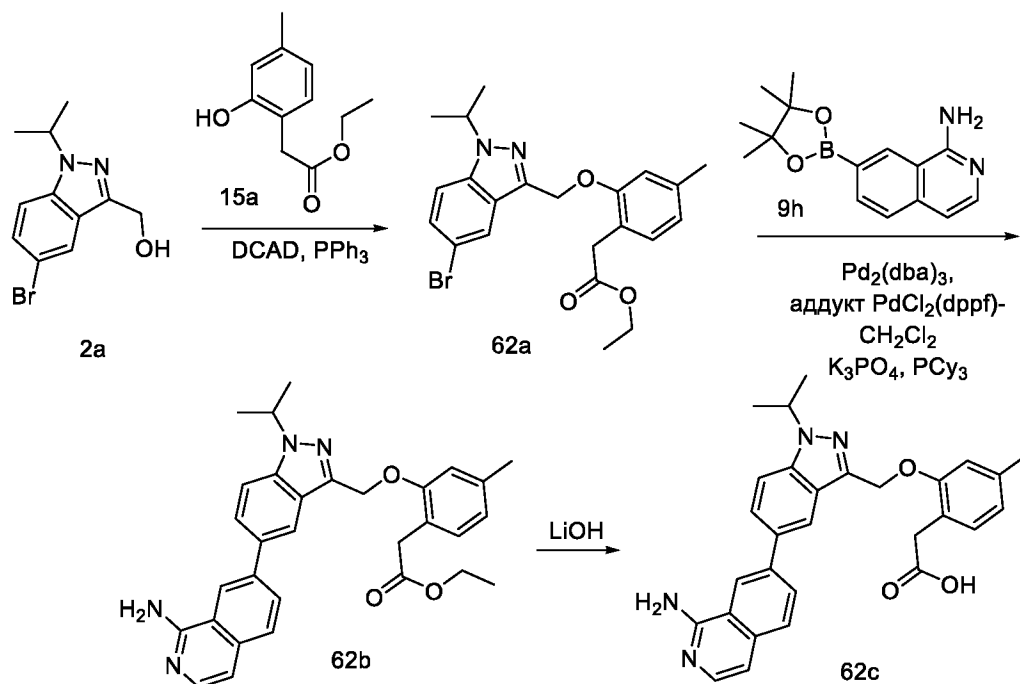
Соединение **61a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из
10 этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**5b**) (180 мг, 0,390 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (158 мг, 0,585 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,780 мл, 1,561 ммоль), PCy₃ (21,88 мг, 0,078 ммоль), Pd₂(dba)₃ (35,7 мг, 0,039 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (31,9 мг, 0,039 ммоль), с получением после обработки
15 и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**61a**) (150 мг, выход 73,3%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,52 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,06 - 7,90 (м, 2H), 7,90 - 7,72 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,97 - 6,84 (м, 3H), 6,48 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,13 - 4,97 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 0,72 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 525,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**61b**)

Соединение **61b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из
25 этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**61a**) (150 мг, 0,286 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (72,0 мг, 1,716 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**61b**) (50 мг, выход 35,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,45 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,07 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,98 (с, 1H), 8,41 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10 – 7,96 (м, 2H), 7,91 (д, J = 8,9 Гц,

1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,48 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,15 – 5,00 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 1,53 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 497,20 (M+1); (ИЭР-): 495,20 (M-1).

Схема-62



5

Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**62c**)

Стадия-1: Получение этил-1-(2-((5-бром-2-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**62a**)

10 Соединение **62a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**2a**) (330 мг, 1,226 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**15a**) (250 мг, 1,287 ммоль) PPh₃ (386 мг, 1,471 ммоль) и раствор DCAD (540 мг, 1,471 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетат (**62a**) (400 мг, выход 73,3%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 445,10 и 447,10 (M+1); (ИЭР-): 443,10 и 445,00 (M-1).

15

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**62b**)

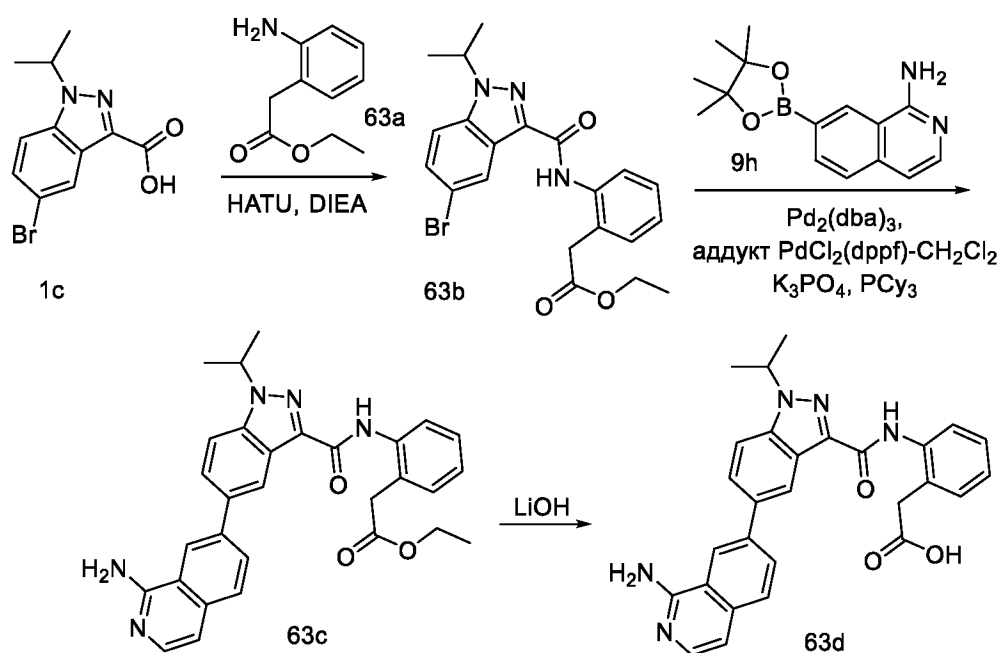
20 Соединение **62b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**62a**) (200 мг, 0,449 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (182 мг, 0,674 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,898 мл, 1,796 ммоль), PCy₃ (25,2 мг, 0,090 ммоль), Pd₂(dba)₃ (41,1 мг, 0,045 ммоль)

и аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (36,7 мг, 0,045 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**62b**) (150 мг, выход 65,7%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,05 - 7,89 (м, 2H), 7,88 - 7,72 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 7,04 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,98 - 6,86 (м, 3H), 6,72 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,12 - 4,98 (м, 1H), 3,63 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,53 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 0,73 (т, J = 7,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**62c**)

10 Соединение **62c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**62b**) (150 мг, 0,295 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (74,3 мг, 1,770 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**62c**) (55 мг, выход 38,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,47 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,98 (с, 1H), 8,41 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,08 - 7,95 (м, 2H), 7,90 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,05 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,15 - 4,99 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,53 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 481,20 (M+1); (ИЭР-): 479,20 (M-1).

Схема-63



Получение 2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**63d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**63b**)

5 Соединение **63b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-1, из 5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (**1c**) (400 мг, 1,413 ммоль) в ДМФА (8 мл), используя этил-2-(2-аминофенил)ацетат (**63a**) (266 мг, 1,483 ммоль; номер CAS 64460-85-1) DIEA (0,984 мл, 5,65 ммоль) NHTU (806 мг, 2,119 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-X, этил-2-(2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**63b**) (450 мг, выход 71,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,87 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (тд, J = 6,9, 6,2, 1,7 Гц, 2H), 7,28 - 7,17 (м, 1H), 5,15 (г, J = 6,5 Гц, 1H), 4,06 - 3,98 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 1,56 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,05 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 444,10 и 446,10 (M+1); МС (ИЭР-): 442,00 и 444,00 (M-1).

15 Стадия-2: Получение этил-2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**63c**)

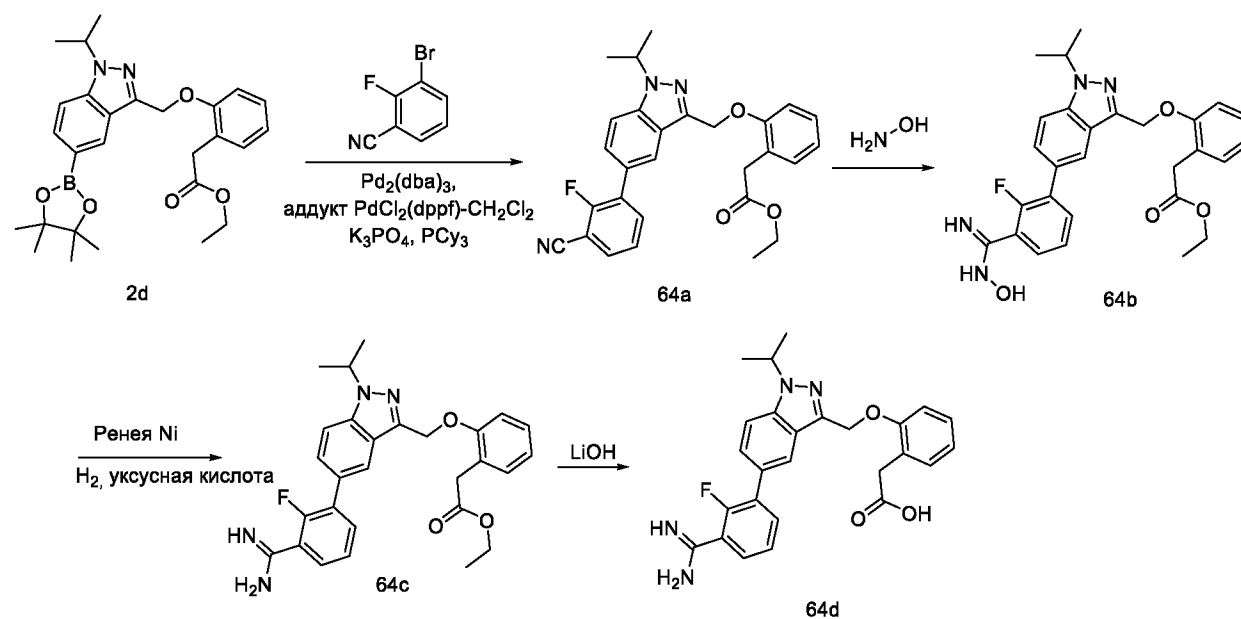
Соединение **63c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-(5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**63b**) (150 мг, 0,338 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (137 мг, 0,506 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,675 мл, 1,350 ммоль), PCy₃ (18,93 мг, 0,068 ммоль), Pd₂(dba)₃ (30,9 мг, 0,034 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (27,6 мг, 0,034 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**63c**) (130 мг, выход 76%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,86 (с, 1H), 8,57 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 8,00 (д, J = 7,3 Гц, 3H), 7,86 - 7,72 (м, 3H), 7,37 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,20 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 6,95 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,32 - 5,08 (м, 1H), 4,06 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 1,61 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 1,13 - 1,08 (м, 3H); МС (ИЭР+): 508,20 (M+1); (ИЭР-): 506,20 (M-1).

30 Стадия-3: Получение 2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**63d**)

Соединение **63d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)ацетата (**63c**) (130 мг, 0,256 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (64,5 мг, 1,537 ммоль) в воде (1 мл), с получением после

обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоксамидо)фенил)уксусной кислоты (**63d**) (40 мг, выход 32,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,97 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 10,06 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,26 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,99 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,15 – 7,96 (м, 3H), 7,93 – 7,81 (м, 1H), 7,71 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (м, 2H), 7,28 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,24 – 7,10 (м, 1H), 5,28 – 5,12 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 1,61 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 480,20 (M+1); (ИЭР-): 478,15 (M-1).

Схема-64



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидаоил-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**64d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64a**)

Соединение **64a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (600 мг, 1,254 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бром-2-фторбензонитрил (326 мг, 1,630 ммоль; номер CAS: 840481-82-5), K₃PO₄ (2M водный раствор, 2,508 мл, 5,02 ммоль), PCy₃ (70,3 мг, 0,251 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (102 мг, 0,125 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (115 мг, 0,125 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-P, этил-2-(2-((5-(3-циано-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64a**) (390 мг, выход 65,9%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,02 - 7,89 (м, 3H), 7,89 - 7,82 (м, 1H), 7,67 - 7,58 (м, 1H), 7,51 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 6,96 - 6,84

(м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,06 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,65 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,81 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 472,20 (M+1); 494,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-фтор-3-(N-гидроксикарбамимидолил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64b**)

5 Соединение **64b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64a**) (390 мг, 0,827 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,546 мл, 8,27 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(2-фтор-3-(N-гидроксикарбамимидолил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64b**) (380 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 505,20 (M+1); 527,20 (M+Na).

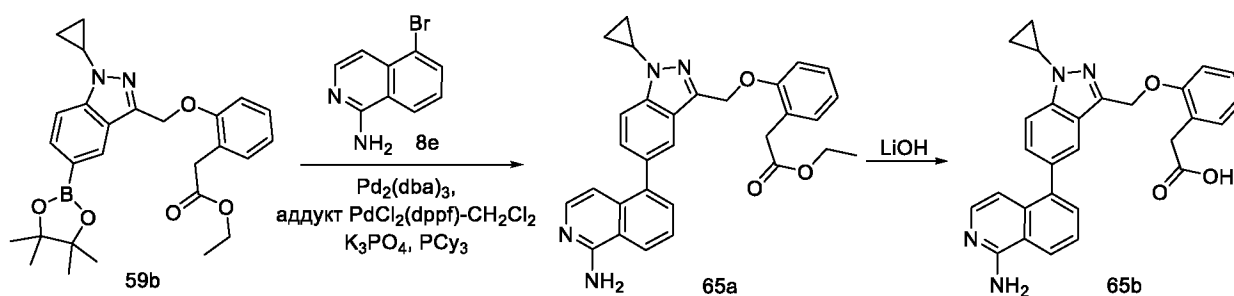
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64c**)

15 Соединение **64c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((5-(2-фтор-3-(N-гидроксикарбамимидолил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64b**) (380 мг, 0,753 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,043 мл, 0,753 ммоль) и никель Ренея (0,753 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64c**) (300 мг, выход 82%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 489,25 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**64d**)

25 Соединение **64d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**64c**) (300 мг, 0,614 ммоль) в ACN/ТГФ (6 мл, соотношение: 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (155 мг, 3,68 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-фторфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**64d**) (100 мг, выход 35,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,59 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,48 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,01 (с, 1H), 7,96 – 7,81 (м, 2H), 7,72 – 7,57 (м, 2H), 7,50 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,15 (м, 3H), 6,96 – 6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,14 – 4,96 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -118,90 (м); МС (ИЭР+): 461,20 (M+1); (ИЭР-): 459,10 (M-1).

Схема-65



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**65b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**65a**)

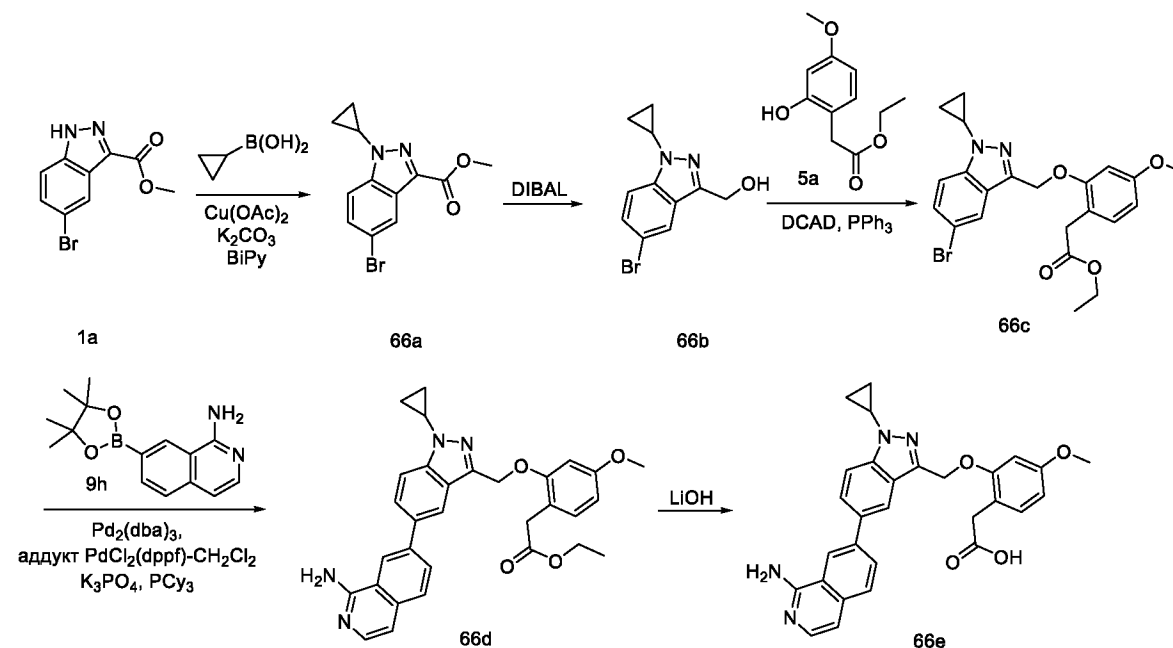
Соединение **65a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**59b**) (200 мг, 0,420 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-бромизохинолин-1-амин (**8e**) (112 мг, 0,504 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,84 мл, 1,679 ммоль), PCy_3 (23,55 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,4 мг, 0,042 ммоль) и аддукт $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (34,3 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**65a**) (150 мг, выход 72,5%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,22 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,86 - 7,77 (м, 2H), 7,75 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J = 7,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,56 - 7,48 (м, 2H), 7,25 (дд, $J = 6,1, 1,7$ Гц, 2H), 7,19 - 7,11 (м, 1H), 6,94 - 6,85 (м, 3H), 6,80 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,88 - 3,76 (м, 1H), 3,54 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 1,21 - 1,12 (м, 4H), 0,71 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 493,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**65b**)

Соединение **65b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**65a**) (150 мг, 0,305 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (77 мг, 1,827 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**65b**) (65 мг, выход 46,0%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,31 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,20 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,63 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,91 - 7,79 (м, 3H), 7,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,30 - 7,20 (м, 2H), 7,20 - 7,13 (м, 1H), 6,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H),

6,94 – 6,84 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,89 – 3,78 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 1,25 – 1,09 (м, 4H); МС (ИЭР+): 465,20 (M+1); (ИЭР-): 463,10 (M-1).

Схема-66



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**66e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**66a**)

Соединение **66a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-28, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (1 г, 3,92 ммоль) в DCE (20 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (0,674 г, 7,84 ммоль), 2,2'-бипиридин (0,612 г, 3,92 ммоль),
10 Cu(OAc)₂ (0,712 г, 3,92 ммоль) и K₂CO₃ (1,084 г, 7,84 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, метил-5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**66a**) (420 мг, выход 136,3%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 295,00 и 297,00 (M+1); 317,00 и 319,00 (M+Na).

15 Стадия-2: Получение (5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**66b**)

Соединение **66b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из метил-5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**66a**) (500 мг, 1,694 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 4,24 мл, 4,24 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ж, (5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**66b**) (320 мг, выход 70,7%) в виде светло-желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,05 (дд, *J* = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,63 (дд, *J* = 8,9, 0,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 5,33 (т, *J* = 5,9 Гц, 1H), 4,71 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,75 - 3,64 (м, 1H), 1,12 - 1,03 (м, 4H); МС (ИЭР+): 267,00 и 269,00 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**66c**)

Соединение **66c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**66b**) (320 мг, 1,198 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (277 мг, 1,318 ммоль), PPh₃ (377 мг, 1,438 ммоль) раствор DCAD (528 мг, 1,438 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**66c**) (280 мг, выход 50,9%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,95 (дд, *J* = 1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J* = 8,9, 0,7 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J* = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,92 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,83 - 3,77 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 1,17 - 1,07 (м, 4H), 0,96 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 459,10 и 461,10 (M+1);

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**66d**)

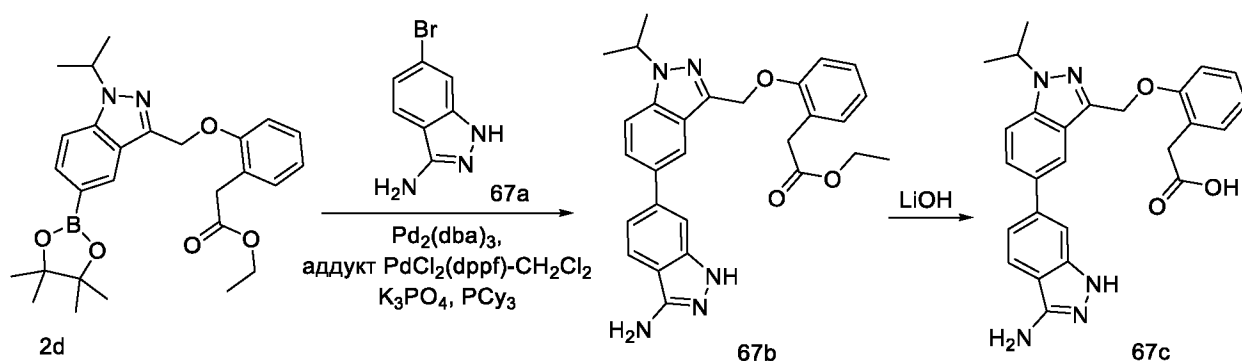
Соединение **66d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**66c**) (140 мг, 0,305 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (124 мг, 0,457 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,610 мл, 1,219 ммоль), РСu₃ (17,09 мг, 0,061 ммоль), Pd₂(dba)₃ (27,9 мг, 0,03 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (24,9 мг, 0,03 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетат (**66d**) (120 мг, выход 75%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,88 - 7,72 (м, 3H), 7,07 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,00 - 6,79 (м, 4H), 6,48 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,89 - 3,81 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,68 - 3,56 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 1,69 - 1,61 (м, 2H), 1,38 - 1,29 (м, 2H), 0,73 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 523,30 (M+1); (ИЭР-): 521,20 (M-1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**66e**)

Соединение **66e** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**66d**) (120 мг, 0,230 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (57,8 мг, 1,378 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**66e**) (50 мг,

0,101 ммоль, выход 44,0%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,36 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,97 (с, 1H), 8,41 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 – 7,98 (м, 2H), 7,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 – 7,65 (м, 1H), 7,27 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,92 – 3,82 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 1,25 – 1,12 (м, 4H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,20 (M-1).

Схема-67



Получение 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,6'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**67c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,6'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**67b**)

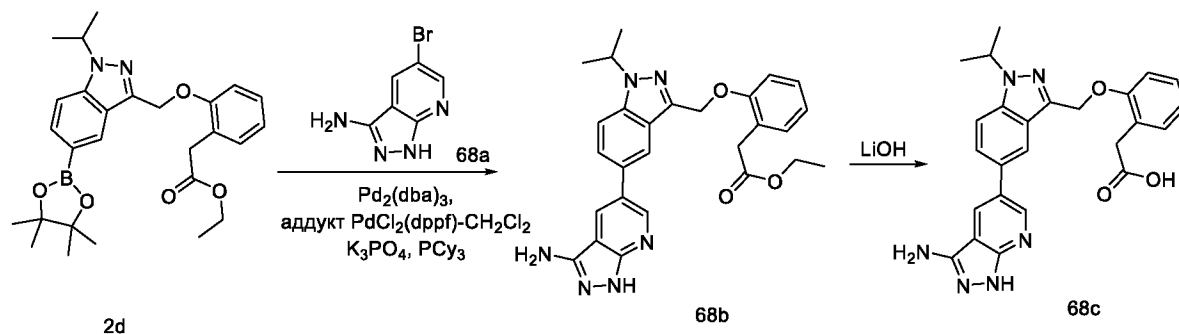
Соединение **67b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-бром-1H-индазол-3-амин (**67a**) (100 мг, 0,470 ммоль; номер CAS 404827-77-6), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy₃ (17,59 мг, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28,7 мг, 0,031 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (25,6 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ж, этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,6'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**67b**) (100 мг, выход 66,0%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,41 (с, 1H), 7,98 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,83 - 7,70 (м, 3H), 7,45 (с, 1H), 7,28 (кд, J = 8,6, 4,3 Гц, 3H), 7,19 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,96 - 6,88 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,37 (с, 2H), 5,03 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,63 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,74 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 484,25 (M+1); (ИЭР-): 482,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,6'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**67c**)

Соединение **67c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,6'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**67b**) (100 мг, 0,207 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (52,1 мг,

1,241 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((3'-амино-1-изопропил-1H,1'H-[5,6'-бииндазол]-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**67c**) (30 мг, выход 31,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (с, 1H), 8,02 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,88 – 7,75 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,55 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,96 – 6,84 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,12 – 4,96 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 456,20 (M+1); (ИЭР-): 454,10 (M-1).

Схема-68



10 Получение 2-(2-((5-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**68c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**68b**)

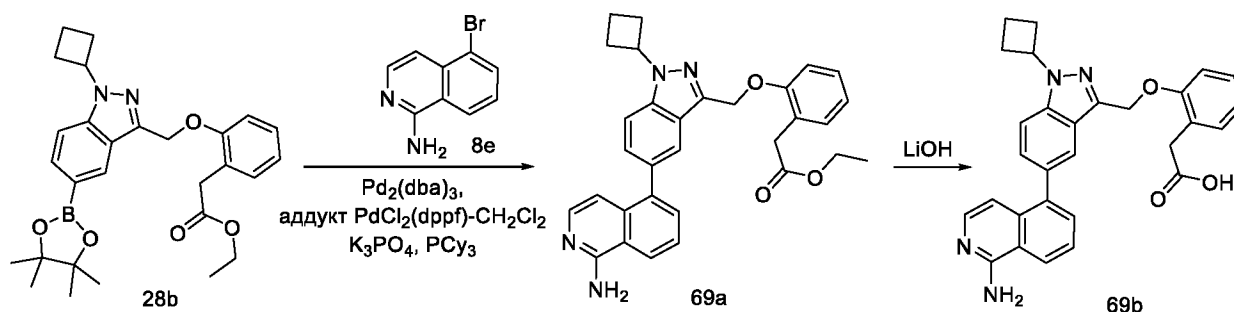
15 Соединение **68b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, соотношение: 1:1), используя 5-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (**68a**) (100 мг, 0,470 ммоль; номер CAS 405224-24-0), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy₃ (17,59 мг, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28,7 мг, 0,031 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (25,6 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, этил-2-(2-((5-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

20 ил)метокси)фенил)ацетата (**68b**) (100 мг, выход 65,8%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,99 (с, 1H), 8,71 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,03 – 7,96 (м, 1H), 7,85 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,34 – 7,25 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,91 (тт, J = 8,9, 4,1 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,05 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 3,62 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,73 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); (ИЭР-): 483,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**68c**)

Соединение **68c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**68b**) (100 мг, 0,206 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (52,0 мг, 1,238 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**68c**) (20 мг, 0,044 ммоль, выход 21,23%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,84 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,96 – 6,84 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,11 – 4,96 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); (ИЭР-): 455,15 (M-1).

Схема-69



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**69b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**69a**)

Соединение **69a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28b**) (210 мг, 0,428 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-бромизохинолин-1-амин (**8e**) (105 мг, 0,471 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,856 мл, 1,713 ммоль), PCy₃ (24,02 мг, 0,086 ммоль), Pd₂(dba)₃ (39,2 мг, 0,043 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (35 мг, 0,043 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-E, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**69a**) (150 мг, выход 69,1%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,84 - 7,72 (м, 3H), 7,60 - 7,46 (м, 3H), 7,26 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,93 - 6,87 (м, 1H), 6,86 (с, 2H), 6,80 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,35 (п, J = 8,3 Гц, 1H), 3,57 - 3,53 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,77 - 2,60 (м, 2H), 1,97 - 1,89 (м, 2H), 1,80 - 1,72 (м, 2H), 0,70 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 507,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**69b**)

Соединение **69b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из

5 этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**69a**) (120 мг, 0,237 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя

раствор LiOH·H₂O (59,6 мг, 1,421 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и

очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-

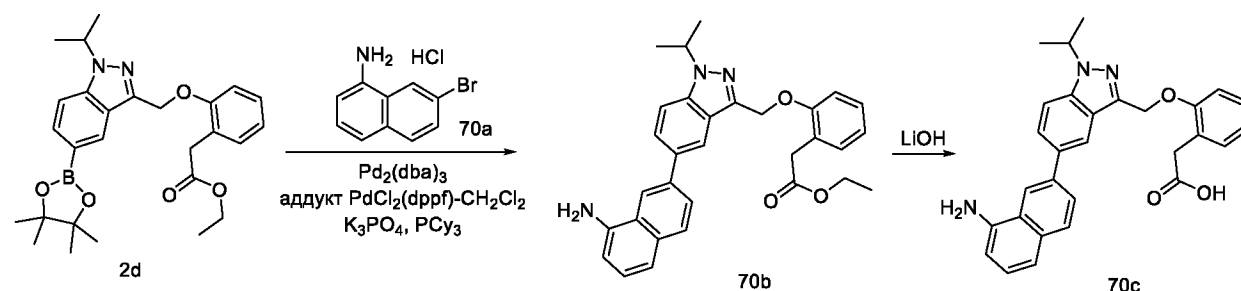
1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**69b**) (95 мг, 0,199 ммоль, выход 84%)

10 в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,36 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,22 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,79 (м, 3H), 7,62 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,50 – 7,40 (м, 1H), 7,30 – 7,21 (м, 2H), 7,17 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,93 – 6,83 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,44 – 5,25 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,79 – 2,58 (м, 2H), 2,58 – 2,51 (м, 2H), 2,00 – 1,82 (м, 2H).; МС (ИЭР+): 479,20 (M+1); (ИЭР-): 477,15 (M-1); анализ

15 рассчитывали для C₂₉H₂₆N₄O₃·HCl·1,75H₂O: С, 63,73; Н, 5,63; Cl, 6,49; N, 10,25; найдено: С,

63,65; Н, 5,45; Cl, 6,82; N, 10,15.

Схема-70



Получение 2-(2-((5-(8-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-

20 ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**70c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(8-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**70b**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя

7-бромнафталин-1-амина гидрохлорид (**70a**) (97 мг, 0,376 ммоль; номер CAS 137466-04-7),

25 K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy₃ (17,59 мг, 0,063 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28,7 мг, 0,031 ммоль) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (25,6 мг, 0,031 ммоль), с получением

30 после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(8-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**70b**) (120 мг, выход 78%) в виде

прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (дд, $J = 8,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,36 - 7,25 (м, 2H), 7,19 (дт, $J = 7,5, 4,0$ Гц, 2H), 7,09 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,97 - 6,86 (м, 1H), 6,68 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,83 (с, 2H), 5,45 (с, 2H), 5,06 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,65 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,53 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,72 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 494,20 (M+1); (ИЭР-): 492,15 (M-1).

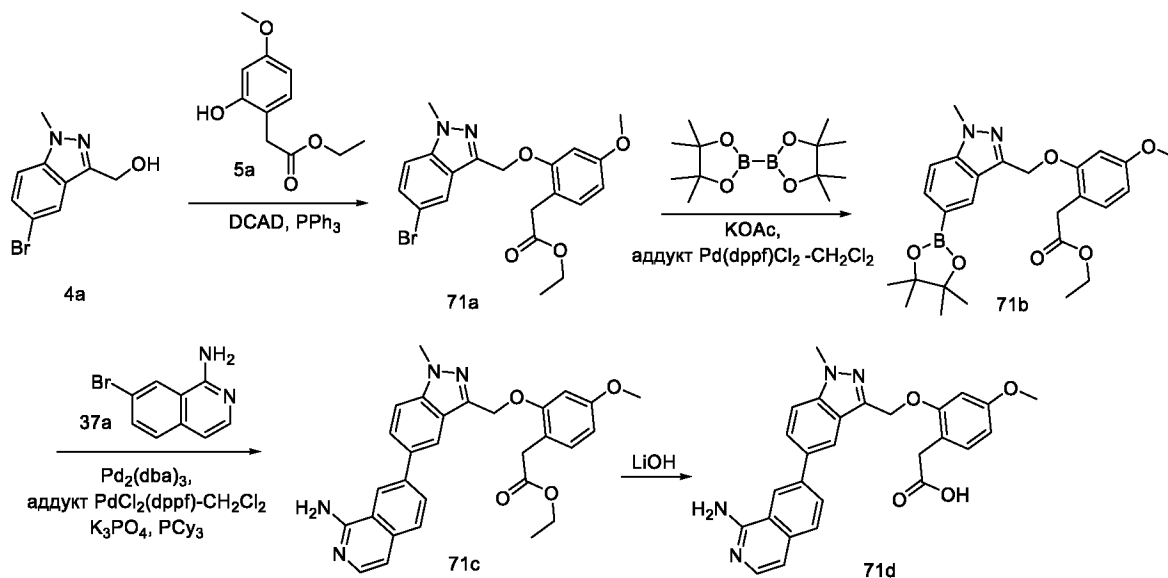
Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(8-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**70c**)

Соединение **70c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из

10 ил)метокси)фенил)ацетата (**70b**) (120 мг, 0,243 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (61,2 мг, 1,459 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(8-аминонафталин-2-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**70c**) (65 мг, выход 57,4%) в виде белого

15 твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 - 7,95 (м, 3H), 7,90 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,87 - 7,78 (м, 1H), 7,54 - 7,43 (м, 2H), 7,34 - 7,23 (м, 2H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 6,92 (тд, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,16 - 4,99 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,54 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 466,20 (M+1); (ИЭР-): 464,15 (M-1).

Схема-71



20 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**71d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**71a**)

Соединение **71a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из

25 (5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метанол (**4a**) (2,0 г, 8,30 ммоль) в ДХМ (30 мл),

используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (1,918 г, 9,13 ммоль), PPh_3 (2,61 г, 9,96 ммоль) и раствор DCAD (3,66 г, 9,96 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Н, этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**71a**) (2,4 г, выход 66,8%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,95 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J = 8,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J = 8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,91 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 0,95 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 433,10 и 435,10 (M+1); (ИЭР-): 431,00 и 433,00 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(4-метокси-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**71b**)

Соединение **71b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**71a**) (2 г, 4,62 ммоль) в безводном диоксане (40 мл), используя BISPIN (2,344 г, 9,23 ммоль), KOAc (1,133 г, 11,54 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,226 г, 0,277 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АФ, этил-2-(4-метокси-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**71b**) (1,7 г, выход 77%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,17 (т, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,72 - 7,57 (м, 2H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J = 8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,85 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,41 (с, 2H), 1,30 (с, 12H), 0,89 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 481,30 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**71c**)

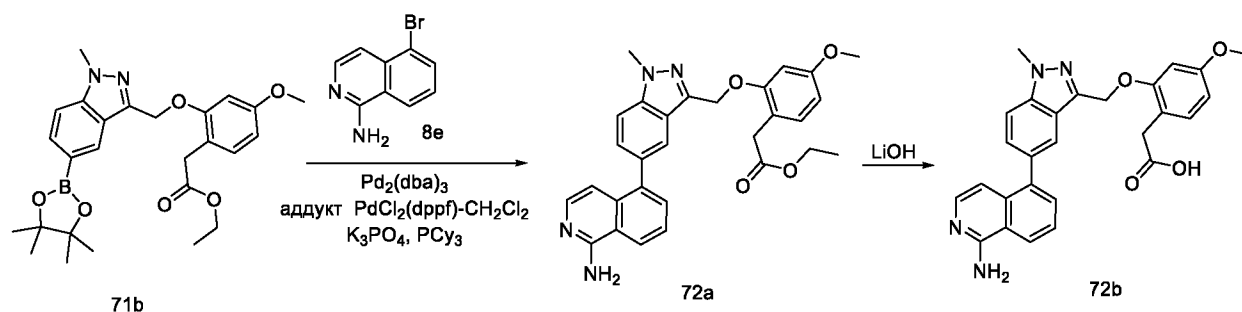
Соединение **71c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(4-метокси-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**71b**) (200 мг, 0,416 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (93 мг, 0,416 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,833 мл, 1,665 ммоль), PCu_3 (23,35 мг, 0,083 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,1 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,034 г, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**71c**) (150 мг, 0,302 ммоль, выход 72,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 497,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**71d**)

Соединение **71d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-

метоксифенил)ацетата (**71c**) (150 мг, 0,302 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (76 мг, 1,812 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**71d**) (80 мг, выход 56,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,44 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,99 (с, 1H), 8,42 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,09 – 7,98 (м, 2H), 7,85 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,44 (с, 2H); МС (ИЭР+): 469,20 (M+1); (ИЭР-): 467,10 (M-1).

Схема-72



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**72b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**72a**)

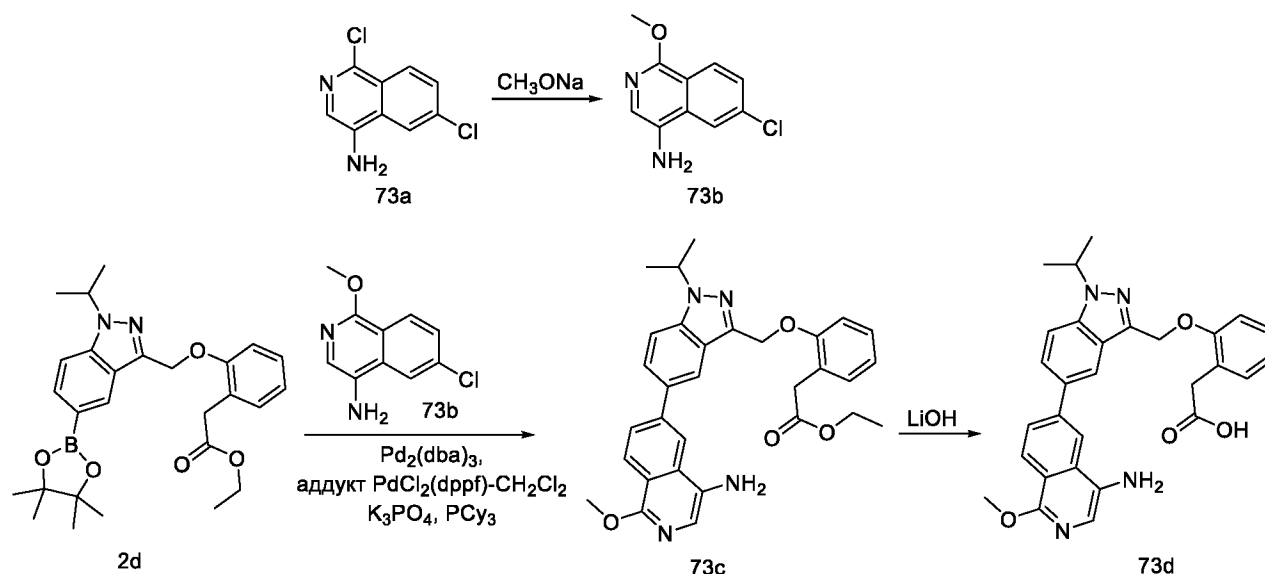
Соединение **72a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(4-метокси-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**71b**) (200 мг, 0,416 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-бромизохинолин-1-амин (93 мг, 0,416 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,833 мл, 1,665 ммоль), PCy₃ (23,35 мг, 0,083 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,1 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,034 г, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-E, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**72a**) (150 мг, выход 72,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 497,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**72b**)

Соединение **72b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**72a**) (150 мг, 0,302 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя

раствор LiOH·H₂O (76 мг, 1,812 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**72b**) (75 мг, выход 53,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,51 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,30 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,01 – 7,92 (м, 1H), 7,91 – 7,78 (м, 3H), 7,63 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,47 (дд, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,38 (с, 2H); МС (ИЭР+): 469,10 (M+1); (ИЭР-): 467,10 (M-1).

10 Схема-73



Получение 2-(2-((5-(4-амино-1-метоксиизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**73d**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-1-метоксиизохинолин-4-амина (**73b**)

15 Соединение **73b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 1,6-дихлоризохинолин-4-амина (**73a**) (300 мг, 1,408 ммоль) в MeOH (10 мл), используя метоксид натрия (4,83 мл, 21,12 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AG, 6-хлор-1-метоксиизохинолин-4-амина (**73b**) (65 мг, выход 22,13%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,92 (с, 3H); МС (ИЭР+): 209,00 и 211,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(4-амино-1-метоксиизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**73c**)

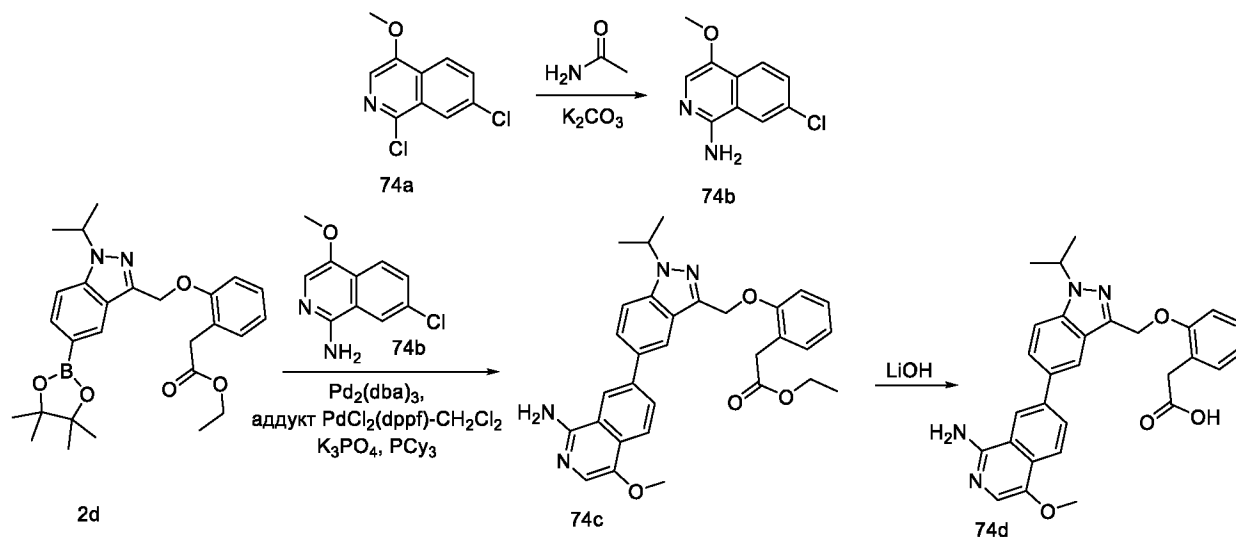
25 Соединение **73c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (140 мг, 0,293 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-хлор-1-метоксиизохинолин-4-амин (**73b**) (61,1 мг, 0,293 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,585 мл, 1,171 ммоль), PCu_3 (16,41 мг, 0,059 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (26,8 мг, 0,029 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,0239 г, 0,029 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(4-амино-1-метоксиизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**73c**) (120 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 525,20 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(4-амино-1-метоксиизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**73d**)

Соединение **73d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(4-амино-1-метоксиизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**73c**) (120 мг, 0,229 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (57,6 мг, 1,372 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(4-амино-1-метоксиизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**73d**) (25 мг, выход 22,01%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 – 8,27 (м, 3H), 8,18 – 8,11 (м, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 3H), 7,31 – 7,26 (м, 2H), 7,22 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,18 – 4,98 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 1,55 (д, J = 6,5 Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 497,20 (М+1); (ИЭР-): 495,20 (М-1).

Схема-74



Получение 2-(2-((5-(1-амино-4-метоксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**74d**)

Стадия-1: Получение 7-хлор-4-метоксиизохинолин-1-амина (**74b**)

Смесь 1,7-дихлор-4-метоксиизохинолина (**74a**) (100 мг, 0,438 ммоль; номер CAS 630423-36-8), ацетамида (518 мг, 8,77 ммоль) и K_2CO_3 (182 мг, 1,315 ммоль) нагревали в

микроволновом реакторе при 150 °С в течение 60 мин. После охлаждения до комнатной температуры, смесь растворяли в этилацетате, промывали водой, солевым раствором, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали, используя методом-АН, с получением 7-хлор-4-метоксиизохинолин-1-амина (**74b**) (30 мг, выход 32,8%) в виде белого
5 твердого вещества; МС (ИЭР+): 209,00 и 211,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-амино-4-метоксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**74c**)

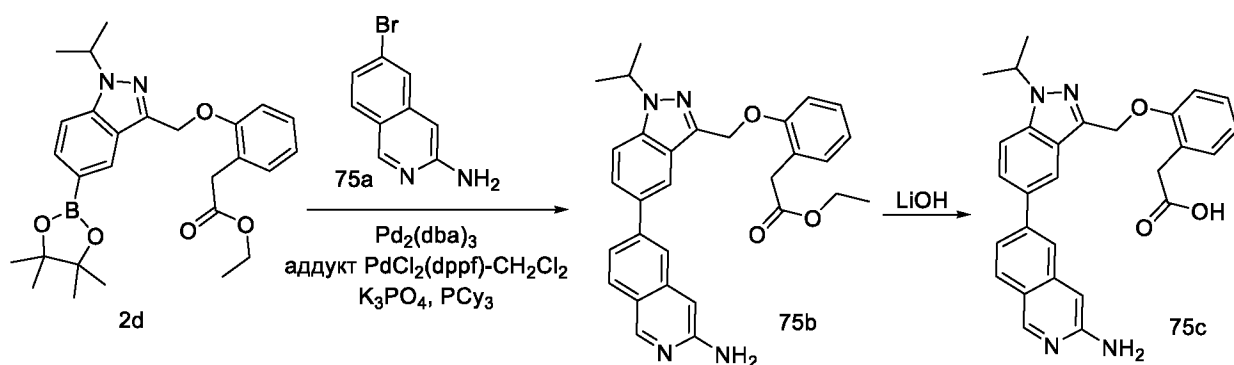
Соединение **74c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1:

К дегазированному раствору этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
10 диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (140 мг, 0,293 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-хлор-4-метоксиизохинолин-1-амин (**74b**) (61,1 мг, 0,293 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,585 мл, 1,171 ммоль), PCy₃ (16,41 мг, 0,059 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0239 г, 0,029 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (26,8 мг, 0,029 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(1-амино-4-
15 метоксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**74c**) (80 мг, выход 52,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 525,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-амино-4-метоксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**74d**)

Соединение **74d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из
20 этил-2-(2-((5-(1-амино-4-метоксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**74c**) (80 мг, 0,152 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (38,4 мг, 0,915 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-амино-4-метоксиизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**74d**) (8 мг, выход 10,56%)
25 в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,18 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,95 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,73 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,46 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,25 (м, 3H), 7,21 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,98 – 6,88 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,21 – 4,96 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,53
30 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 497,20 (M+1); (ИЭР-): 495,10 (M-1).

Схема 75



Получение 2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (75c)

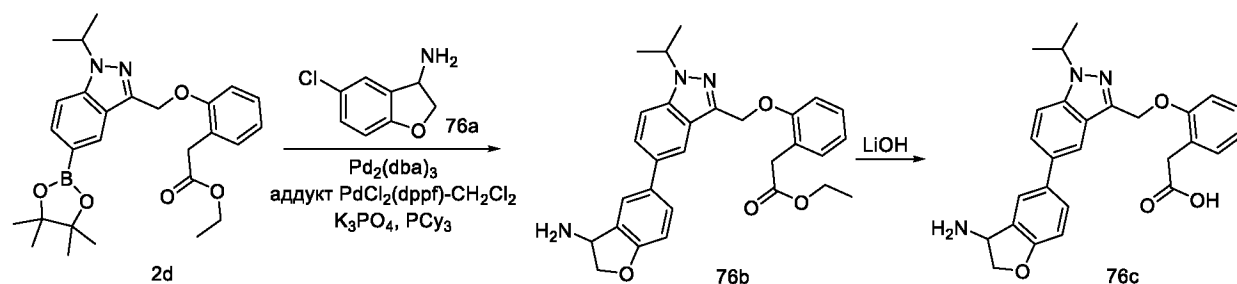
5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (75b)

Соединение 75b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (2d) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-бромизохинолин-3-амин (75a) (84 мг, 0,376 ммоль; номер CAS 891785-28-7), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy₃ (17,59 мг, 0,063 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0256 г, 0,031 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (28,7 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (75b) (120 мг, выход 77%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 495,20 (M+1).

15 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (75c)

Соединение 75c получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (75b) (120 мг, 0,243 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (61,1 мг, 1,456 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки дважды, используя метод-Г, 2-(2-((5-(3-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (75c) (8 мг, выход 7,07%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,07 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,81 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 – 7,82 (м, 4H), 7,53 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,23 – 7,18 (м, 1H), 6,98 – 6,87 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,95 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 5,48 (с, 2H), 5,13 - 4,95 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,10 (M-1).

Схема 76



Получение 2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**76c**)

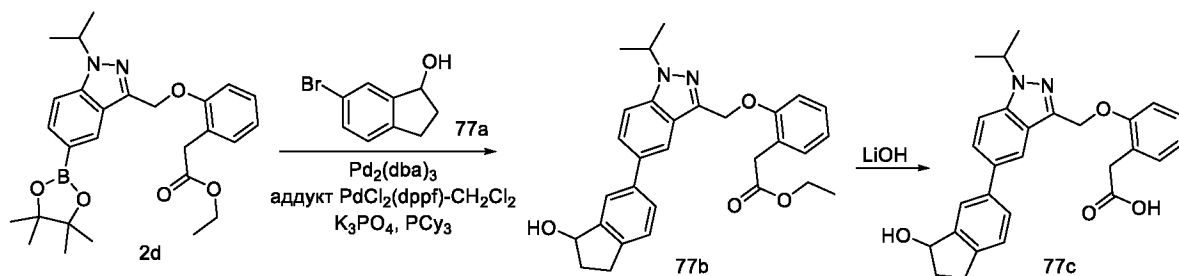
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**76b**)

Соединение **76b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-хлор-2,3-дигидробензофуран-3-амин (**76a**) (63,8 мг, 0,376 ммоль; номер CAS 769-21-1), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy₃ (17,59 мг, 0,063 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0256 г, 0,031 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (28,7 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**76b**) (80 мг, выход 52,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 486,20 (M+1); 508,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**76c**)

Соединение **76c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**76b**) (80 мг, 0,165 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (41,5 мг, 0,989 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**76c**) (26 мг, выход 34,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,80 (д, J = 5,1 Гц, 3H, D₂O обменивающийся), 8,04 – 7,91 (м, 2H), 7,81 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,71 – 7,61 (м, 2H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,96 – 6,87 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,15 – 5,07 (м, 1H), 5,07 – 4,96 (м, 1H), 4,83 – 4,68 (м, 1H), 4,65 – 4,49 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,51 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 458,20 (M+1); (ИЭР-): 456,10 (M-1).

Схема 77



Получение 2-(2-((5-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**77c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**77b**)

Соединение **77b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол (**77a**) (80 мг, 0,376 ммоль; номер CAS 75476-86-7), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy_3 (17,59 мг, 0,063 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,0256 г, 0,031 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (28,7 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**77b**) (80 мг, выход 52,7%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); 507,20 (M+Na).

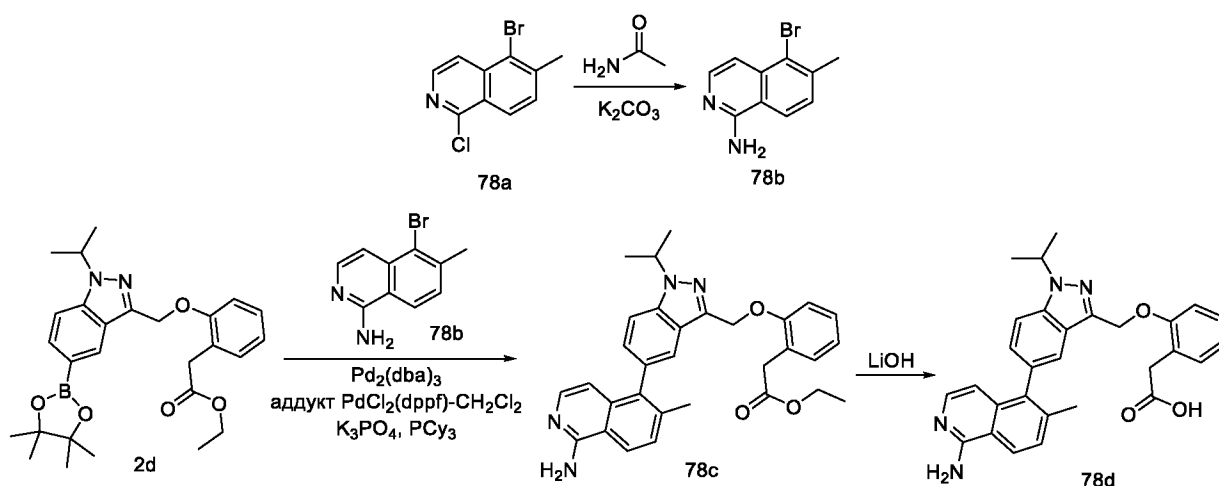
15

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**77c**)

Соединение **77c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**77b**) (80 мг, 0,165 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (41,6 мг, 0,991 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки дважды, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**77c**) (38 мг, выход 50,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,99 (с, 1H), 7,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,54 (дд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 6,96 – 6,84 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,15 – 5,07 (м, 1H), 5,07 – 4,95 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,01 – 2,87 (м, 1H), 2,81 – 2,66 (м, 1H), 2,44 – 2,30 (м, 1H), 1,90 – 1,70 (м, 1H), 1,51 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); (ИЭР-): 455,20 (M-1).

25

Схема 78



Получение 2-(2-((5-(1-амино-6-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**78d**)

Стадия-1: Получение 5-бром-6-метилизохинолин-1-амина (**78b**)

- 5 Соединение **78b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-74, из 5-бром-1-хлор-6-метилизохинолина (**78a**) (300 мг, 1,169 ммоль; номер CAS 1245647-25-9), используя ацетамид (1382 мг, 23,39 ммоль), K_2CO_3 (485 мг, 3,51 ммоль) и нагревая при 180 °C в течение 15 ч. Это дало после обработки 5-бром-6-метилизохинолин-1-амин (**78b**) (277 мг, выход 100%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,14 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 6,95 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 2,53 (с, 3H); МС (ИЭР+): 237,00 и 239,00 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-амино-6-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**78c**)

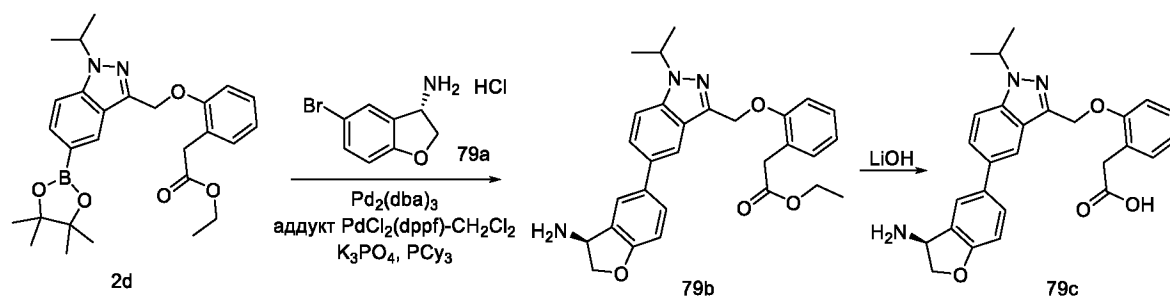
- 15 Соединение **78c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1: к этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетату (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1) добавляли 5-бром-6-метилизохинолин-1-амин (**78b**) (112 мг, 0,470 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy_3 (17,59 мг, 0,063 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,0256 г, 0,031 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (28,7 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(1-амино-6-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**78c**) (100 мг, 0,197 ммоль, выход 62,7%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 509,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-амино-6-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**78d**)

- 25 Соединение **78d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-амино-6-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**78с**) (100 мг, 0,197 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (49,5 мг, 1,180 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки дважды, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-амино-6-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**78d**) (30 мг, выход 31,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,97 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,97 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,52 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,29 – 7,17 (м, 3H), 7,14 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,92 – 6,81 (м, 1H), 6,46 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,16 – 5,00 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,59 – 1,51 (м, 6H); МС (ИЭР+): 481,20 (M+1); (ИЭР-): 479,20 (M-1).

Схема 79



Получение (S)-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**79с**)

15 Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**79b**)

Соединение **79b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (S)-5-бром-2,3-дигидробензофуран-3-амин гидрохлорид (**79a**) (118 мг, 0,470 ммоль; номер CAS 1965314-59-3), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCy₃ (17,59 мг, 0,063 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0256 г, 0,031 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (28,7 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AC, (S)-этил-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**79b**) (100 мг, выход 65,7%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 486,10 (M+1); 508,20 (M+Na).

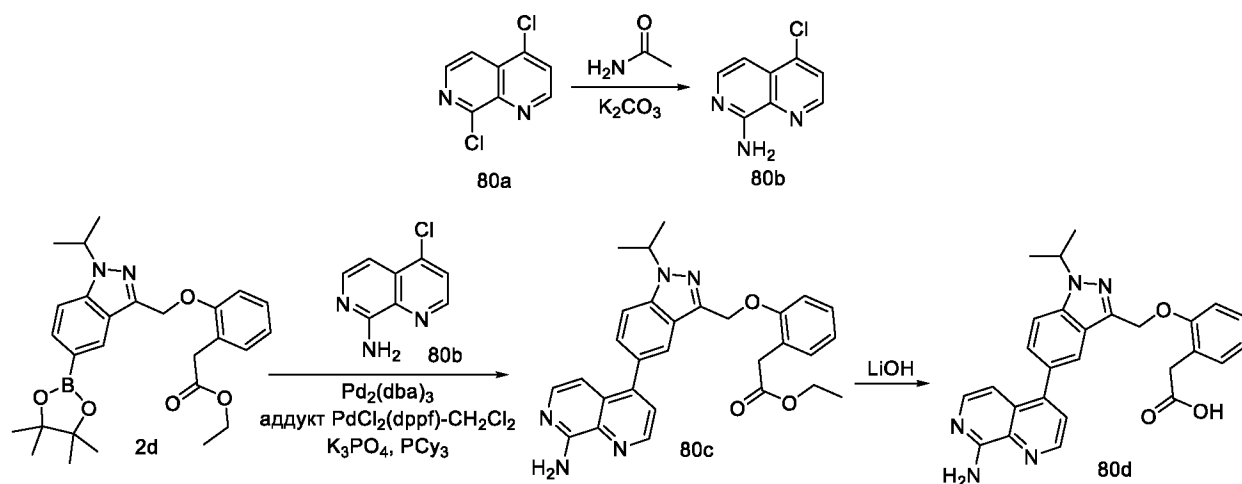
Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**79с**)

30 Соединение **79c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из (S)-этил-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**79b**) (100 мг, 0,206 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (51,9 мг, 1,236 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки дважды, используя метод-G, HCl соли (S)-2-(2-((5-(3-амино-2,3-

5 кислоты (**79c**) (55 мг, выход 58,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,68 (с, 3H, D₂O обменивающийся), 7,95 (с, 2H), 7,82 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,72 – 7,61 (м, 2H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,96 – 6,87 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,15 – 5,06 (м, 1H), 5,06 – 4,97 (м, 1H), 4,81 – 4,68 (м, 1H), 4,55 (дд, J = 11,0, 3,5 Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,51 (д, J = 6,5 Гц, 6H);
10 MS (ИЭР+): 458,20 (M+1); (ИЭР-): 456,20 (M-1).

Схема 80



Получение 2-(2-((5-(8-амино-1,7-нафтиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**80d**)

15 Стадия-1: Получение 4-хлор-1,7-нафтиридин-8-амина (**80b**)

Соединение **80b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-74, из 4,8-дихлор-1,7-нафтиридина (**80a**) (400 мг, 2,010 ммоль; номер CAS 1279894-03-9), ацетамида (2374 мг, 40,2 ммоль), K₂CO₃ (833 мг, 6,03 ммоль) и нагревая при 180 °C в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-F, 4-хлор-1,7-
20 нафтиридин-8-амин (**80b**) (80 мг, выход 22,16%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,75 - 8,65 (м, 1H), 7,98 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 7,02 (дд, J = 5,9, 1,2 Гц, 1H); MS (ИЭР+): 180,00 и 182,10 (M+1); (ИЭР-): 178,90 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(8-амино-1,7-нафтиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-
25 индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**80c**)

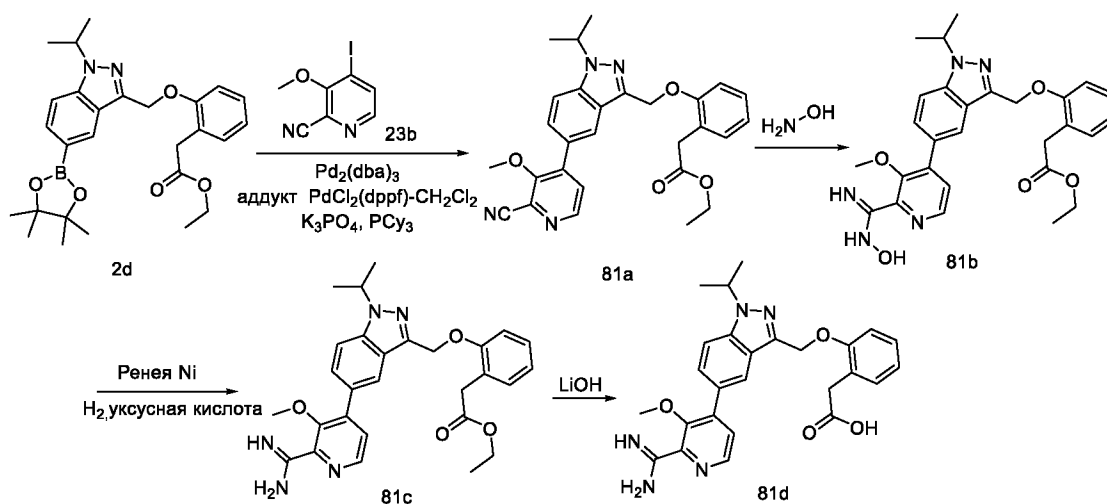
Соединение **80c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1:

к дегазированному раствору этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (150 мг, 0,314 ммоль) в
диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 4-хлор-1,7-нафтиридин-8-амин (**80b**) (84 мг, 0,470
ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,627 мл, 1,254 ммоль), PCu_3 (17,59 мг, 0,063 ммоль),
5 аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,0256 г, 0,031 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (28,7 мг, 0,031 ммоль), с
получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(8-амино-1,7-
нафтиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**80c**) (60 мг,
выход 38,6%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,82 (д, J = 4,5 Гц,
1H), 7,91 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,84 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,66 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,9
10 Гц, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 2H), 7,17 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,07 - 6,99 (м, 2H), 6,96 - 6,86 (м, 2H),
5,45 (с, 2H), 5,16 - 5,01 (м, 1H), 4,03 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,54 (д, J = 6,4 Гц, 6H),
0,68 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 496,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(8-амино-1,7-нафтиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-
ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**80d**)

15 Соединение **80d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из
этил-2-(2-((5-(8-амино-1,7-нафтиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-
ил)метокси)фенил)ацетата (**80c**) (100 мг, 0,202 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя
раствор $LiOH \cdot H_2O$ (50,8 мг, 1,211 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и
очистки дважды, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(8-амино-1,7-нафтиридин-4-ил)-1-
20 изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**80d**) (30 мг, выход 31,8%)
в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,56 (с, 1H, D_2O
обменивающийся), 9,58 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,19 (с, 1H, D_2O обменивающийся),
9,05 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,03 - 7,89 (м, 3H), 7,69 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,7 Гц, 1H),
7,25 (м, 2H), 7,18 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,96 - 6,86 (м, 1H), 5,46 (с, 2H),
25 5,11 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 1,55 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 468,20 (M+1); (ИЭР-): 466,10
(M-1).

Схема 81



Получение 2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**81d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**81a**)

Соединение **81a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (500 мг, 1,045 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 4-иод-3-метоксипиридонитрил (**23b**) (326 мг, 1,254 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 2,090 мл, 4,18 ммоль), PCy_3 (58,6 мг, 0,209 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,085 г, 0,105 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (96 мг, 0,105 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**81a**) (360 мг, выход 71,1%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,55 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94 - 7,80 (м, 2H), 7,70 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,33 - 7,22 (м, 2H), 7,19 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,97 - 6,84 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,07 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,72 - 3,61 (м, 5H), 1,52 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 0,80 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); (ИЭР-): 483,05 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(N-гидроксикарбамимидоил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**81b**)

Соединение **81b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**81a**) (360 мг, 0,743 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,491 мл, 7,43 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(2-(N-гидроксикарбамимидоил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**81b**) (300 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,68 (с, 1H), 8,39 (д, $J = 4,8$ Гц,

1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,99 - 6,83 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,05 (п, J = 6,5 Гц, 1H), 3,67 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 0,79 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 518,20 (M+1).

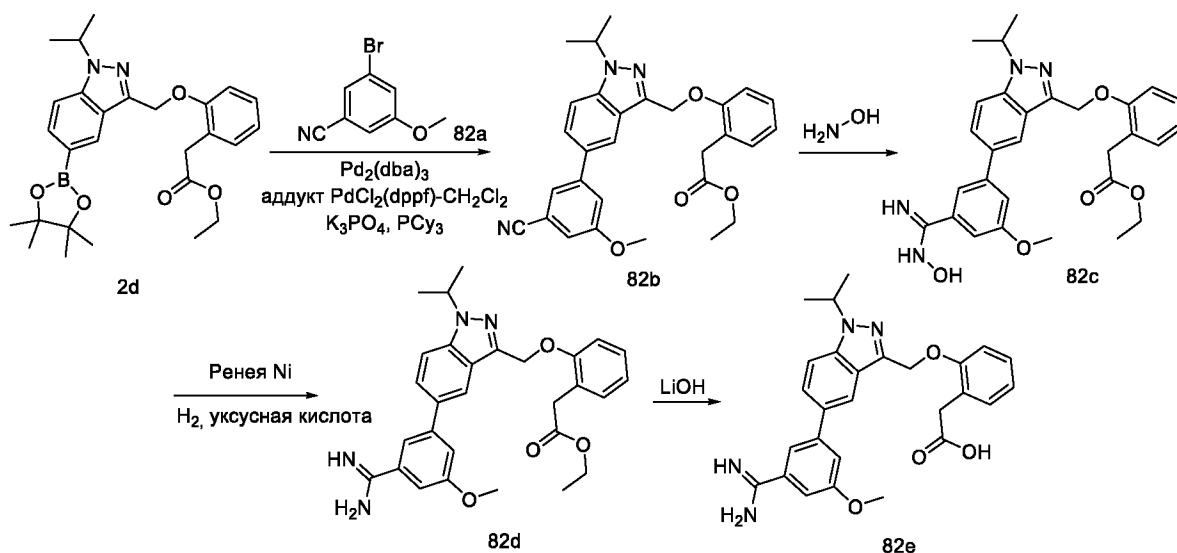
5 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**81c**)

Соединение **81c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((5-(2-(N-гидроксикарбамимидоил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**81b**) (300 мг, 0,580 ммоль) в EtOH (5 мл), используя АсОН (0,033 мл, 0,580 ммоль) и никель Ренея (0,580 ммоль), с получением после обработки реакционной смеси, этил-2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**81c**) (200 мг, выход 68,8%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; МС (ИЭР+): 502,20 (M+1).

15 Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**81d**)

Соединение **81d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**81c**) (200 мг, 0,399 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (100 мг, 2,392 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(2-карбамимидоил-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**81d**) (35 мг, выход 18,54%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,50 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,44 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,57 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,91 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,99 - 6,85 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,18 - 4,98 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,53 (д, J = 6,5 Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 474,20 (M+1); МС (ИЭР-): 472,10 (M-1).

Схема 82



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-5-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**82e**)

5 Стадия-1: Получение этил-5-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82b**)

Соединение **82b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (500 мг, 1,045 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бром-5-метоксибензонитрил (**82a**) (332 мг, 1,568 ммоль; номер CAS 867366-91-4), K_3PO_4 (2М водный раствор, 2,090 мл, 4,18 ммоль), PCy_3 (58,6 мг, 0,209 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,085 г, 0,105 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (96 мг, 0,105 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(3-циано-5-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82b**) (340 мг, выход 67,3%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,10 (с, 1H), 7,87 - 7,73 (м, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,34 - 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,96 - 6,86 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,05 (п, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,67 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,51 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 0,79 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 484,20 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-5-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82c**)

20 Соединение **82c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-5-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82b**) (340 мг, 0,703 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,464 мл, 7,03 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-5-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**82c**) (300 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 517,20 (M+1); (ИЭР-): 515,10 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-5-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82d**)

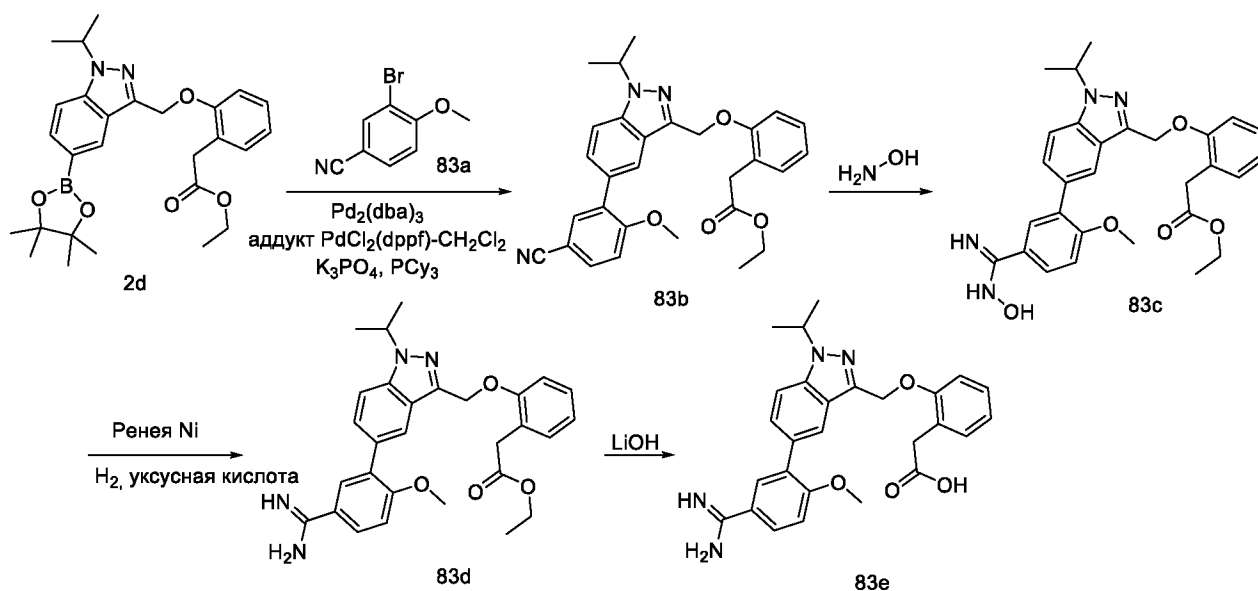
Соединение **82d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроxicарбамимидоил)-5-метоксифенил)-1-изопропил-1H-

5 индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82c**) (250 мг, 0,484 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,028 мл, 0,484 ммоль) и никель Ренея (0,484 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил-5-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82d**) (200 мг, выход 83%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,13 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,70 (с, 1H), 10 7,56 (с, 1H), 7,36 - 7,23 (м, 3H), 7,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,99 - 6,85 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,06 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,66 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,51 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 0,77 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 501,25 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-5-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**82e**)

15 Соединение **82e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил-5-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**82d**) (200 мг, 0,400 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (101 мг, 2,397 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-5-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**82e**) (125 мг, выход 66,2%) 20 в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,06 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,41 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,19 (с, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,31 - 7,24 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,98 - 6,85 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,16 - 4,94 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 25 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 473,20 (M+1); (ИЭР-): 471,10 (M-1).

Схема 83



Получение 2-(2-((5-(5-карбамимидаил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**83e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(5-циано-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**83b**)

Соединение **83b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (500 мг, 1,045 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бром-4-метоксибензонитрил (**83a**) (332 мг, 1,568 ммоль; номер CAS 117572-79-9), K_3PO_4 (2М водный раствор, 2,090 мл, 4,18 ммоль), PCy_3 (58,6 мг, 0,209 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,085 г, 0,105 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (96 мг, 0,105 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(5-циано-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**83b**) (340 мг, выход 67,3%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,91 - 7,69 (м, 4H), 7,54 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,38 - 7,22 (м, 3H), 7,19 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,02 - 6,80 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,03 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,67 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,51 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 0,83 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 484,20 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(5-(N-гидроксикарбамимидаил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**83c**)

Соединение **83c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(5-циано-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**83b**) в EtOH (10 мл), используя гидросиламин (0,464 мл, 7,03 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(5-(N-гидроксикарбамимидаил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**83c**) (300 мг, выход 83%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 517,20 (M+1).

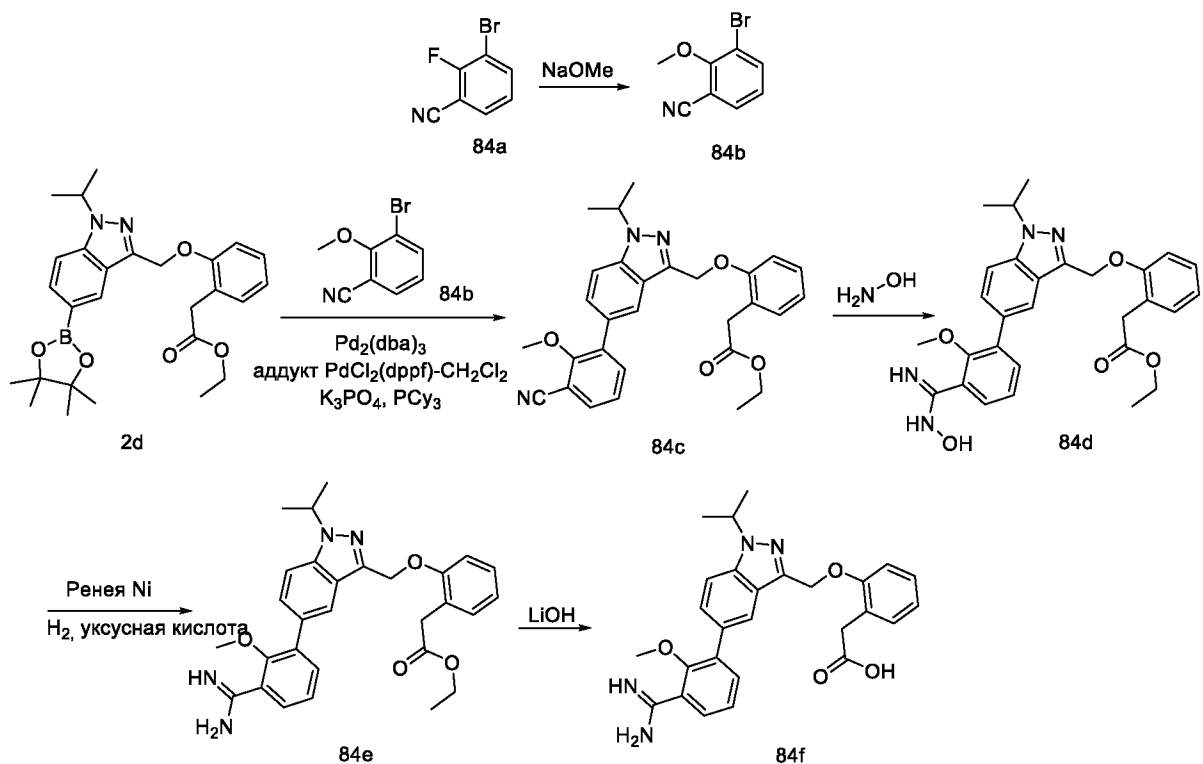
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(5-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**83d**)

5 Соединение **83d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((5-(5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**83c**) (250 мг, 0,484 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,028 мл, 0,484 ммоль) и никель Ренея (0,484 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AI, этил-2-(2-((5-(5-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**83d**) (200 мг, выход 83%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 501,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(5-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**83e**)

15 Соединение **83e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(5-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**83d**) (200 мг, 0,400 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (101 мг, 2,397 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(5-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**83e**) (70 мг, выход 37,1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,85 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 7,95 (с, 1H), 7,91 – 7,82 (м, 2H), 7,78 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 7,18 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,97 – 6,84 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,11 – 4,95 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 473,20 (M+1); (ИЭР-): 471,15 (M-1).

25 Схема 84



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**84f**)

Стадия-1: Получение 3-бром-2-метоксибензонитрила (**84b**)

5 Соединение **84b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-23, из 3-бром-2-фторбензонитрила (**84a**) (6 г, 30,0 ммоль; номер CAS 840481-82-5) в MeOH (50 мл), используя метоксид натрия (25% масс. раствор в метаноле, 33,4 мл, 150 ммоль) и перемешивая при 0 °С в течение 2 ч и 2 ч при температуре окружающей среды. Это дало после обработки и очистки, используя метод-АВ, 3-бром-2-метоксибензонитрил (**84b**) (3,4
10 г, выход 53,5%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,01 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,86 (дт, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,26 (тд, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H); МС (ИЭР+): 211,90 и 213,90 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84c**)

15 Соединение **84c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (500 мг, 1,045 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бром-2-метоксибензонитрил (**84b**) (332 мг, 1,568 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 2,090 мл, 4,18 ммоль), PCy₃ (58,6 мг, 0,209 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,085 г, 0,105
20 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (96 мг, 0,105 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**84c**) (360 мг, выход 71,2%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 484,20 (M+1); 506,20 (M+Na); (ИЭР-): 482,15 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84d**)

- 5 Соединение **84d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84c**) (360 мг, 0,744 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,492 мл, 7,44 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84d**) (300 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,49 (с, 1H), 7,88 - 7,83 (м, 1H), 7,80 - 7,74 (м, 1H), 7,63 - 7,57 (м, 1H), 7,46 - 7,35 (м, 2H), 7,29 - 7,25 (м, 2H), 7,19 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 6,95 - 6,86 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 5,03 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,67 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,81 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 517,20 (M+1).

- 15 Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84e**)

Соединение **84e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84d**) (300 мг, 0,581 ммоль) в EtOH (10 мл), используя

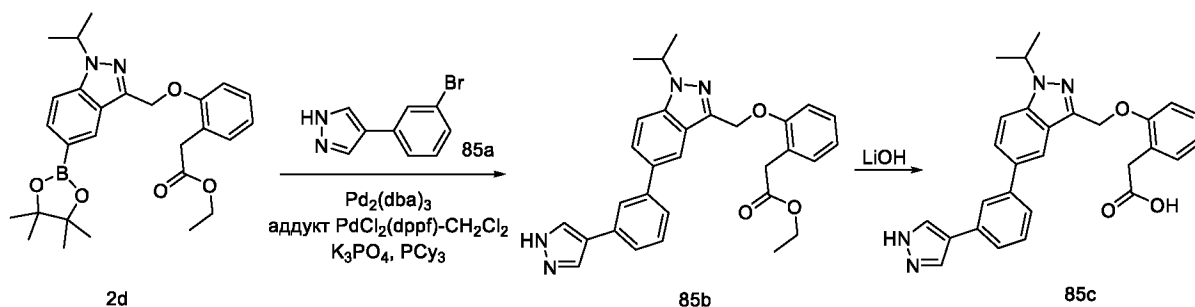
- 20 AcOH (0,033 мл, 0,581 ммоль) и никель Ренея (0,581 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84e**) (250 мг, выход 86%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,93 - 7,86 (м, 1H), 7,81 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,65 - 7,55 (м, 2H), 7,48 - 7,43 (м, 1H), 7,32 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 - 7,25 (м, 2H), 7,21 - 7,16 (м, 1H), 6,96 - 6,86 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,04 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,70 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,80 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 501,20 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**84f**)

- 30 Соединение **84f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**84e**) (250 мг, 0,499 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (126 мг, 3,00 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**84f**) (70 мг, выход 29,7%) в

виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,07 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,36 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,23 – 9,06 (м, 2H, D₂O обменивающийся), 8,00 – 7,92 (м, 1H), 7,84 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,30 – 7,23 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 6,97 – 6,86 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,05 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 1,53 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 473,20 (M+1); (ИЭР-): 471,10 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₇H₂₈N₄O₄·1,1HCl·H₂O: С, 61,11; Н, 5,91; Cl, 7,35; N, 10,56; найдено: С, 61,48; Н, 5,95; Cl, 7,55; N, 10,30.

Схема 85



10

Получение 2-(2-((5-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**85c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**85b**)

15

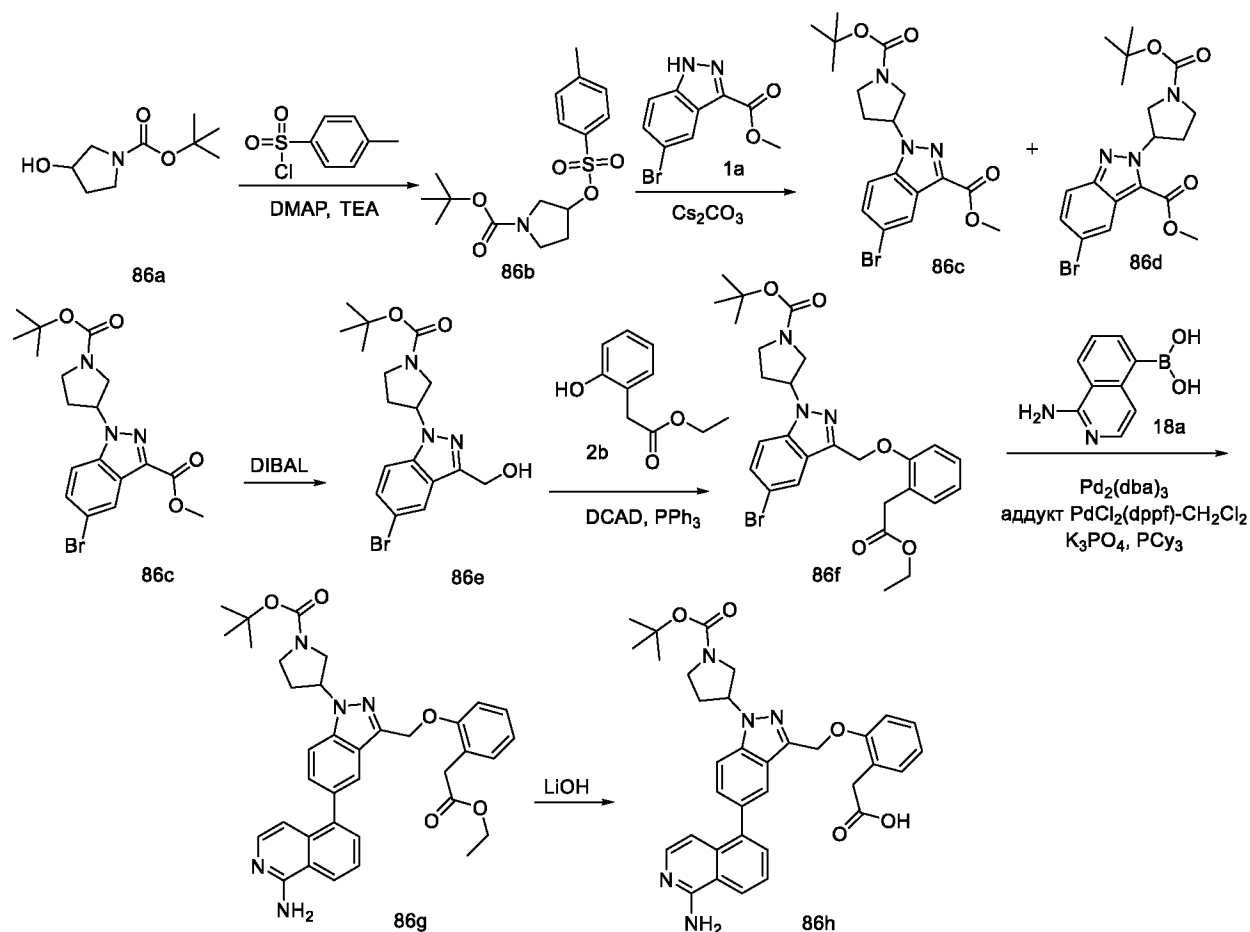
Соединение **85b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1 из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 4-(3-бромфенил)-1H-пиразол (**85a**) (187 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 916792-28-4), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0341 г, 0,042 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**85b**) (25 мг, выход 12,09%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,96 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,00 (д, $J = 12,6$ Гц, 2H), 7,92 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,81 - 7,78 (м, 2H), 7,57 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,97 - 6,85 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,05 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,65 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,74 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,05 (M-1).

25

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**85c**)

Соединение **85c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**85b**) (25 мг, 0,051 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл), используя раствор LiOH·H₂O (12,73 мг, 0,303 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**85c**) (12 мг, выход 50,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (с, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,94 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,58 (дт, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,55 – 7,47 (м, 1H), 7,43 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 – 7,24 (м, 2H), 7,24 – 7,16 (м, 1H), 6,91 (тд, J = 7,0, 1,9 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,11 - 4,93 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,20 (M-1).

Схема 86



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**86h**)

Стадия-1: Получение *tert*-бутил-3-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилата (**86b**)

К смеси *tert*-бутил-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (**86a**) (10 г, 53,4 ммоль; номер CAS: 103057-44-9), DMAP (0,326 г, 2,67 ммоль) и TEA (11,17 мл, 80 ммоль) в безводном ДХМ (200 мл) добавляли *p*-толуолсульфонилхлорид (20,36 г, 107 ммоль) при 0 °С и

перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли соевым раствором (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали методом-АЖ с получением *трет*-бутил-3-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилата (**86b**) (5,4 г, выход 29,6%) в виде прозрачного масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,81 (дд, J = 8,3, 1,6 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,14 - 4,93 (м, 1H), 3,43 - 3,09 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,13 - 1,82 (м, 2H), 1,36 (д, J = 8,4 Гц, 9H); МС (ИЭР+): 364,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение метил-5-бром-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**86c**) и метил-5-бром-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**86d**)

К раствору метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (4,03 г, 15,82 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли Cs₂CO₃ (10,31 г, 31,6 ммоль) с последующим добавлением *трет*-бутил-3-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилата (**86b**) (5,4 г, 15,82 ммоль) и перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. Смесь выливали в EtOAc и промывали водой и соевым раствором.

Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом-А с получением метил-5-бром-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**86c**) (2,3 г, выход 34,3%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,22 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,67 - 5,49 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,88 - 3,76 (м, 1H), 3,66 - 3,52 (м, 2H), 3,52 - 3,38 (м, 1H), 2,47 - 2,27 (м, 2H), 1,40 (д, J = 8,0 Гц, 9H); МС (ИЭР+): 446,10 и 448,10 (M+Na) и метил-5-бром-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**86d**) (0,52 г, выход 7,75%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (дд, J = 1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 6,17 - 5,99 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,91 - 3,65 (м, 2H), 3,65 - 3,40 (м, 2H), 2,47 - 2,34 (м, 2H), 1,40 (д, J = 8,0 Гц, 9H); МС (ИЭР+): 446,10 и 448,00 (M+Na).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86e**)

Соединение **86e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из метил-5-бром-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**86c**) (2,3 г, 5,42 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 13,55 мл, 13,55 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, *трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86e**) (1 г, выход 46,6%) в виде светло-желтого масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,07 (дд, J = 1,8, 0,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,48 - 5,37 (м, 1H), 5,34 (т,

J = 5,9 Гц, 1H, D2O обменивающийся), 4,75 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,81 - 3,70 (м, 1H), 3,62 - 3,37 (м, 3H), 2,41 - 2,19 (м, 2H), 1,40 (д, J = 8,6 Гц, 9H); МС (ИЭР+): 418,00 и 420,10 (M+Na).

Стадия-4: Получение *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86f**)

5 Соединение **86f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из *трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86e**) (1 г, 2,52 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,477 г, 2,65 ммоль), PPh₃ (0,794 г, 3,03 ммоль) и раствор DCAD (1,112 г, 3,03 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, *трет*-бутил-3-
10 (5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86f**) (800 мг, выход 56,8%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 - 7,94 (м, 1H), 7,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 2H), 7,23 - 7,14 (м, 1H), 6,96 - 6,82 (м, 1H), 5,53 - 5,40 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,92 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,84 - 3,73 (м, 1H), 3,63 - 3,55 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,50 - 3,36 (м, 1H), 2,44 - 2,22 (м, 2H),
15 1,41 (д, J = 8,4 Гц, 9H), 0,96 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 458,10 и 460,10 (M+H⁺).

Стадия-5: Получение *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86g**)

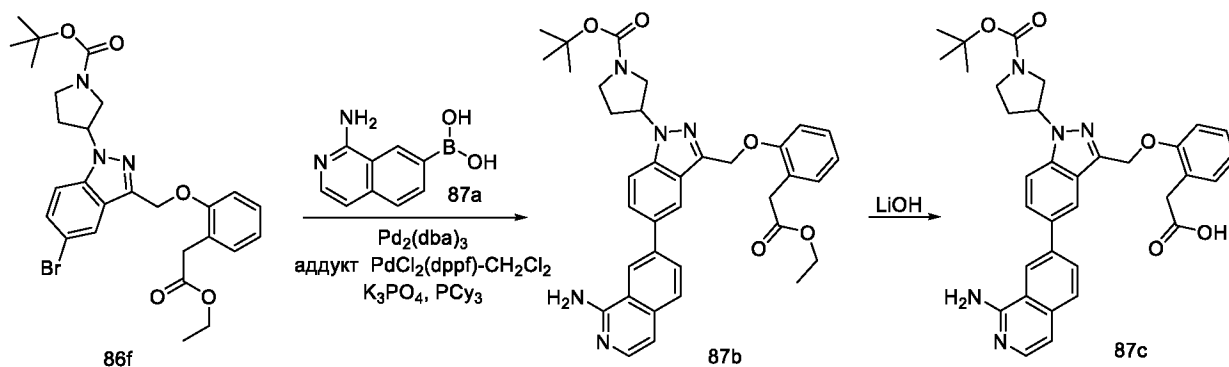
Соединение **86g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-
20 ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86f**) (400 мг, 0,716 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (202 мг, 1,074 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,433 мл, 2,87 ммоль), PCy₃ (40,2 мг, 0,143 ммоль), Pd₂(dba)₃ (65,6 мг, 0,072 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (58,5 мг, 0,072 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AM, *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-
25 ((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86g**) (250 мг, выход 56,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 622,30 (M+H⁺).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**86h**)

30 Соединение **86h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86g**) (250 мг, 0,402 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (101 мг, 2,413 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-
35 ил)-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**86h**) (100 мг, выход 41,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,22 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 – 7,79 (м, 4H), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,55 – 7,46 (м, 1H), 7,29 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,13 (м, 1H), 6,98 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,94 – 6,84 (м, 1H), 5,61 – 5,48 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,91 – 3,78 (м, 1H), 3,70 – 3,55 (м, 2H), 3,52 – 3,41 (м, 3H), 2,47 – 2,31 (м, 2H), 1,49 – 1,34 (м, 9H).; МС (ИЭР+): 594,30 (M+1); (ИЭР-): 592,20 (M-1).

Схема 87



10 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**87c**)

Стадия-1: Получение *tert*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**87b**)

Соединение **87b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из **tert**-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86f**) (400 мг, 0,716 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (202 мг, 1,074 ммоль; номер CAS 2018335-61-8), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,433 мл, 2,87 ммоль), PCy₃ (40,2 мг, 0,143 ммоль), Pd₂(dba)₃ (65,6 мг, 0,072 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (58,5 мг, 0,072 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, *tert*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**87b**) (250 мг, выход 56,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 622,30 (M+1).

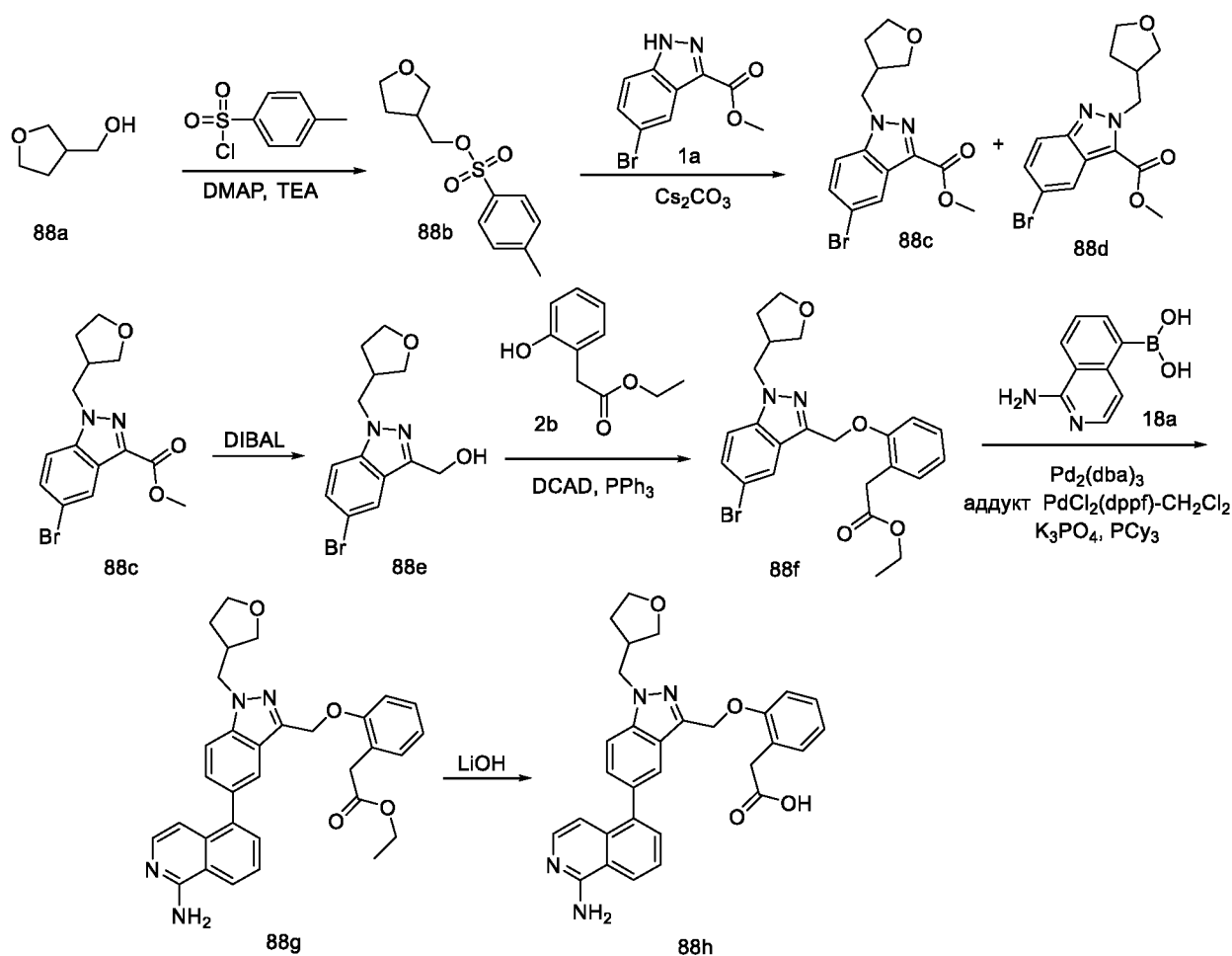
Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**87c**)

Соединение **87c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из *tert*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**87b**) (250 мг, 0,402 ммоль) в MeOH/ТГФ (6

мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (101 мг, 2,413 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**87с**) (80 мг, выход 33,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,23 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,98 – 8,91 (м, 1H), 8,47 – 8,36 (м, 1H), 8,35 – 8,29 (м, 1H), 8,09 – 7,99 (м, 2H), 7,95 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 3H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,96 – 6,86 (м, 1H), 5,62 – 5,50 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 3,91 – 3,80 (м, 1H), 3,70 – 3,57 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 2,45 – 2,29 (м, 2H), 1,42 (д, J = 8,2 Гц, 9H); МС (ИЭР+): 594,30 (M+1); (ИЭР-): 592,20 (M-1).

Схема 88



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**88h**)

15 Стадия-1: Получение (тетрагидрофуран-3-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (**88b**)

Соединение **88b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-86, из (тетрагидрофуран-3-ил)метанола (**88a**) (8 г, 78 ммоль; номер CAS: 15833-61-1) в безводном ДХМ (200 мл), используя DMAP (0,478 г, 3,92 ммоль), TEA (16,38 мл, 117 ммоль)

и *n*-толуолсульфонилхлорид (29,9 г, 157 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AL, (тетрагидрофуран-3-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (**88b**) (17 г, выход 85%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,87 - 7,75 (м, 2H), 7,57 - 7,42 (м, 2H), 5,17 - 5,03 (м, 1H), 3,81 - 3,61 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,16 - 2,00 (м, 1H), 1,95 - 1,81 (м, 1H); МС (ИЭР+): 257,10 (M+1); 279,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение метил-5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**88c**) и метил-5-бром-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**88d**)

Соединение **88d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (9,95 г, 39,0 ммоль) в ДМФА (100 мл), используя Cs₂CO₃ (25,4 г, 78 ммоль) и (тетрагидрофуран-3-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (**88b**) (10 г, 39,0 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-A, метил-5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилат (**88c**) (4,9 г, выход 37,0%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,98 - 7,87 (м, 1H), 7,65 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,86 - 3,74 (м, 1H), 3,70 - 3,55 (м, 2H), 3,55 - 3,41 (м, 1H), 2,88 - 2,77 (м, 1H), 1,95 - 1,79 (м, 1H), 1,71 - 1,54 (м, 1H); МС (ИЭР+): 339,00 и 341,00 (M+1); 361,00 и 363,00 (M+Na) и метил-5-бром-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**88d**) (2,5 г, выход 18,89%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,18 - 8,11 (м, 1H), 7,83 - 7,75 (м, 1H), 7,53 - 7,45 (м, 1H), 4,96 - 4,70 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,88 - 3,72 (м, 1H), 3,69 - 3,59 (м, 2H), 3,59 - 3,50 (м, 1H), 2,98 - 2,76 (м, 1H), 2,01 - 1,80 (м, 1H), 1,77 - 1,51 (м, 1H); МС (ИЭР+): 339,00 и 341,00 (M+1).

Стадия-3: Получение (5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**88e**)

Соединение **88e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из метил-5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**88c**) (5,0 г, 14,74 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 36,9 мл, 36,9 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, (5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**88e**) (2,2 г, выход 48,0%) в виде светло-желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,06 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,9, 0,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,32 (т, J = 5,9 Гц, 1H, D₂O обменивающийся), 4,75 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,37 - 4,28 (м, 2H), 3,85 - 3,72 (м, 1H), 3,69 - 3,55 (м, 2H), 3,55 - 3,40 (м, 1H), 2,87 - 2,66 (м, 1H), 1,94 - 1,78 (м, 1H), 1,70 - 1,53 (м, 1H); МС (ИЭР+): 311,00 и 313,05 (M+1); 333,00 и 335,00 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88f**)

Соединение **88f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**88e**) (1 г, 3,21 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,608 г, 3,37 ммоль), PPh₃ (1,011 г, 3,86 ммоль) и раствор DCAD (1,416 г, 3,86 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88f**) (1,1 г, выход 72,3%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,00 - 7,92 (м, 1H), 7,78 - 7,71 (м, 1H), 7,54 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,15 (м, 3H), 6,97 - 6,87 (м, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,47 - 4,36 (м, 2H), 3,91 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,84 - 3,73 (м, 1H), 3,68 - 3,56 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,52 - 3,43 (м, 1H), 2,86 - 2,68 (м, 1H), 1,95 - 1,79 (м, 1H), 1,72 - 1,47 (м, 1H), 0,95 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 473,10 и 475,10 (M+1); 495,05 и 497,10 (M+Na); (ИЭР-): 471,10 и 473,10 (M-1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88g**)

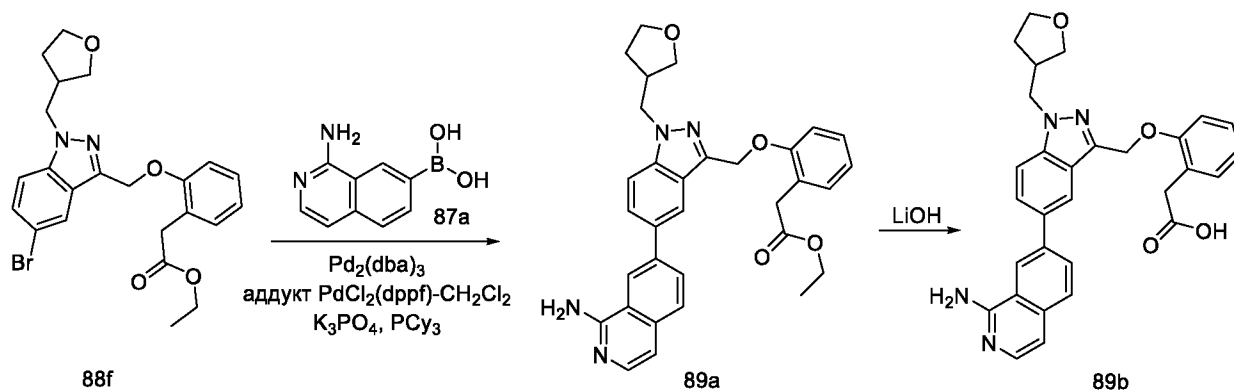
Соединение **88g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88f**) (400 мг, 0,845 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (238 мг, 1,268 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,690 мл, 3,38 ммоль), PCy₃ (47,4 мг, 0,169 ммоль), Pd₂(dba)₃ (77 мг, 0,085 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (69 мг, 0,085 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AM, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88g**) (220 мг, выход 48,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**88h**)

Соединение **88h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88g**) (220 мг, 0,410 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (103 мг, 2,46 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**88h**) (65 мг, выход 31,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,24 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,98 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D₂O

обменивающийся), 8,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 – 7,81 (м, 4H), 7,62 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,30 – 7,19 (м, 2H), 7,19 – 7,12 (м, 1H), 6,99 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,94 – 6,84 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,48 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 3,91 – 3,76 (м, 1H), 3,73 – 3,60 (м, 2H), 3,60 – 3,51 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,94 – 2,77 (м, 1H), 2,00 – 1,85 (м, 1H), 1,79 – 1,61 (м, 1H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-): 507,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₃₀H₂₈N₄O₄·1,25HCl·1,5H₂O: С, 62,00; Н, 5,59; Cl, 7,62; N, 9,64; найдено: С, 61,78; Н, 5,49; Cl, 7,75; N, 9,63.

Схема 89



10 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**89b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**89a**)

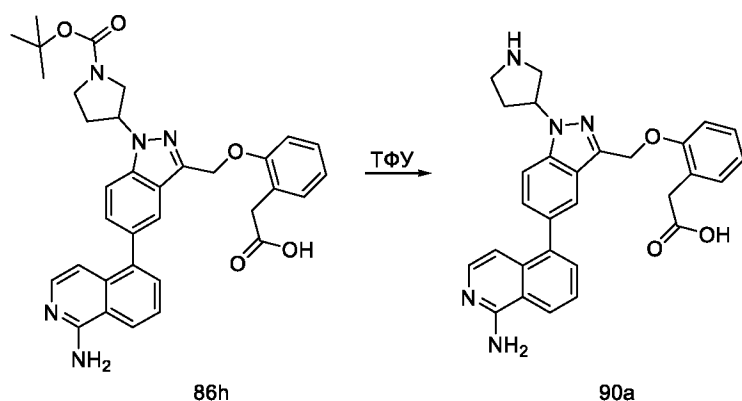
Соединение **89a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из
 15 этил-2-(2-((5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**88f**) (400 мг, 0,845 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (238 мг, 1,268 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,690 мл, 3,38 ммоль), PCy₃ (47,4 мг, 0,169 ммоль), Pd₂(dba)₃ (77 мг, 0,085 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (69 мг, 0,085 ммоль), с получением после обработки и
 20 очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**89a**) (220 мг, выход 48,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**89b**)

25 Соединение **89b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**89a**) (220 мг, 0,410 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (103 мг, 2,46 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и

очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-
 ((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**89b**)
 (120 мг, выход 57,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ
 13,37 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,24 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,24 (с, 2H, D₂O
 5 обменивающийся), 9,01 – 8,94 (м, 1H), 8,41 (дд, 1H), 8,36 – 8,25 (м, 1H), 8,10 – 7,97 (м, 2H),
 7,92 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,16 (м, 4H), 6,96 – 6,85 (м, 1H), 5,49
 (с, 2H), 4,47 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 3,87 – 3,76 (м, 1H), 3,71 – 3,59 (м, 2H), 3,57 – 3,48 (м, 3H),
 2,92 – 2,74 (м, 1H), 1,98 – 1,83 (м, 1H), 1,75 – 1,56 (м, 1H).; МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-
): 507,10 (M-1); анализ рассчитывали для C₃₀H₂₈N₄O₄·1,2HCl·H₂O: C, 63,18; H, 5,51; Cl, 7,46;
 10 N, 9,82; найдено: C, 63,49; H, 5,51; Cl, 7,13; N, 9,85.

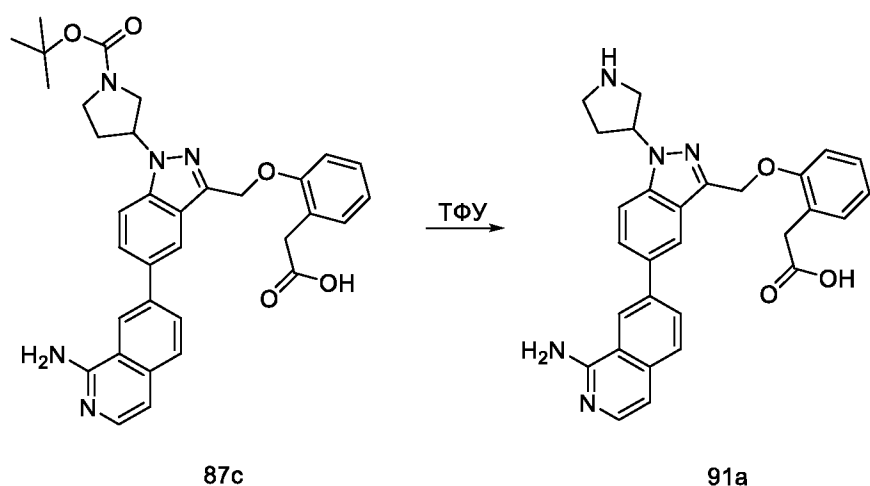
Схема 90



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-
 ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**90a**)

15 Соединение **90a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из
 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-
 индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**86h**) (55 мг, 0,093 ммоль) в ДХМ (6 мл),
 используя ТФУ (0,143 мл, 1,853 ммоль), с получением после обработки и очистки,
 используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-
 20 индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**90a**) (40 мг, выход 87%) в виде белого
 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,54 (с, 1H, D₂O обменивающийся),
 12,05 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,87 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,51 (с, 1H, D₂O
 обменивающийся), 9,27 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 – 7,90
 (м, 3H), 7,90 – 7,80 (м, 1H), 7,65 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,59 – 7,51 (м, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H),
 25 7,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 – 6,86 (м, 2H), 5,89 – 5,63 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,85 – 3,71 (м,
 1H), 3,71 – 3,59 (м, 1H), 3,49 (м, 4H), 2,48 – 2,22 (м, 2H).; МС (ИЭР+): 494,20 (M+1); (ИЭР-
): 492,20 (M-1).

Схема 91



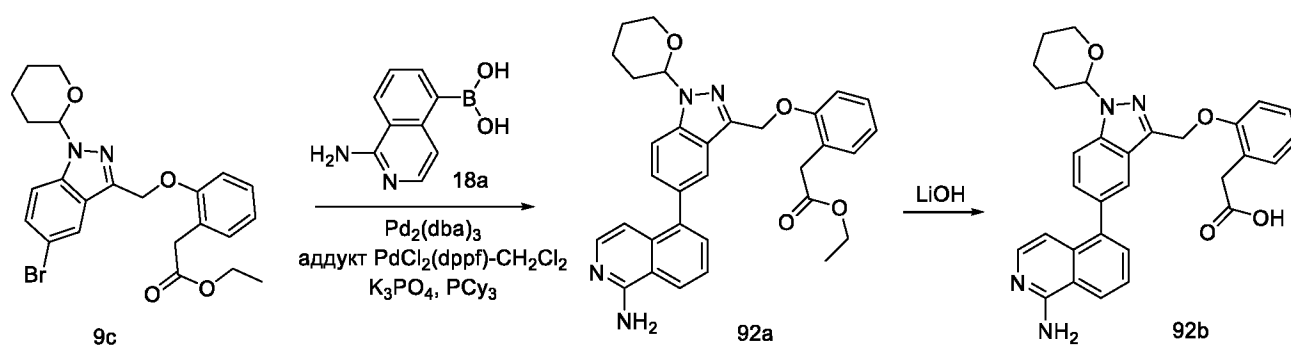
87c

91a

Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**91a**)

Соединение **91a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**87c**) (80 мг, 0,135 ммоль) в ДХМ (6 мл), используя ТФУ (0,208 мл, 2,7 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**91a**) (60 мг, 0,122 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,51 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,89 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,50 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,33 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,08 – 8,99 (м, 1H), 8,49 – 8,34 (м, 2H), 8,19 – 8,01 (м, 2H), 8,01 – 7,93 (м, 1H), 7,70 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,13 (м, 4H), 6,98 – 6,86 (м, 1H), 5,79 – 5,66 (м, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,88 – 3,70 (м, 1H), 3,70 – 3,59 (м, 1H), 3,59 – 3,35 (м, 5H), 2,48 – 2,18 (м, 2H); МС (ИЭР+): 494,20 (M+1); (ИЭР-): 492,10 (M-1).

Схема 92



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**92b**)

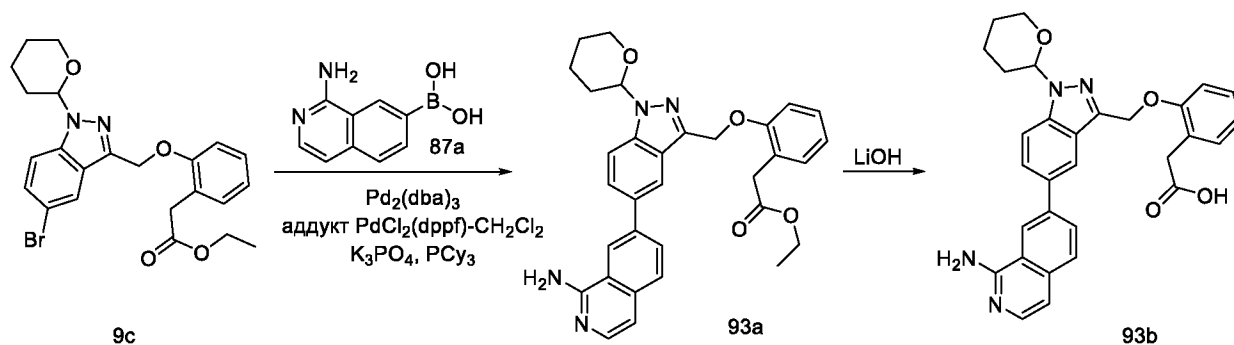
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**92a**)

Соединение **92a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**) (600 мг, 1,268 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-5-илбороновую кислоту (**18a**) (357 мг, 1,901 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 2,54 мл, 5,07 ммоль), PCu_3 (71,1 мг, 0,254 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (116 мг, 0,127 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (104 мг, 0,127 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**92a**) (650 мг, выход 96%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

10 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**92b**)

Соединение **92b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**92a**) (650 мг, 1,211 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (305 мг, 7,27 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**92b**) (160 мг, выход 26,0%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,01 – 7,81 (м, 4H), 7,61 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 7,18 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,95 – 6,82 (м, 1H), 6,03 – 5,88 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,98 – 3,86 (м, 1H), 3,85 – 3,72 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,48 – 2,37 (м, 1H), 2,14 – 1,98 (м, 2H), 1,89 – 1,70 (м, 1H), 1,68 – 1,54 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-): 507,20 (M-1); анализ рассчитывали для $C_{30}H_{28}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 1,25H_2O$: С, 63,49; Н, 5,59; Cl, 6,25; N, 9,87; найдено: С, 63,57; Н, 5,49; Cl, 6,30; N, 9,71.

Схема 93



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**93b**)

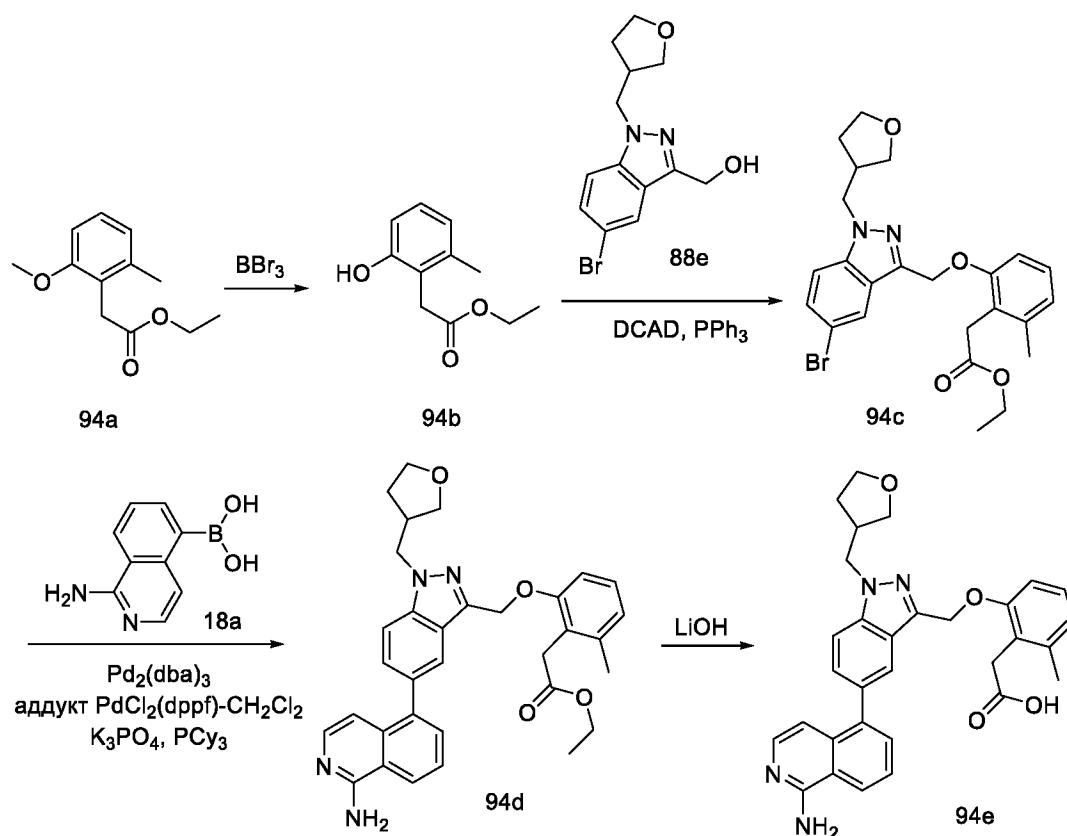
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**93a**)

Соединение **93a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9c**) (600 мг, 1,268 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), добавляли 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (357 мг, 1,901 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 2,54 мл, 5,07 ммоль), PCu_3 (71,1 мг, 0,254 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (116 мг, 0,127 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (104 мг, 0,127 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**93a**) (650 мг, выход 96%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**93b**)

Соединение **93b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**93a**) (650 мг, 1,211 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (305 мг, 7,27 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**93b**) (200 мг, выход 32,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,18 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,37 – 8,23 (м, 1H), 8,10 – 7,98 (м, 2H), 7,94 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,25 (м, 3H), 7,21 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,99 – 6,85 (м, 1H), 6,02 – 5,87 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 3,98 – 3,86 (м, 1H), 3,86 – 3,72 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,47 – 2,35 (м, 1H), 2,14 – 1,97 (м, 2H), 1,89 – 1,70 (м, 1H), 1,70 – 1,52 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-): 507,10 (M-1); анализ рассчитывали для C₃₀H₂₈N₄O₄.HCl.1,25H₂O: C, 63,49; H, 5,59; Cl, 6,25; N, 9,87; найдено: C, 63,63; H, 5,55; Cl, 6,46; N, 9,87.

Схема 94



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**94e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетата (**94b**)

- 5 К перемешиваемому раствору этил-2-(2-метокси-6-метилфенил)ацетата (**94a**) (8,0 г, 38,41 ммоль; номер CAS 1261453-08-0) в ДХМ (160 мл) добавляли по каплям при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ BBr_3 (38,49 г, 153,64 ммоль) и перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили медленным добавлением этанола (100 мл) при от $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (2 X 100 мл).
- 10 Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом-АН с получением этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетата (**94b**) (2,5 г, выход 34%) в виде жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,36 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,94 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,63 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 4,05 (дк, $J = 7,0$, 1,3 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,17 (тд, $J = 7,1$, 1,3 Гц, 3H).

- 15 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**94c**)

Соединение **94c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**88e**) (1 г, 3,21

ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (0,655 г, 3,37 ммоль), PPh₃ (1,011 г, 3,86 ммоль) и раствор DCAD (1,416 г, 3,86 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетат (**94c**) (1,1 г, выход 70,2%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,95 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,19 - 7,03 (м, 2H), 6,81 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,46 - 4,37 (м, 2H), 3,95 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,85 - 3,73 (м, 1H), 3,68 - 3,55 (м, 4H), 3,51 - 3,42 (м, 1H), 2,86 - 2,67 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,93 - 1,77 (м, 1H), 1,70 - 1,52 (м, 1H), 1,00 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 487,10 и 489,10 (M+1).

10 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**94d**)

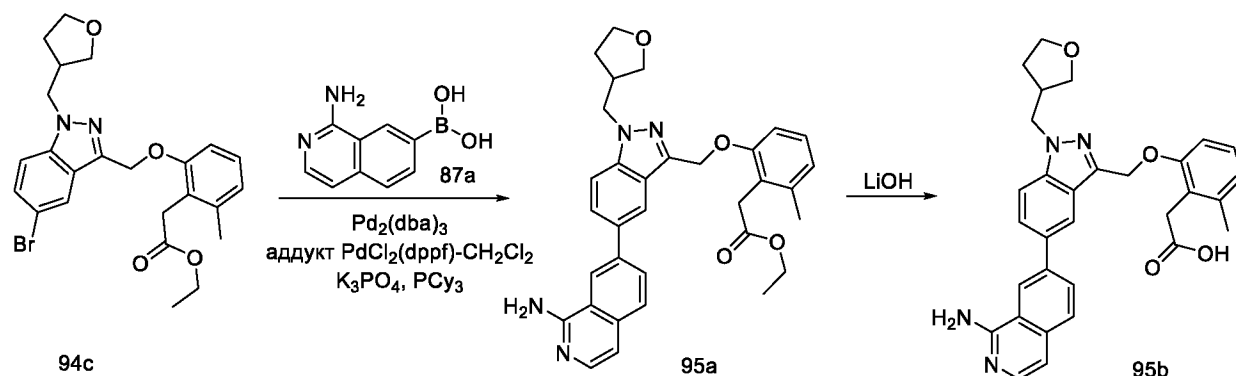
Соединение **94d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**94c**) (550 мг, 1,128 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-5-илбороновую кислоту (**18a**) (318 мг, 1,693 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 2,257 мл, 4,51 ммоль), PCu₃ (63,3 мг, 0,226 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,113 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (92 мг, 0,113 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AM, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетат (**94d**) (330 мг, выход 53,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 551,30 (M+1).

20 Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**94e**)

Соединение **94e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**94d**) (330 мг, 0,599 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (151 мг, 3,60 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**94e**) (150 мг, выход 47,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,20 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,98 - 7,80 (м, 4H), 7,63 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,16 - 7,04 (м, 2H), 6,97 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,82 - 6,70 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,47 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 3,90 - 3,75 (м, 1H), 3,71 - 3,59 (м, 2H), 3,59 - 3,48 (м, 3H), 2,93 - 2,76 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,98 - 1,85 (м, 1H), 1,76 - 1,60 (м, 1H).; МС (ИЭР+):

523,30 (M+1); (ИЭР-): 521,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₃₁H₃₀N₄O₄.HCl.H₂O: C, 64,52; H, 5,76; Cl, 6,14; N, 9,71; найдено: C, 64,51; H, 5,69; Cl, 6,31; N, 9,64.

Схема 95



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**95b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**95a**)

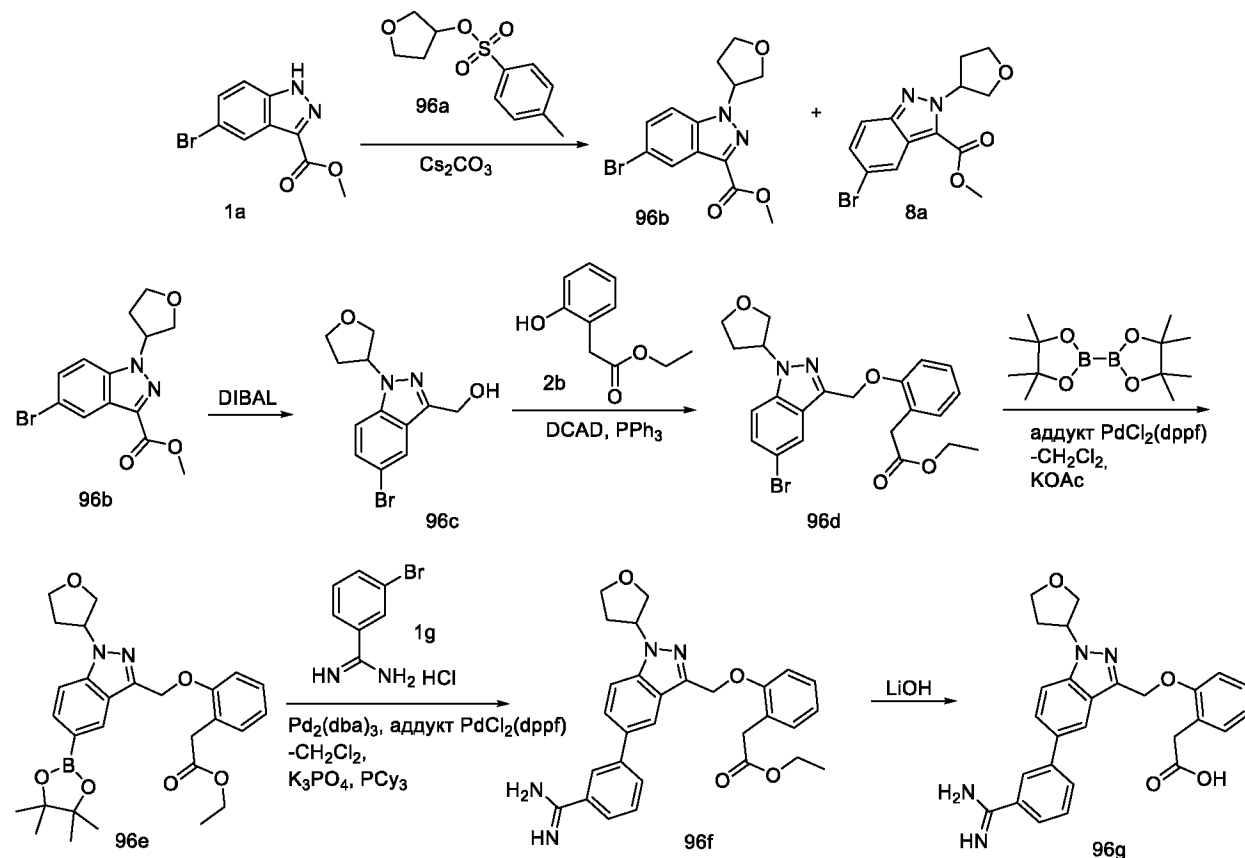
Соединение **95a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из
 10 этил-2-(2-((5-бром-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**94c**) (550 мг, 1,128 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (318 мг, 1,693 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 2,257 мл, 4,51 ммоль), PCy₃ (63,3 мг, 0,226 ммоль), Pd₂(dba)₃ (103 мг, 0,113 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (92 мг, 0,113 ммоль), с получением после обработки и очистки,
 15 используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**95a**) (330 мг, выход 53,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 551,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**95b**)

20 Соединение **95b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**95a**) (330 мг, 0,599 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (151 мг, 3,60 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной
 25 кислоты (**95b**) (150 мг, выход 47,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,99 – 8,92 (м, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,34 – 8,26 (м, 1H), 8,11 – 7,98 (м, 2H), 7,98 – 7,89 (м, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,17 – 7,09

(м, 2H), 6,85 – 6,74 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,48 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 3,87 – 3,74 (м, 1H), 3,70 – 3,60 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,56 – 3,49 (м, 1H), 2,91 – 2,69 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,00 – 1,81 (м, 1H), 1,74 – 1,57 (м, 1H); МС (ИЭР+): 523,20 (M+1); (ИЭР-): 521,10 (M-1); анализ рассчитывали для C₃₁H₃₀N₄O₄·HCl·1,25H₂O: С, 64,02; Н, 5,81; Cl, 6,10; N, 9,63; найдено: С, 63,97; Н, 5,73; Cl, 5,87; N, 9,65.

Схема 96



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**96g**)

10 Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**96b**) и метил-5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**8a**)

Соединения **96b** и **8a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (6,51 г, 25,5 ммоль) в ДМФА (60 мл), используя Cs₂CO₃ (16,63 г, 51,0 ммоль) и тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (**96a**) (6,8 г, 28,1 ммоль, номер CAS 13694-84-3), с получением после обработки и очистки, используя метод-АО, метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**96b**) (3,7 г, выход 44,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,70 - 5,57 (м, 1H), 4,18 - 3,95 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,91 - 3,81 (м, 1H), 2,49 - 2,43 (м, 1H), 2,40 - 2,26 (м, 1H);

20 МС (ИЭР+): 325,00 и 327,00 (M+1); 347,00 и 349,00 (M+Na) и метил-5-бром-2-

(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**8a**) (0,82 г, выход 9,88%) в виде белого твердого вещества.

Стадия-2: Получение (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**96c**)

Соединение **96c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**96b**) (3,7 г, 11,38 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 28,4 мл, 28,4 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**96c**) (3,2 г, выход 95%) в виде светло-желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,07 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,51 - 5,39 (м, 1H), 5,35 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,14 - 3,97 (м, 2H), 3,92 - 3,79 (м, 2H), 2,48 - 2,33 (м, 1H), 2,33 - 2,19 (м, 1H); МС (ИЭР+): 297,00 и 299,00 (M+1); 319,00 и 321,00 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96d**)

Соединение **96d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (1,6 г, 5,38 ммоль) (**96c**) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,019 г, 5,65 ммоль) PPh₃ (1,695 г, 6,46 ммоль) и раствор DCAD (2,373 г, 6,46 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96d**) (2 г, выход 81%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,96 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,42 (м, 1H), 7,41 - 7,36 (м, 1H), 7,23 - 7,17 (м, 1H), 6,97 - 6,87 (м, 1H), 5,59 - 5,43 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,12 - 3,99 (м, 2H), 3,95 - 3,81 (м, 4H), 3,53 (с, 2H), 2,47 - 2,37 (м, 1H), 2,37 - 2,20 (м, 1H), 0,94 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 459,00 и 461,00 (M+1); 481,00 и 483,00 (M+Na); (ИЭР-): 457,00 и 459,00 (M-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((1-(тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96e**)

Соединение **96e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96d**) (1,1 г, 2,395 ммоль) в безводном диоксане (30 мл), используя BISPIN (1,216 г, 4,79 ммоль), KOAc (0,588 г, 5,99 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,117 г, 0,144 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AA, этил-2-(2-((1-(тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96e**) (1,1 г, выход 91%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 507,25 (M+1).

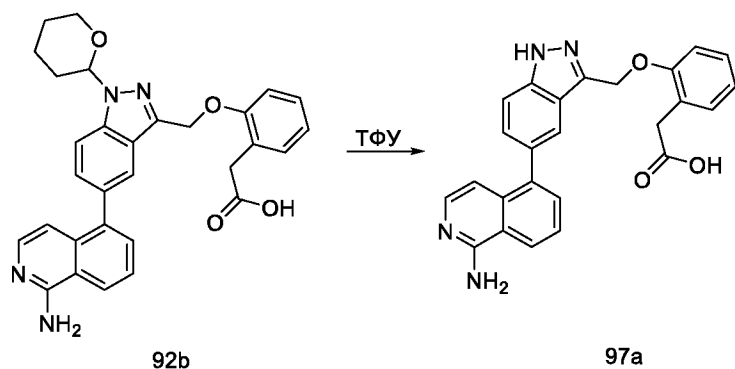
Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96f**)

Соединение **96f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-(тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96e**) (300 мг, 0,592 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 3-бромбензиламида гидрохлорид (**1g**) (279 мг, 1,185 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 1,185 мл, 2,370 ммоль), PCu_3 (33,2 мг, 0,118 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (48,4 мг, 0,059 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (54,2 мг, 0,059 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-А1, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**96f**) (160 мг, выход 54,2%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 499,25 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**96g**)

Соединение **96g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96f**) (160 мг, 0,321 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (81 мг, 1,925 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**96g**) (30 мг, выход 19,87%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,45 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,24 – 8,13 (м, 2H), 8,10 (дт, 1H), 7,96 – 7,86 (м, 2H), 7,85 – 7,75 (м, 1H), 7,70 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,99 – 6,86 (м, 1H), 5,62 – 5,50 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,20 – 4,04 (м, 2H), 4,01 – 3,85 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,49 – 2,26 (м, 2H).; МС (ИЭР+): 471,20 (M+1); (ИЭР-): 469,10 (M-1).

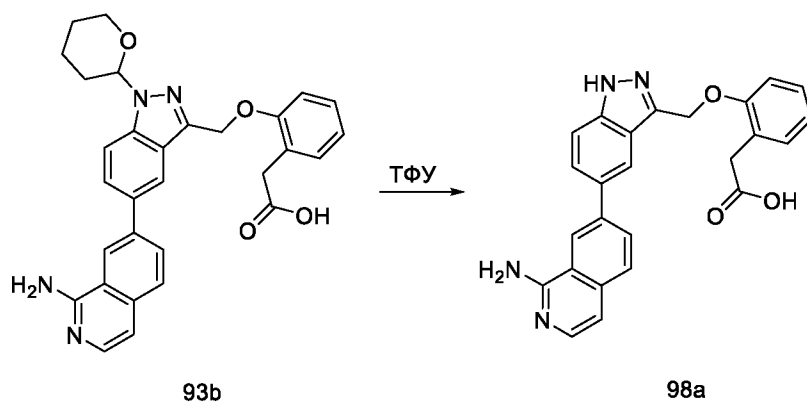
Схема 97



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**97a**)

Соединение **97a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**92b**) (120 мг, 0,236 ммоль) в ДХМ (6 мл), используя ТФУ (0,364 мл, 4,72 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**97a**) (50 мг, выход 49,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,33 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 13,24 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,91 (м, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 2H), 7,74 – 7,67 (м, 1H), 7,62 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,13 (м, 1H), 6,99 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 – 6,84 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,48 (с, 2H); МС (ИЭР+): 425,20 (M+1).

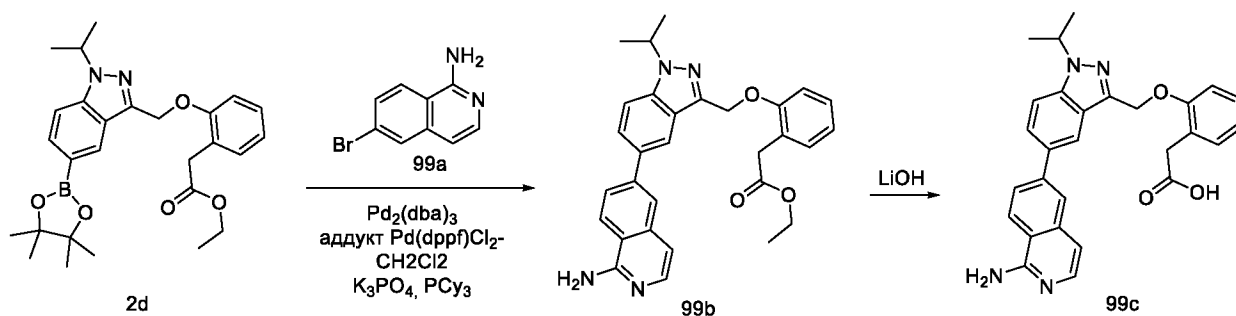
Схема 98



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**98a**)

Соединение **98a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**93b**) (120 мг, 0,236 ммоль) в ДХМ (6 мл), используя ТФУ (0,364 мл, 4,72 ммоль) с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**98a**) (45 мг, выход 44,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,47 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 13,33 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,03 – 8,89 (м, 1H), 8,40 (дд, 1H), 8,36 – 8,24 (м, 1H), 8,04 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,89 (м, 1H), 7,77 – 7,61 (м, 2H), 7,34 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,14 (м, 1H), 6,97 – 6,84 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,53 (с, 2H); МС (ИЭР+): 425,10 (M+1); Анализ рассчитывали для C₂₅H₂₀N₄O₃·HCl·1,75H₂O: С, 60,98; Н, 5,01; Cl, 7,20; N, 11,38; найдено: С, 61,10; Н, 5,00; Cl, 7,38; N, 11,16.

Схема 99



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**99c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**99b**)

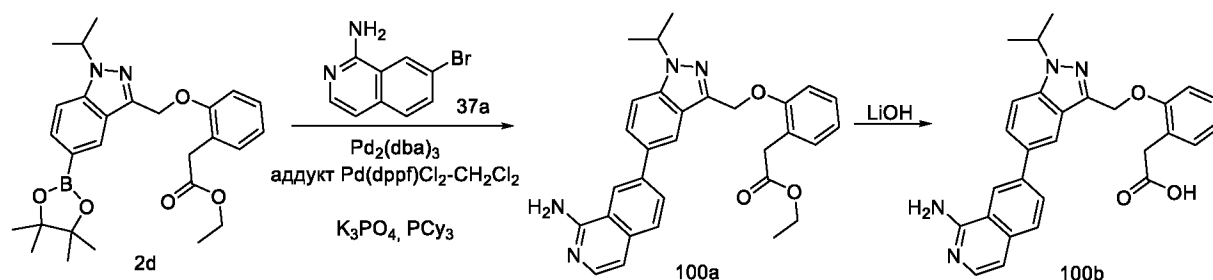
Соединение **99b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-бромизохинолин-1-амин (**99a**) (187 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 215453-26-2), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**99b**) (150 мг, выход 72,5%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,28 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 2,5$ Гц, 2H), 7,80 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J = 8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,15 - 4,95 (м, 1H), 4,11 (к, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,72 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 495,25 (M+1); (ИЭР-): 493,25 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**99c**)

Соединение **99c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**99b**) (150 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (76 мг, 1,820 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**99c**) (60 мг, выход 42,4%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,29 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,67 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,37 - 8,28 (м, 2H), 8,20 (дд, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 8,00 - 7,85 (м, 2H), 7,71 (д, $J = 7,0$ Гц,

1H), 7,35 – 7,16 (м, 4H), 6,93 (ддд, J = 8,0, 6,0, 2,5 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,17 - 4,94 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 1,53 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,20 (M-1).

Схема 100



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**100b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**100a**)

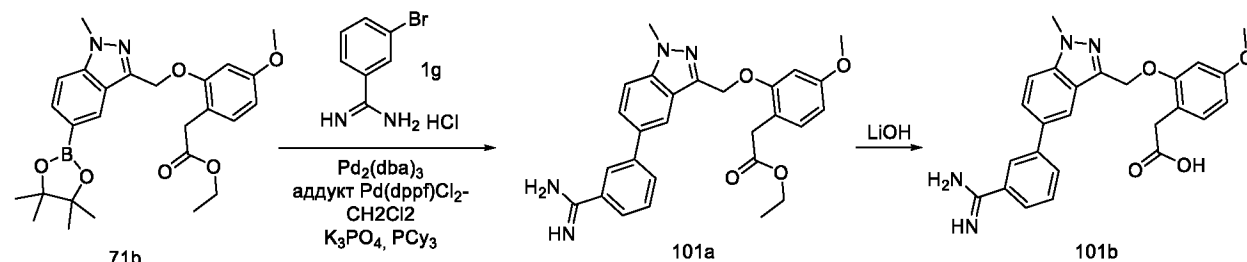
Соединение **100a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,
 10 из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (187 мг, 0,836 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки,
 15 используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**100a**) (150 мг, выход 72,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,05 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**100b**)

20 Соединение **100b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из
 этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**100a**) (150 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (76 мг, 1,820 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**100b**) (35 мг, выход 24,74%) в виде белого
 25 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,45 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,24 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,98 (с, 1H), 8,41 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 – 7,96 (м, 2H), 7,91 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,16 (м, 4H), 7,00 – 6,85 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,18 - 4,96 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,53 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+):

467,20 (M+1); (ИЭР-): 465,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₈H₂₆N₄O₃.HCl.1,75H₂O: C, 62,92; H, 5,75; N, 10,48; найдено: C, 62,83; H, 5,54; N, 10,52.

Схема 101



5 Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**101b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**101a**)

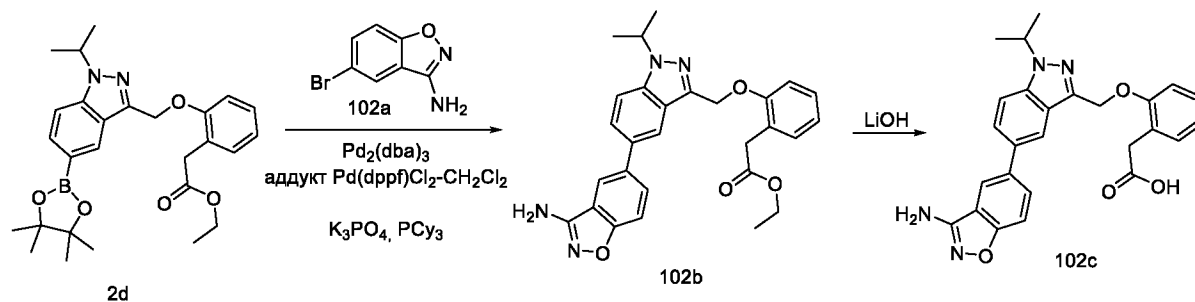
Соединение **101a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,
10 из этил-2-(4-метокси-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**71b**) (500 мг, 1,041 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бромбензидамида гидрохлорид (**1g**) (490 мг, 2,082 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 2,082 мл, 4,16 ммоль), PCy₃ (58,4 мг, 0,208 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,085 г, 0,104 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (95 мг, 0,104 ммоль), с получением после
15 обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**101a**) (160 мг, выход 32,5%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,97 (д, *J* = 101,9 Гц, 3H), 8,12 (д, *J* = 4,3 Гц, 2H), 8,01 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,83 - 7,71 (м, 2H), 7,64 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,49 (дд, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H),
20 4,09 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,66 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,43 (с, 2H), 0,79 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 473,20 (M+1); (ИЭР-): 507,10 (M+Cl).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**101b**)

Соединение **101b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1,
25 из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**101a**) (160 мг, 0,339 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл), используя раствор LiOH·H₂O (85 мг, 2,032 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**101b**) (50 мг, выход 33,2%) в виде белого
30 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,98 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,43 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,21 (с, 1H), 8,15 (с,

1H), 8,10 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J = 8,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,85 – 7,74 (м, 2H), 7,70 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J = 8,3$, 2,3 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,42 (с, 2H); МС (ИЭР+): 445,20 (M+1); (ИЭР-): 443,15 (M-1); Анализ рассчитывали для $C_{25}H_{24}N_4O_4 \cdot 1,2HCl \cdot 1,5H_2O$: С, 58,28; Н, 5,52; Cl, 8,26; N, 10,87; найдено: С, 58,49; Н, 5,52; Cl, 7,98; N, 10,75.

Схема 102



Получение 2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**102c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**102b**)

Соединение **102b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, соотношение: 1:1), используя 5-бромбензо[d]изоксазол-3-амин (**102a**) (178 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 455280-00-9), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата

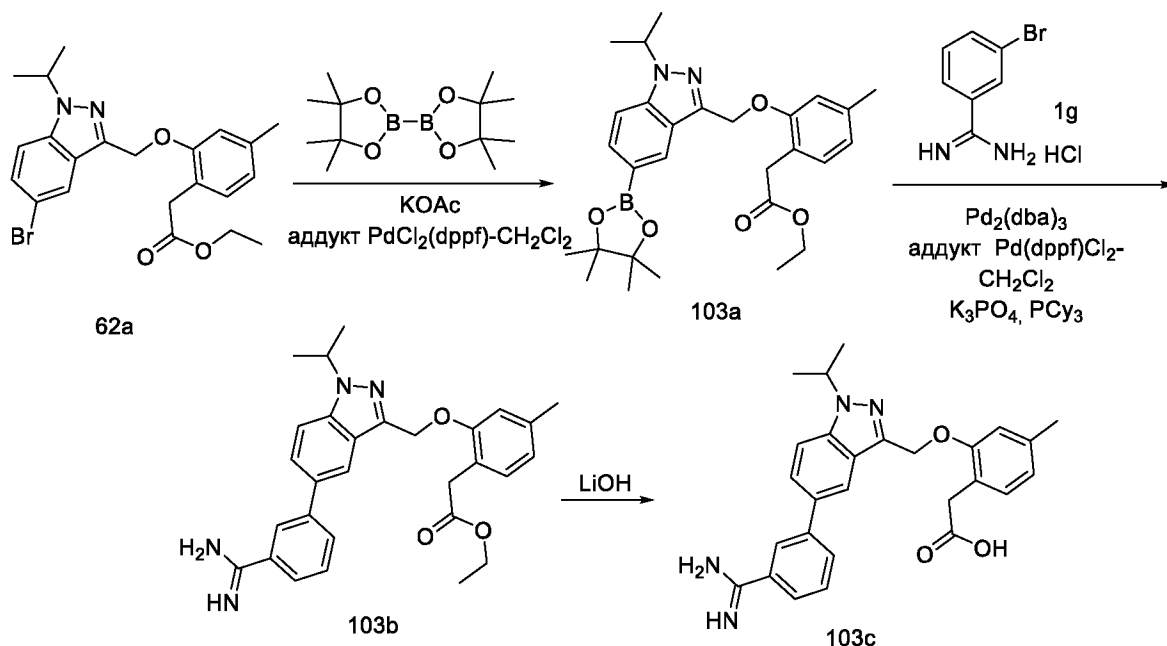
20 (**102b**) (50 мг, выход 24,68%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,91 - 7,80 (м, 2H), 7,72 (дд, $J = 8,8$, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (м, 2H), 7,22 - 7,16 (м, 1H), 6,96 - 6,88 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,04 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,60 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,73 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); 507,10 (M+Na); (ИЭР-): 483,10 (M-1).

25 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**102c**)

Соединение **102c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-2, из этил-2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**102b**) (80 мг, 0,165 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (41,6 мг, 0,991 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50 °C в течение 1 ч.

Это дало после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**102c**) (55 мг, выход 73,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 2H), 7,72 (дд, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,96 – 6,85 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,10 – 4,97 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); (ИЭР-): 455,15 (M-1).

Схема 103



10 Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидаилфенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**103c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**103a**)

Соединение **103a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**62a**) (600 мг, 1,347 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (684 мг, 2,69 ммоль), KOAc (331 мг, 3,37 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (66,0 мг, 0,081 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AA, этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-

20 метилфенил)ацетата (**103a**) (560 мг, выход 84%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,04 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,00 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,87 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,45 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,48 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,29 (с, 12H), 0,90 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 493,30 (M+1); 515,30 (M+Na).

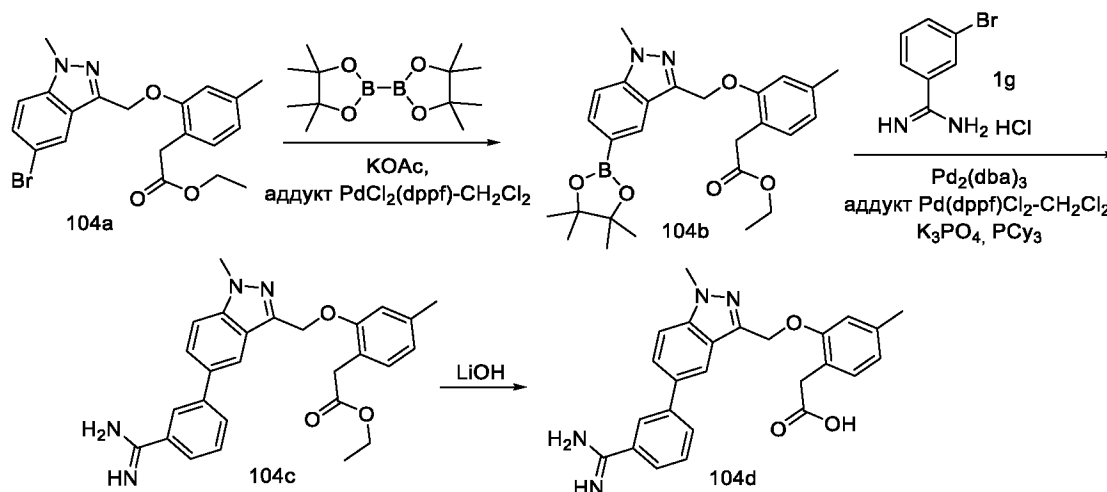
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**103b**)

Соединение **103b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**103a**) (560 мг, 1,137 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, соотношение: 1:1), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (536 мг, 2,275 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 2,275 мл, 4,55 ммоль), PCu_3 (63,8 мг, 0,227 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,093 г, 0,114 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (104 мг, 0,114 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**103b**) (170 мг, выход 30,8%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (м, 2H), 8,12 (с, 2H), 8,07 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,70 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,04 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,55 - 6,40 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,06 (п, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,66 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,52 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H), 0,78 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**103c**)

Соединение **103c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-2, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**103b**) (170 мг, 0,351 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (88 мг, 2,105 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**103c**) (55 мг, выход 34,3%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,43 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,20 - 8,03 (м, 3H), 7,87 (с, 2H), 7,81 - 7,62 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,23 - 4,83 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,52 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,25 (M+1); МС (ИЭР-): 455,15 (M-1); анализ рассчитывали для $C_{27}H_{28}N_4O_3 \cdot 1,2HCl \cdot H_2O$: С, 62,57; Н, 6,07; Cl, 8,21; N, 10,81; найдено: С, 62,61; Н, 5,96; Cl, 7,80; N, 10,82.

30 Схема 104



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**104d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(4-метил-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**104b**)

Соединение **104b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**104a**) (400 мг, 0,959 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (487 мг, 1,917 ммоль), KOAc (235 мг, 2,396 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (47,0 мг, 0,058 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-С, этил-2-(4-метил-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**104b**) (400 мг, выход 90%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,71 - 7,60 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,06 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,84 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,30 (с, 12H), 0,88 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 465,30 (M+1); (ИЭР-): 463,15 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**104c**)

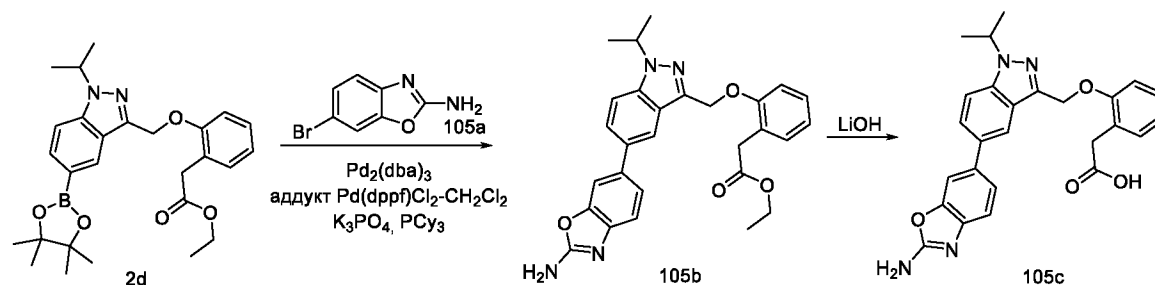
Получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(4-метил-2-((1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**104b**) (400 мг, 0,861 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, соотношение: 1:1), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (406 мг, 0,086 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 1,723 мл, 3,45 ммоль), PCy₃ (48,3 мг, 0,172 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,0703 г, 0,114 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (79 мг, 0,086 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**104c**) (130 мг, выход 33,1%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,17 (с, 3H), 8,14 (д, *J* = 5,5 Гц, 2H), 8,06 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,84 - 7,72 (м,

2H), 7,68 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,60 - 7,32 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,65 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 0,78 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**104d**)

Соединение **104d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-2, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**104c**) (130 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (71,7 мг, 1,709 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**104d**) (55 мг, выход 45,1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,42 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,20 (с, 1H), 8,16 – 8,06 (м, 2H), 7,90 (дд, $J = 8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,70 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,06 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 2,31 (с, 3H); МС (ИЭР+): 429,20 (M+1); (ИЭР-): 427,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₅H₂₄N₄O₃·1.1HCl·2H₂O: C, 59,50; H, 5,81; Cl, 7,73; N, 11,10; найдено: C, 59,49; H, 5,47; Cl, 7,96; N, 11,22.

Схема 105



Получение 2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**105c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**105b**)

Соединение **105b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-бромбензо[d]оксазол-2-амин (**105a**) (178 мг, 0,836 ммоль; номер CAS 52112-66-0), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль), с получением после

обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**105b**) (140 мг, выход 69,1%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,70 (м, 2H), 7,68 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 7,28 (дт, J = 6,0, 3,2 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,97 - 6,89 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,01 (г, J = 6,6 Гц, 1H), 3,67 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,51 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,77 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); (ИЭР-): 483,20 (M-1).

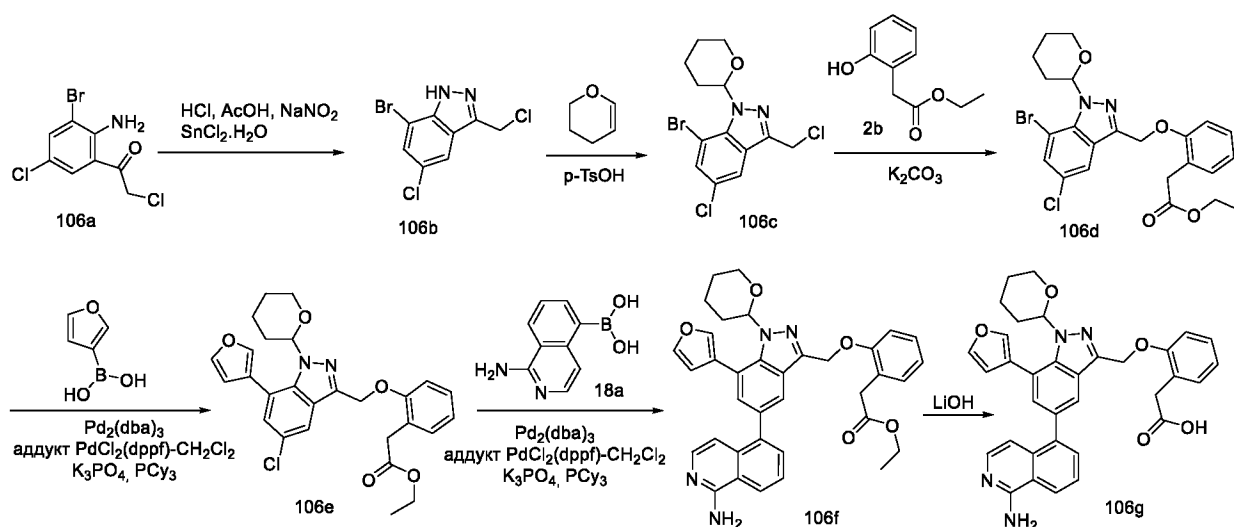
Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**105c**)

10 Соединение **105c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-2, из этил-2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**105b**) (140 мг, 0,289 ммоль) в ТГФ/МеОН (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (72,7 мг, 1,734 ммоль) в воде (1 мл) и нагревая при 50 °С в течение 1 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной

15 кислоты (**105c**) (70 мг, выход 53,1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,04 (с, 1H), 7,89 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,85 - 7,69 (м, 2H), 7,61 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,24 (м, 2H), 7,24 - 7,15 (м, 1H), 6,97 - 6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,03 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 1,51 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 457,20 (M+1); МС (ИЭР-): 455,10 (M-1).

20

Схема 106



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(фуран-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**106g**)

25 Стадия-1: Получение 7-бром-5-хлор-3-(хлорметил)-1H-индазола (**106b**)

К перемешиваемой суспензии 1-(2-амино-3-бром-5-хлорфенил)-2-хлорэтан-1-она (**106a**) (20 г, 70,68 ммоль; номер CAS 1072925-14-4) в конц. HCl (300 мл) и уксусной кислоте (300 мл) добавляли раствор нитрита натрия (17,06 г, 247,39 ммоль) в воде (80 мл) при 0 °С и перемешивали в течение 20 минут. К этому добавляли раствор SnCl₂·2H₂O (79,74 г, 353,42 ммоль) в конц. HCl (80 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. К этой смеси добавляли ледяную воду (1000 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Осадок фильтровали, промывали водой, сушили и фильтровали с получением 7-бром-5-хлор-3-(хлорметил)-1H-индазола (**106b**) (12,24 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,83 (с, 1H), 8,02 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,76 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H).

Стадия-2: Получение 7-бром-5-хлор-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (**106c**)

Соединение **106c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-9, из 7-бром-5-хлор-3-(хлорметил)-1H-индазола (**106b**) (5 г, 17,86 ммоль) в ДХМ (40 мл) и ТГФ (40 мл), используя *n*-толуолсульфоновую кислоту (0,461 г, 2,68 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пиран (2,444 мл, 26,8 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, 7-бром-5-хлор-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (**106c**) (3,85 г, выход 59,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,07 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,33 (дд, *J* = 10,0, 2,2 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,95 - 3,84 (м, 1H), 3,80 - 3,66 (м, 1H), 2,47 - 2,35 (м, 1H), 2,13 - 1,97 (м, 2H), 1,83 - 1,61 (м, 1H), 1,61 - 1,48 (м, 2H); МС (ИЭР+): 384,90 и 386,90 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106d**)

К раствору 7-бром-5-хлор-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (**106c**) (3,85 г, 10,58 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли K₂CO₃ (4,38 г, 31,7 ммоль) и этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (3,81 г, 21,15 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли Ar, нагревали при 70 °С в течение 15 ч. Смесь выливали в EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали, а остаток очищали, используя метод-А, с получением этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106d**) (2,1 г, выход 39,1%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,34 - 7,15 (м, 3H), 6,98 - 6,89 (м, 1H), 6,39 - 6,30 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,95 - 3,82 (м, 3H), 3,82 - 3,66 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,47 - 2,38 (м, 1H), 2,13 - 1,97 (м, 2H), 1,83 - 1,63 (м, 1H), 1,63 - 1,43 (м, 2H), 0,95 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 529,10 и 531,10 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(фуран-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106e**)

Соединение **106e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-

5 ил)метокси)фенил)ацетата (**106d**) (300 мг, 0,591 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя фуран-3-илбороновую кислоту (99 мг, 0,886 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 1,182 мл, 2,363 ммоль), PCu_3 (33,1 мг, 0,118 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (48,2 мг, 0,059 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (54,1 мг, 0,059 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AP, этил-2-(2-((5-хлор-7-(фуран-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106e**) (270 мг, выход 92%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 517,10 (М+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(фуран-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106f**)

Соединение **106f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,

15 из этил-2-(2-((5-хлор-7-(фуран-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106e**) (270 мг, 0,545 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (154 мг, 0,818 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 1,091 мл, 2,182 ммоль), PCu_3 (30,6 мг, 0,109 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (44,5 мг, 0,055 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (50,0 мг, 0,055 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AM, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(фуран-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106f**) (140 мг, выход 42,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 603,30 (М+1).

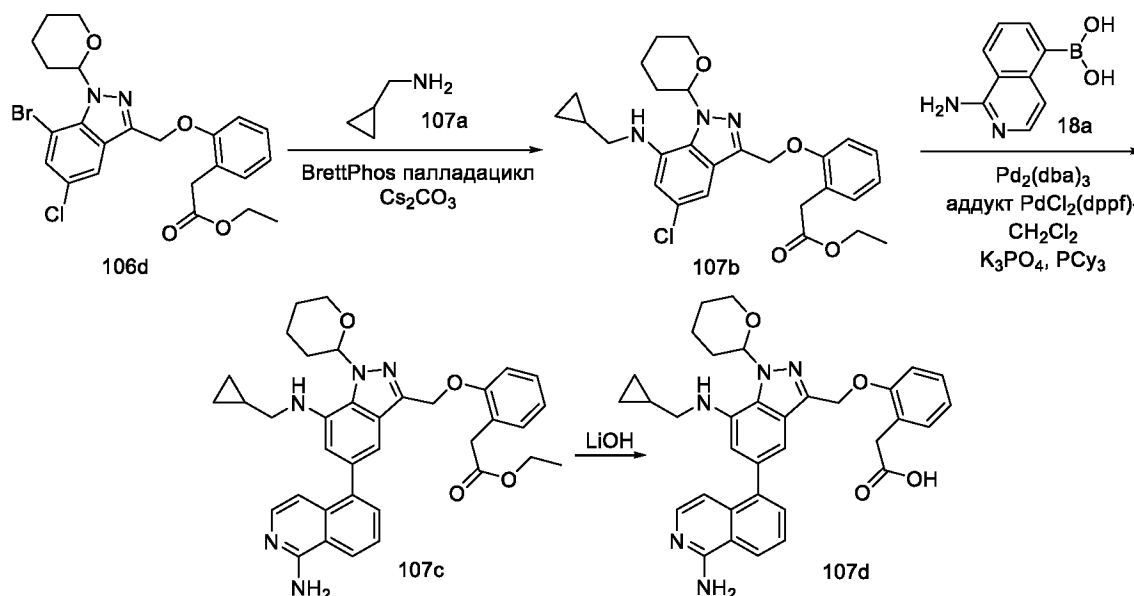
Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(фуран-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**106g**)

Соединение **106g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,

из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(фуран-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106f**) (140 мг, 0,232 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (58,5 мг, 1,394 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(фуран-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**106g**) (45 мг, выход 33,7%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,41 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,22 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08 – 7,97 (м, 2H), 7,97 – 7,89 (м, 2H), 7,89 – 7,80 (м, 1H), 7,63 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,96 – 6,84 (м, 2H), 5,53 – 5,48 (м, 1H), 5,48 –

5,44 (м, 2H), 3,89 – 3,77 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 3,15 – 3,01 (м, 1H), 2,48 – 2,38 (м, 1H), 2,03 – 1,86 (м, 2H), 1,57 – 1,32 (м, 3H).; МС (ИЭР+): 575,30 (M+1); (ИЭР-): 573,20 (M-1).

Схема 107



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-((циклопропилметил)амино)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**107d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-(циклопропилметиламино)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**107b**)

К дегазированному раствору этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106d**) (300 мг, 0,591 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли циклопропилметанамин (**107a**) (0,101 мл, 1,182 ммоль), BrettPhos палладацикл (23,57 мг, 0,030 ммоль) и Cs₂CO₃ (577 мг, 1,772 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли Ag и нагревали в микроволновом реакторе при 90 °C в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали, а остаток очищали, используя метод-AQ, с получением этил-2-(2-((5-хлор-7-(циклопропилметиламино)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**107b**) (250 мг, выход 85%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 521,20 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(циклопропилметиламино)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**107c**)

Соединение **107c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-(циклопропилметиламино)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**107b**) (250 мг, 0,502 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (142 мг, 0,753 ммоль),

K_3PO_4 (2М водный раствор, 1,004 мл, 2,008 ммоль), PCu_3 (28,2 мг, 0,100 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (41,0 мг, 0,050 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (46,0 мг, 0,050 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(циклопропилметиламино)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-

5 ил)метокси)фенил)ацетата (**107c**) (30 мг, выход 9,87%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 606,30 (M+1);

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-((циклопропилметил)амино)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**107d**)

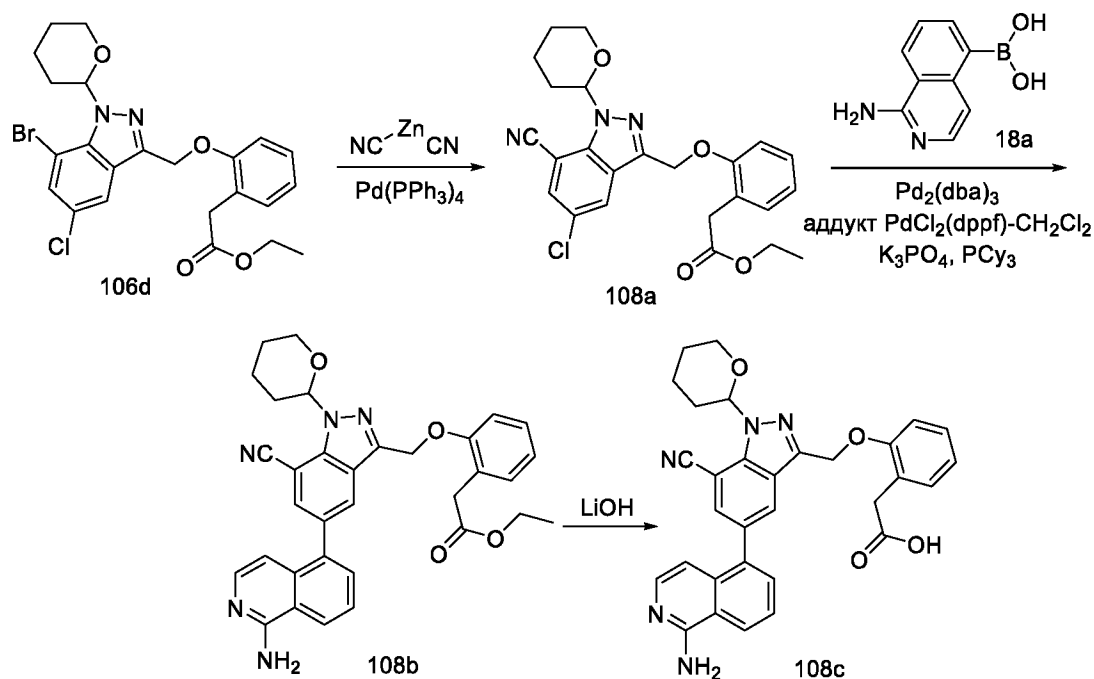
Соединение **107d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,

10 из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(циклопропилметиламино)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**107c**) (30 мг, 0,050 ммоль) в $MeOH/TGF$ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (12,47 мг, 0,297 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-((циклопропилметил)амино)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-

15 индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**107d**) (5 мг, выход 17,48%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,99 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,83 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,24 – 7,20 (м, 2H), 7,18 – 7,14 (м, 1H), 7,12 – 7,06 (м, 2H), 6,94 – 6,85 (м, 1H), 6,47 – 6,42 (м, 1H), 6,20 (м, 1H, D_2O обменивающийся), 6,05 – 5,92

20 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,20 – 4,10 (м, 1H), 3,97 – 3,81 (м, 1H), 3,47 – 3,46 (м, 2H), 3,03 – 2,91 (м, 2H), 2,38 – 2,24 (м, 1H), 2,11 – 1,93 (м, 2H), 1,81 – 1,64 (м, 3H), 1,29 – 1,19 (м, 1H), 0,64 – 0,54 (м, 2H), 0,34 – 0,24 (м, 2H); МС (ИЭР+): 578,20 (M+1); МС (ИЭР-): 576,10 (M-1).

Схема 108



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-циано-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**108c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-хлор-7-циано-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**108a**)

Смесь твердых этил-2-(2-((7-бром-5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**106d**) (300 мг, 0,591 ммоль), дицианоцинк (104 мг, 0,886 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (102 мг, 0,089 ммоль) продували азотом в течение 10 мин и добавляли безводный MeCN (5 мл). Смесь дегазировали, заполняли Ag и нагревали в микроволновом реакторе при температуре 90 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл) и солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили, фильтровали, упаривали досуха. Полученный остаток очищали, используя метод-Ж, с получением этил-2-(2-((5-хлор-7-циано-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**108a**) (200 мг, выход 74,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,32 - 8,18 (м, 2H), 7,33 - 7,15 (м, 3H), 7,03 - 6,81 (м, 1H), 6,07 (дд, J = 9,7, 2,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,95 - 3,67 (м, 4H), 3,54 (с, 2H), 2,46 - 2,29 (м, 1H), 2,23 - 1,96 (м, 2H), 1,86 - 1,43 (м, 3H), 0,95 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 476,10 и 478,10 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-циано-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**108b**)

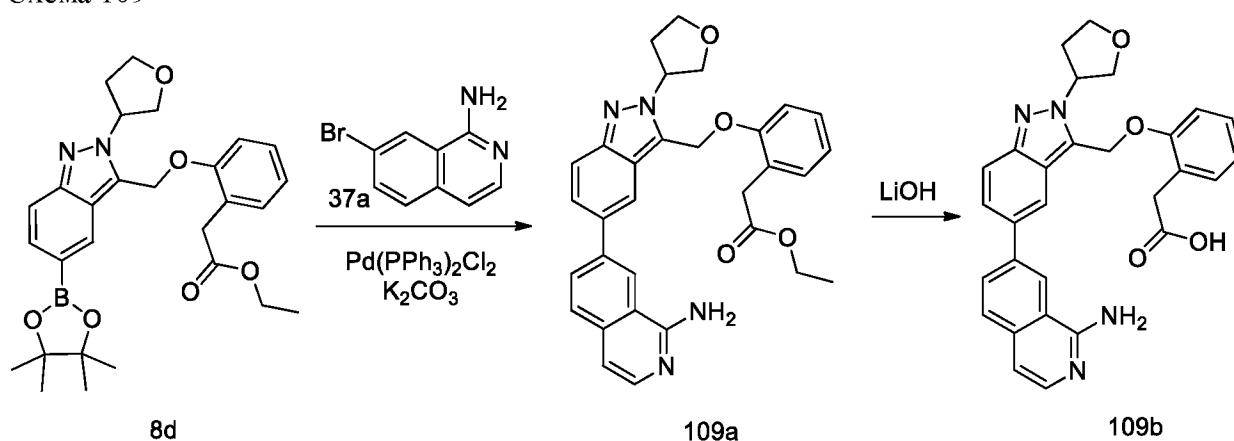
Соединение **108b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-хлор-7-циано-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**108a**) (200 мг, 0,441 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,881 мл, 1,762 ммоль), PCu_3 (24,71 мг, 0,088 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (36,0 мг, 0,044 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (40,3 мг, 0,044 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-циано-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**108b**) (90 мг, выход 36,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 562,30 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-циано-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**108c**)

Соединение **108c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-циано-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**108b**) (90 мг, 0,160 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (40,3 мг, 0,961 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-циано-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**108c**) (30 мг, выход 35,1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,36 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 11,99 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 9,20 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 8,67 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 8,31 (д, J = 1,6 Гц, 1Н), 8,15 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 8,05 – 7,97 (м, 1Н), 7,87 (т, 1Н), 7,64 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,29 – 7,21 (м, 2Н), 7,21 – 7,12 (м, 1Н), 6,98 – 6,85 (м, 2Н), 6,21 – 6,10 (м, 1Н), 5,49 (с, 2Н), 4,01 – 3,88 (м, 1Н), 3,88 – 3,74 (м, 1Н), 3,46 (с, 2Н), 2,49 – 2,38 (м, 1Н), 2,26 – 2,03 (м, 2Н), 1,89 – 1,67 (м, 1Н), 1,67 – 1,51 (м, 2Н); МС (ИЭР+): 534,20 (М+1); МС (ИЭР-): 532,20 (М-1).

Схема 109



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**109b**)

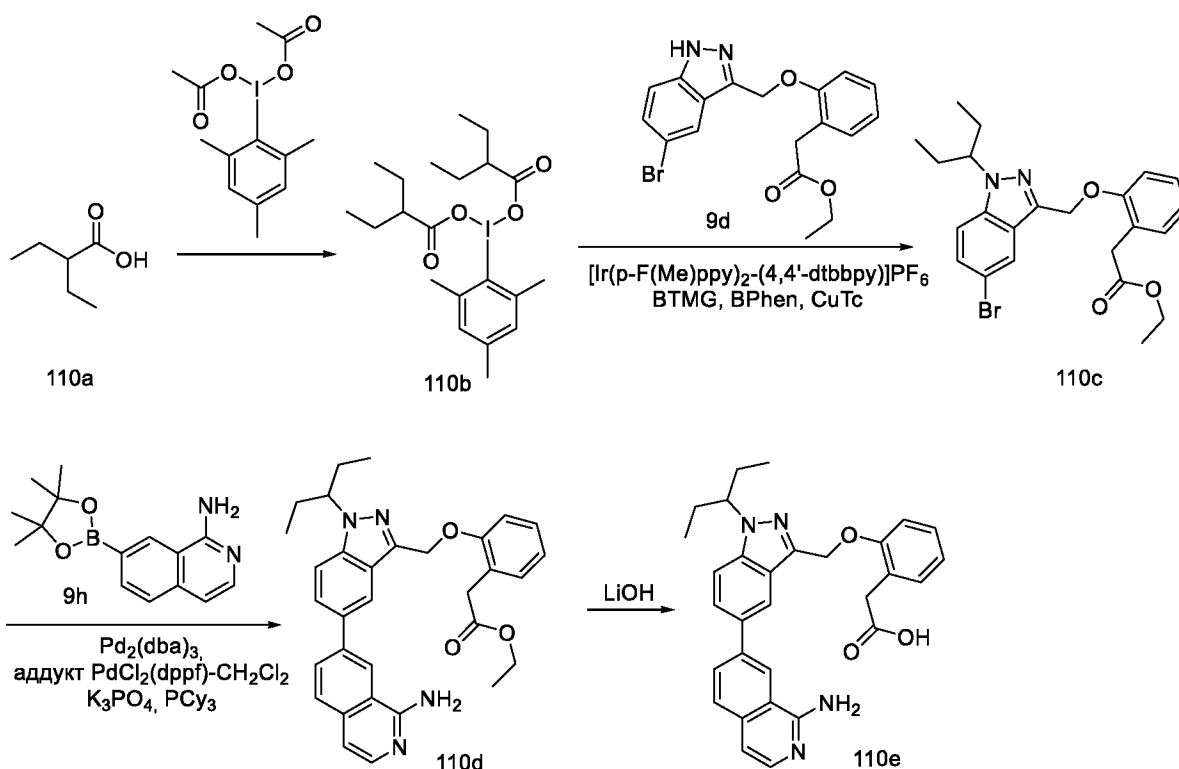
Стадия-1, Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**109a**)

Соединение **109a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-8, из этил-2-(2-((2-(тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**8d**) в диоксане (5 мл), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**), Pd(PPh₃)₂Cl₂ и раствор K₂CO₃ в воде (0,5 мл), с получением
5 после обработки и очистки, используя метод-С, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**109a**) (96 мг, 0,184 ммоль) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 523,2 (М+1), (ИЭР-): 521,2 (М-1).

Стадия-2, Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**109b**)

10 Соединение **109b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**109a**) (96 мг, 0,184 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (3,8 мг, 0,552 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**109b**) (44 мг, 0,089 ммоль) в виде
15 белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,52 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,32 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,04 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,44 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, *J* = 9,2, 1,7 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,40 – 7,28 (м, 2H), 7,24 (дд, *J* = 7,0, 4,9 Гц, 2H), 6,97 (тд, 2H),
20 *J* = 7,0, 1,8 Гц, 1H), 5,79 – 5,64 (м, 2H), 5,61 – 5,43 (м, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 2H), 4,02 – 3,90 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,49 – 2,36 (м, 2H); МС (ИЭР+): 495,2 (М+1); (ИЭР-): 493,1 (М-1).

Схема 110



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**110e**)

Стадия-1: Получение иодметилтен бис(2-этилбутаната) (**110b**)

- 5 Соединение **110b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-9, из иодметилтендиацетата (1 г, 2,75 ммоль) в толуоле (12 мл), используя 2-этилбутановую кислоту (0,670 г, 5,77 ммоль) (**110a**), с получением после обработки реакционной смеси иодметилтенбис(2-этилбутаната) (**110b**) (950 мг, выход 72,6%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

- 10 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(пентан-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**110c**)

- Соединение **110c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-9, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (388 мг, 0,997 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), используя иодметилтенбис(2-этилбутанат) (**110b**) (950 мг, 1,994 ммоль), [Ir(p-F(Me)ppy)₂-(4,4'-dtbbpy)]PF₆ (9,75 мг, 9,97 мкмоль), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (BTMG, 342 мг, 1,994 ммоль), 4,7-дифенил-1,10-фенантролин (Bphen, 99 мг, 0,299 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (CuTc, 38,0 мг, 0,199 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ж, этил-2-(2-((5-бром-1-(пентан-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**110c**) (210 мг, выход 45,8%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 459,1 и 461,1 (M+1).

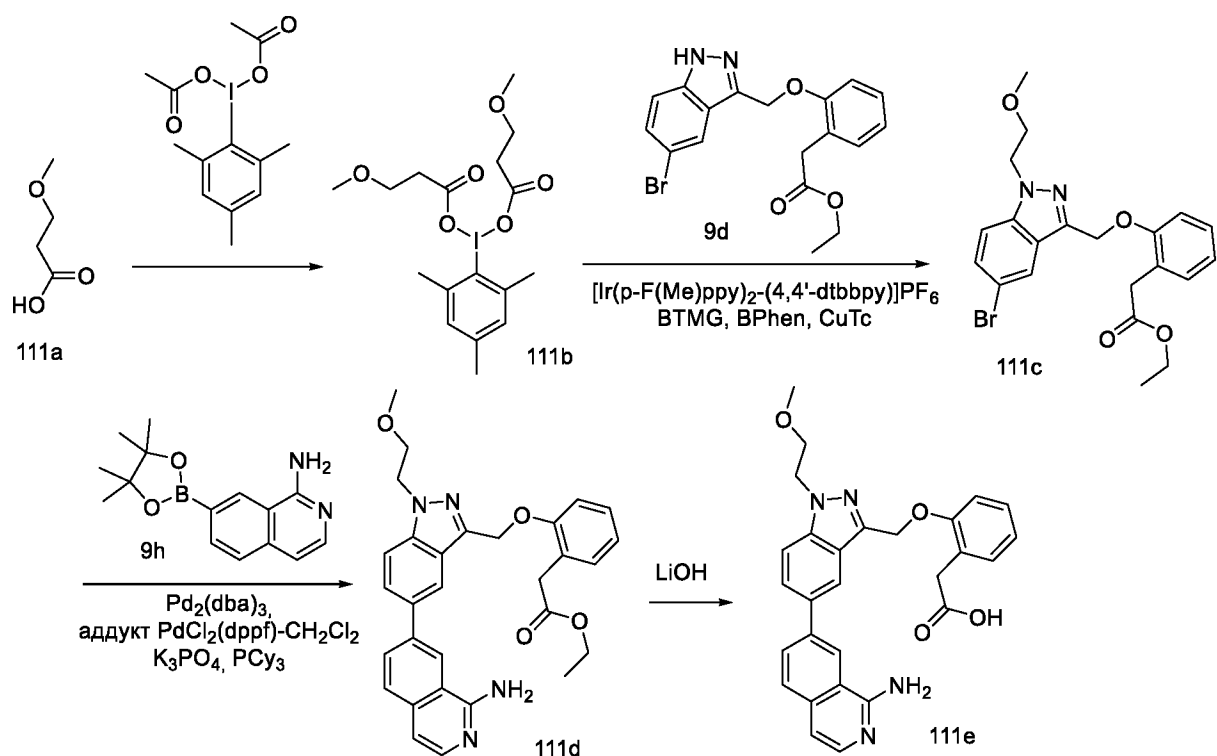
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**110d**)

Соединение **110d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-7, из этил-2-(2-((5-бром-1-(пентан-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**110c**) (210 мг, 0,457 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (185 мг, 0,686 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,914 мл, 1,829 ммоль), PCu_3 (25,6 мг, 0,091 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (41,9 мг, 0,046 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (37,3 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**110d**) (78 мг, выход 32,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,3 (M+1); (ИЭР-): 557,2 (M+Cl).

10 Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**110e**)

Соединение **110e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**110d**) (78 мг, 0,149 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (57,5 мг, 1,371 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(пентан-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**110e**) (28 мг, выход 12,38%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,23 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,94 (с, 1H), 8,41 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,98 – 7,90 (м, 2H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,32 – 7,22 (м, 3H), 7,19 (дд, $J = 7,7, 1,5$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J = 7,2, 1,5$ Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,64 – 4,50 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,04 – 1,83 (м, 4H), 0,66 (т, $J = 7,2$ Гц, 6H); МС (ИЭР+), 495,3 (M+1); (ИЭР-), 493,2 (M-1).

Схема 111



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**111e**)

Стадия-1: Получение иодметзитиленбис(3-метоксипропаната) (**111b**)

- 5 Соединение **111b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-9, из иодметзитилендиацетата (500 мг, 1,373 ммоль) в толуоле (12 мл), используя 3-метоксипропановую кислоту (**111a**) (300 мг, 2,88 ммоль), с получением после обработки реакционной смеси иодметзитиленбис(3-метоксипропаната) (**111b**) (620 мг, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

- 10 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111c**)

- Соединение **111c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-9, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (262 мг, 0,674 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), используя иодметзитиленбис(3-метоксипропанат) (**111b**) (610 мг, 1,349 ммоль), $[\text{Ir}(\text{p-F(Me)ppy})_2-(4,4'\text{-dtbbpy})]\text{PF}_6$ (6,60 мг, 6,74 мкмоль), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (BTMG, 231 мг, 1,349 ммоль), 4,7-дифенил-1,10-фенантролин (Bphen, 67,2 мг, 0,202 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (CuTC, 25,7 мг, 0,135 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ж, этил-2-(2-((5-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111c**) (207,5 мг, выход 068,8%) в виде прозрачного масла. МС (ИЭР+): 447,1 и 449,1 (M+1).

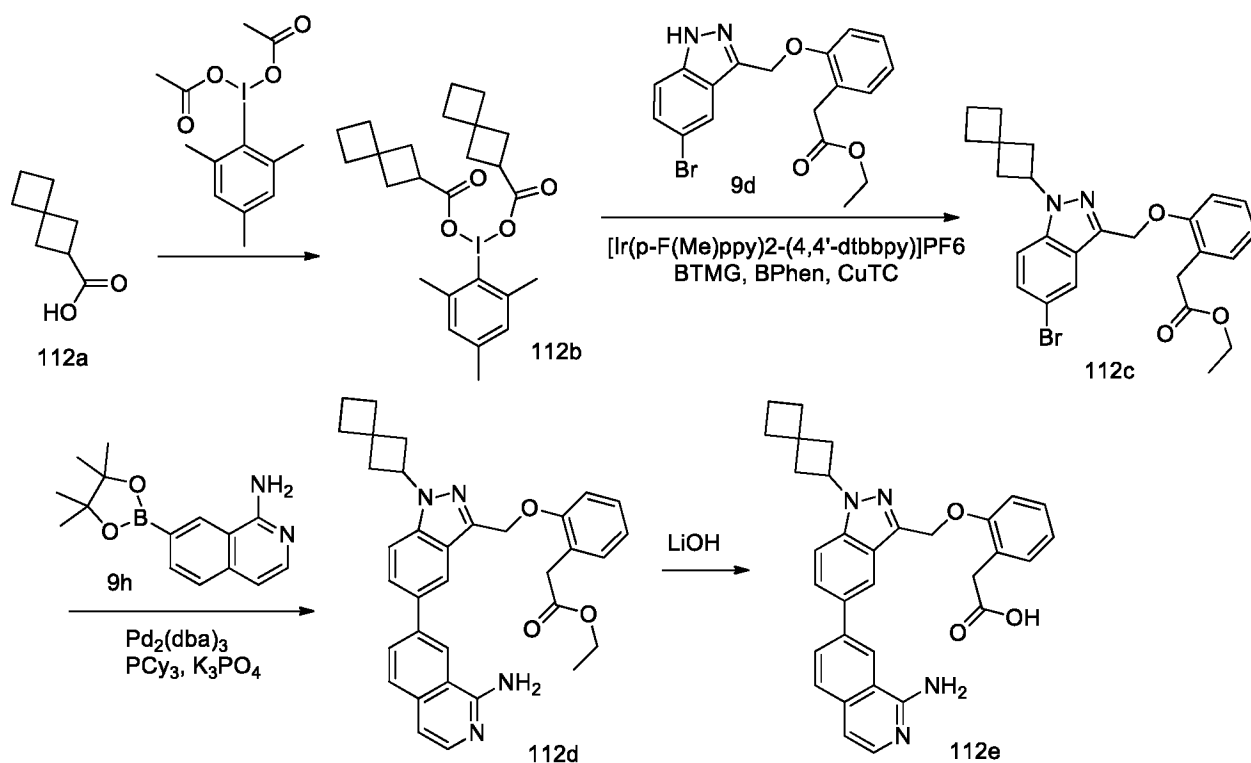
- Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111d**)

Соединение **111d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-7, из этил-2-(2-((5-бром-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111c**) (207 мг, 0,463 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (188 мг, 0,694 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,926 мл, 1,851 ммоль), PCu_3 (26,0 мг, 0,093 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (37,8 мг, 0,046 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (42,4 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111d**) (98 мг, выход 41,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 511,3 (M+1).

10 Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**111e**)

Соединение **111e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**111d**) (98 мг, 0,192 ммоль, выход 41,5%) в ТГФ (3 мл) используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (58,3 мг, 1,388 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**111e**) (42 мг, выход 18,81%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,26 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,43 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,05 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,00 (дд, $J = 9,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,33 – 7,25 (м, 3H), 7,24 – 7,18 (м, 1H), 7,00 – 6,88 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,65 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,81 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,21 (с, 3H); МС (ИЭР+) 483,2 (M+1); (ИЭР-) 481,3 (M-1); ЖХ RT 1,894 мин, 98,18%; Анализ рассчитывали для $C_{28}H_{26}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: С, 60,59; Н, 5,63; Cl, 6,39; N, 10,09; найдено: С, 60,54; Н, 5,48; Cl, 6,55; N, 10,23.

Схема 112



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**112e**)

Стадия-1: Получение иодметзитиленбис(спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата) (**112b**)

5 Соединение **112b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-9, из иодметзитилендиацетата (500 мг, 1,373 ммоль) в толуоле (12 мл), используя спиро[3.3]гептан-2-карбоновую кислоту (**112a**) (385 мг, 2,75 ммоль), с получением после обработки реакционной смеси иодметзитиленбис(спиро[3.3]гептан-2-карбоксилата) (**112b**) (705 мг, 1,344 ммоль, выход 98%), который использовали на следующей стадии без
10 дополнительной очистки.

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112c**)

Соединение **112c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-9, из этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (262 мг, 0,672 ммоль) в
15 1,4-диоксане (10 мл), используя иодметзитиленбис(спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат) (**112b**) (705 мг, 1,344 ммоль), [Ir(p-F(Me)ppy)2-(4,4'-dtbbpy)]PF6 (6,57 мг, 6,72 мкмоль), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (BTMG, 230 мг, 1,344 ммоль), 4,7-дифенил-1,10-фенантролин (Bphen, 67,0 мг, 0,202 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (CuTC, 25,6 мг, 0,134 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, этил-2-(2-((5-
20 бром-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112c**) (125 мг, выход 38,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 483,1 и 485,1 (M+1).

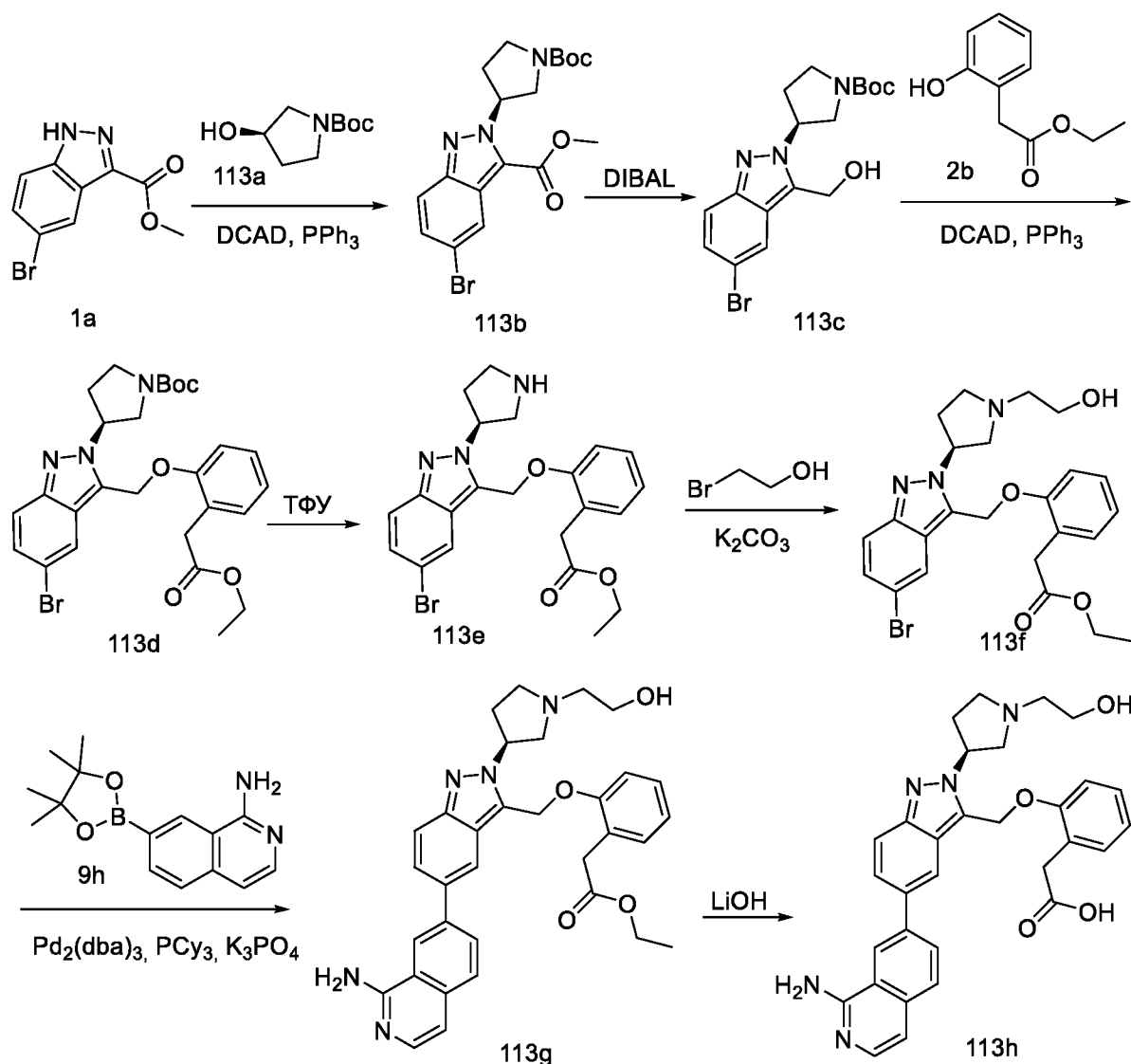
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112d**)

К дегазированному раствору этил-2-(2-((5-бром-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112c**) (122 мг, 0,252 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1) добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (102 мг, 0,379 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,505 мл, 1,010 ммоль), PCu_3 (14,15 мг, 0,050 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (23,11 мг, 0,025 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли Ag, затем нагревали при 100 °С в течение 5 ч на масляной бане. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали, остаток очищали методом-U с получением этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112d**) (76 мг, выход 55,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 547,3 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**112e**)

Соединение **112e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**112d**) (76 мг, 0,139 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (31,8 мг, 0,757 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**112e**) (22 мг, выход 16,81%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,22 - 8,95 (м, 2H, D_2O обменивающийся), 8,92 (с, 1H), 8,40 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,07 - 7,95 (м, 2H), 7,90 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,36 - 7,23 (м, 3H), 7,23 - 7,17 (м, 1H), 6,98 - 6,88 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,31 - 5,17 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,62 (д, $J = 8,1$ Гц, 4H), 2,21 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,13 - 2,00 (м, 2H), 1,97 - 1,84 (м, 2H); МС (ИЭР+): 519,2 (M+1); (ИЭР-): 517,2 (M-1).

Схема 113



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**113h**)

5 Стадия-1: Получение (S)-метил-5-бром-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**113b**)

Соединение **113b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (5 г, 19,60 ммоль) в ТГФ, используя трифенилфосфин (10,28 г, 39,2 ммоль), (*R*)-*tert*-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (**113a**) (7,34 г, 39,2 ммоль; номер CAS 109431-87-0) и DCAD (6,83 г, 39,2 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AR, (S)-метил-5-бром-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**113b**) (7,3 г, выход 88%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 – 8,16 (м, 1H), 7,81 (дд, *J* = 9,1, 0,7 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 6,19 – 6,04 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,89 – 3,78 (м, 1H), 3,72 (дд, *J* = 11,8, 3,1 Гц, 1H), 3,62 – 3,40 (м, 2H), 2,49 – 2,33 (м, 2H), 1,40 (д, *J* = 8,5 Гц, 9H); МС (ИЭР+) 446,9 и 448,9 (M+Na); [α]_D = +15,51 [MeOH, 0,245].

15

Стадия-2: Получение (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**113c**)

Соединение **113c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы-7, из (S)-метил-5-бром-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**113b**) (7,3 г, 17,21 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ 43,0 мл, 43,0 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**113c**) (3,9 г, 9,84 ммоль, выход 57,2%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,04 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J* = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,54 – 5,34 (м, 2H), 4,93 (д, *J* = 5,2 Гц, 2H), 3,87 – 3,76 (м, 1H), 3,71 – 3,55 (м, 2H), 3,51 – 3,38 (м, 1H), 2,46 – 2,29 (м, 2H), 1,41 (д, *J* = 10,7 Гц, 9H).

Стадия-3: Получение (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**113d**)

Соединение **113d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы-2, из (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**113c**) (3,9 г, 9,84 ммоль) ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (2,84 г, 10,83 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,951 г, 10,83 ммоль) и раствор DCAD (3,98 г, 10,83 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**113d**) (3,5 г, выход 63,7%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 558,1 и 560,1 (M+1).

Стадия-4: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113e**)

Соединение **113e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**113d**) (3,5 г, 6,27 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя ТФУ (2,414 мл, 31,3 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113e**) (2 г, выход 69,6%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 458,1 и 460,1 (M+1); (ИЭР-): 456,0 и 458,1 (M-1).

Стадия-5: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113f**)

Соединение **113f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113e**) (500 мг, 1,091 ммоль) в АСН (10 мл), используя 2-бромэтанол (164 мг, 1,309 ммоль)

и K_2CO_3 (377 мг, 2,73 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113f**) (250 мг, выход 45,6%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 502,1 и 504,1 (M+1).

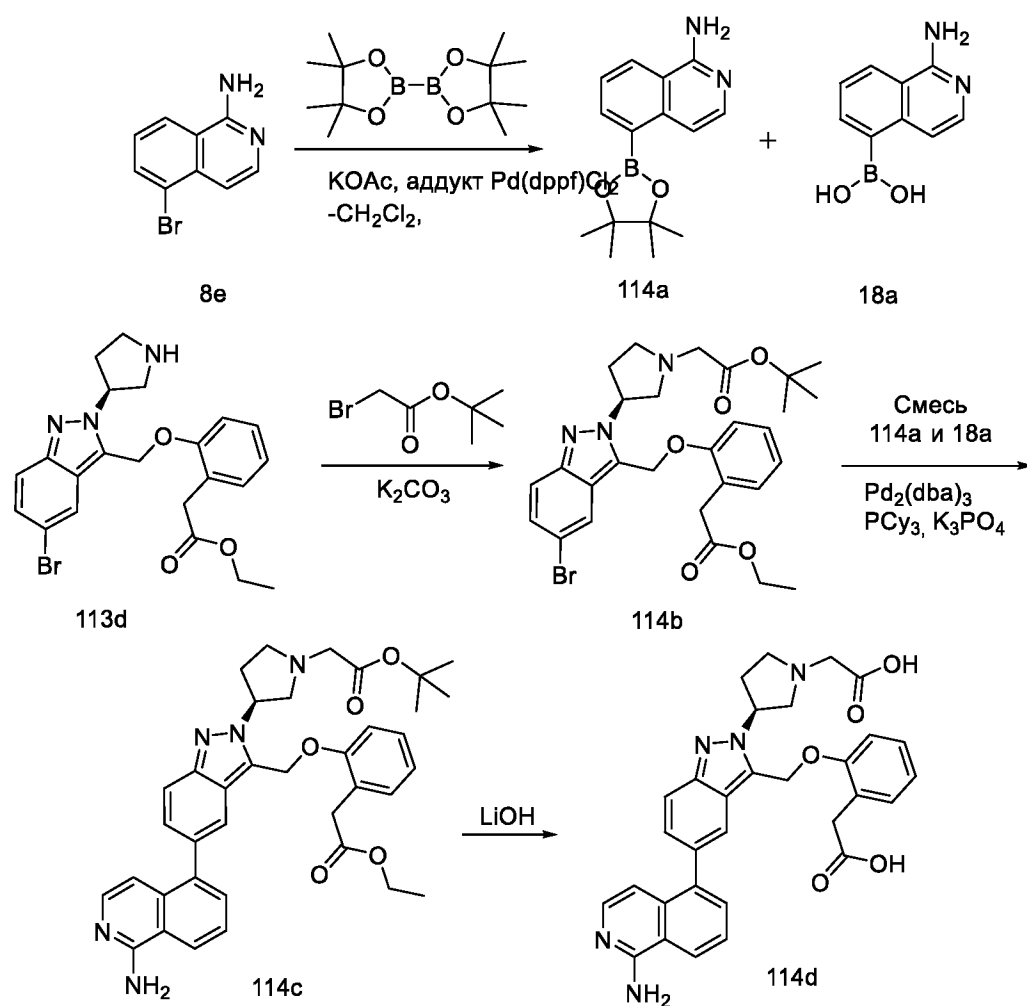
5 Стадия-6: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113g**)

Соединение **113g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113f**) (125 мг, 0,249 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1),
10 используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,498 мл, 0,995 ммоль), PCu_3 (13,95 мг, 0,050 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (22,78 мг, 0,025 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**113g**) (113 мг, выход 80%) в виде прозрачного масла; МС
15 (ИЭР+): 566,2 (M+1).

Стадия-7: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**113h**)

Соединение **113h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
20 из (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113g**) (113 мг, 0,200 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (17,88 мг, 0,746 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной
25 кислоты (**113h**) (57 мг, выход 42,6%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,60 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,09 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,73 – 9,31 (м, 2H, D_2O обменивающийся), 9,16 – 9,06 (м, 1H), 8,65 – 8,54 (м, 1H), 8,44 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,08 – 7,94 (м, 2H), 7,88 – 7,78 (м, 1H), 7,71 (дд, $J = 12,0, 6,9$ Гц, 1H), 7,41 – 7,28 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 6,97 (тд, $J = 7,1, 1,7$ Гц, 1H), 5,85 – 5,59 (м, 3H), 4,36 –
30 4,15 (м, 1H), 3,92 – 3,73 (м, 4H), 3,69 – 3,60 (м, 2H), 3,50 – 3,26 (м, 4H), 2,81 – 2,56 (м, 1H), 2,48 – 2,32 (м, 1H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1).

Схема 114



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**114d**)

5 Стадия-1: Получение 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амина (**114a**)

10 Соединение **114a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из 5-бромизохинолин-1-амина (**8e**) (5 г, 22,41 ммоль) в безводном диоксане (100 мл), используя BISPIN (11,38 г, 44,8 ммоль) KOAc (5,50 г, 56,0 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,098 г, 1,345 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Z, 3,6 г, как белого твердого вещества в виде смеси 1-аминоизохинолин-5-илбороновой кислоты (**18a**) ; МС (ИЭР+): 189,1 (M+1) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амина (**114a**); МС (ИЭР+): 271,1 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**114b**)

15 Соединение **114b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113e**) (500 мг, 1,091 ммоль) в ACN (10 мл), используя *трет*-

бутил-2-бромацетат (255 мг, 1,309 ммоль) и K_2CO_3 (377 мг, 2,73 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетат (**114b**) (132 мг, выход 21,14%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 572,1 и 574,2 (M+1).

5 Стадия-3: Получение (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**114c**)

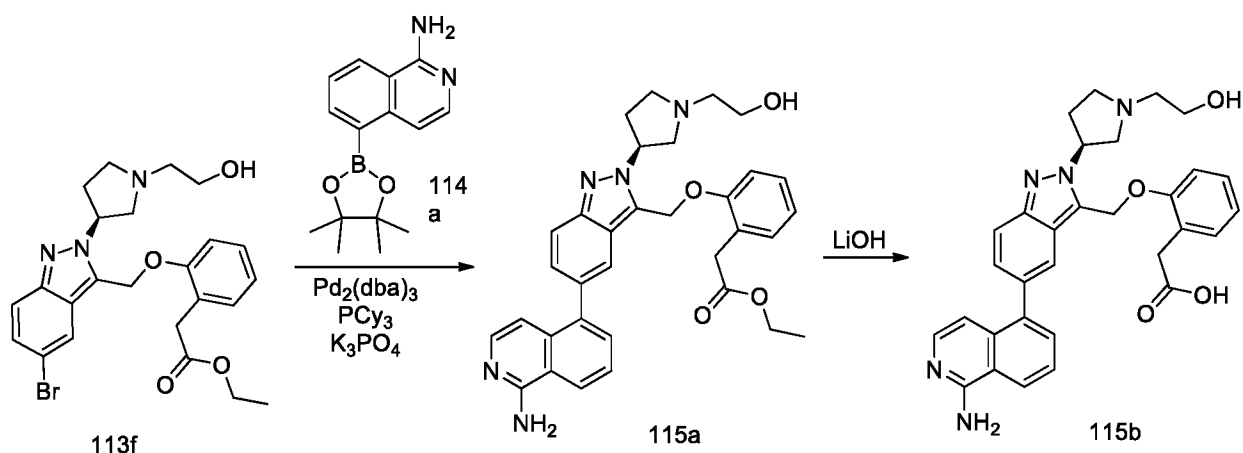
Соединение **114c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**114b**) (130 мг, 0,227 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1),

10 используя смесь 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) и 1-аминоизохинолин-5-илбороновой кислоты (**18a**) (92 мг), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,170 мл, 0,681 ммоль), PCu_3 (25,5 мг, 0,091 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (41,6 мг, 0,045 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**114c**) (68 мг, выход 47,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 636,3 (M+1).

Стадия-4: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**114d**)

20 Соединение **114d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**114c**) (68 мг, 0,107 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (38,1 мг, 1,59 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**114d**) (22 мг, выход 17,56%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,67 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,67 (м, 1H, D_2O обменивающийся), 9,39 (с, 2H, 1H, D_2O обменивающийся), 8,71 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,87 (т, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,34 – 7,27 (м, 2H), 7,23 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,03 – 6,90 (м, 2H), 5,84 – 5,73 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,50 – 4,31 (м, 2H), 3,51 (с, 4H), 3,45 (с, 2H), 2,84 – 2,64 (м, 1H), 2,49 – 2,39 (м, 1H); МС (ИЭР+) 552,2 (M+1); (ИЭР-) 550,2 (M-1).

30 Схема 115



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**115b**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**115a**)

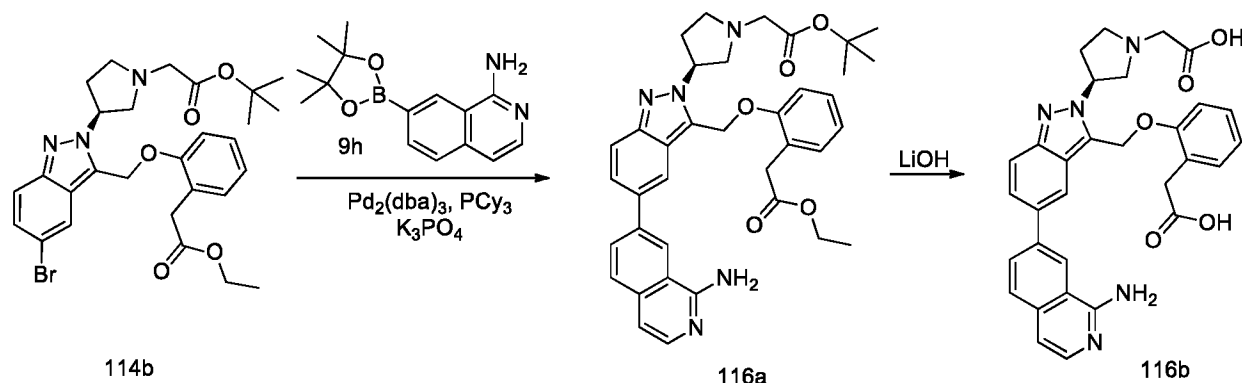
Соединение **115a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113f**) (125 мг, 0,249 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (101 мг, 0,373 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,187 мл, 0,746 ммоль), PCy₃ (20,93 мг, 0,075 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (45,6 мг, 0,050 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**115a**) (56 мг, выход 39,8%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**115b**)

Соединение **115b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**115a**) (56 мг, 0,099 ммоль) в ТГФ (3 мл) используя раствор LiOH·H₂O (7,4 мг, 0,297 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**115b**) (23 мг, выход 43,43%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,74 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 10,91 (м, 1H), 9,57 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,73 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,91 – 7,77 (м, 2H), 7,67 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,9, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,00 – 6,89 (м, 2H), 5,87 – 5,60 (м, 3H), 4,33 – 4,02 (м, 2H), 3,88 – 3,78 (м, 4H),

3,72 – 3,53 (м, 4H), 2,85 – 2,58 (м, 1H), 2,46 – 2,32 (м, 1H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1).

Схема 116



5 Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**116b**)

Стадия-1, Получение (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**116a**)

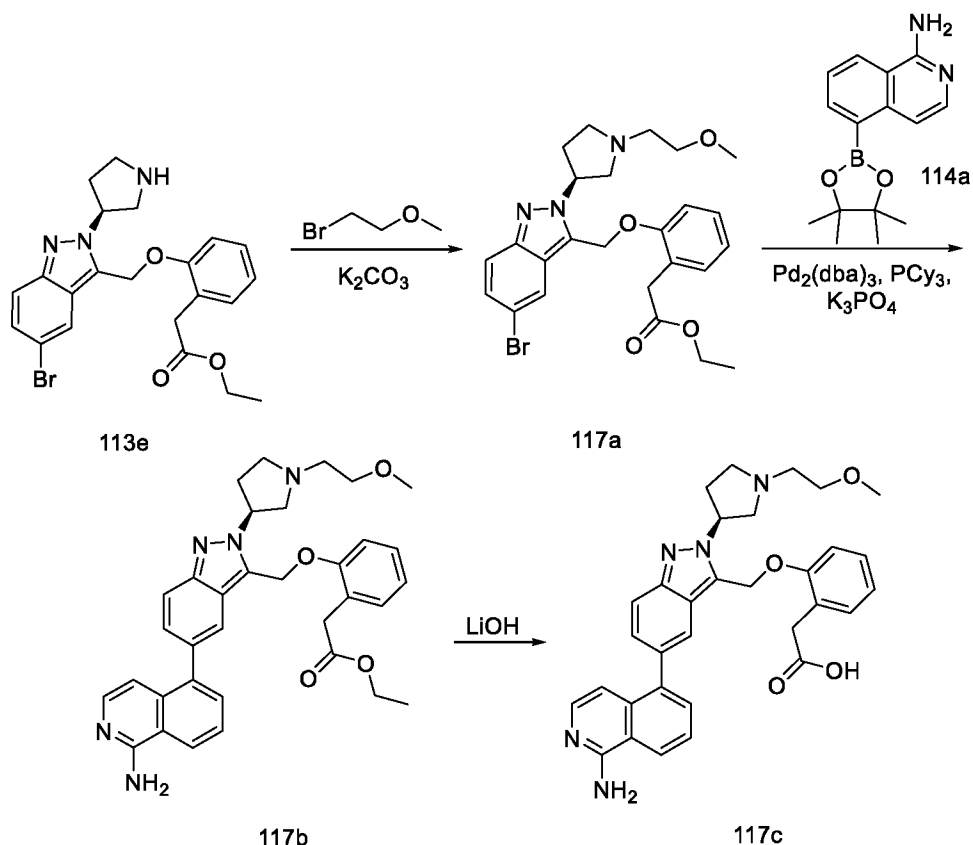
Соединение **116a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-
 10 112, из (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**114b**) (130 мг, 0,227 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (92 мг, 0,341 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,170 мл, 0,681 ммоль), PCy₃ (25,5 мг, 0,091 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (41,6 мг, 0,045 ммоль), с получением после обработки и очистки,
 15 используя метод-U, (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**116a**) (86 мг, выход 59,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 636,3 (M+1).

Стадия-2, Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной
 20 (**116b**)

Соединение **116b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-*трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**116a**) (86 мг, 0,135 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (27,2 мг, 1,135 ммоль) в воде (1 мл), с
 25 получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**116b**) (31 мг, выход 24,75%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,52 (шир. с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,36 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,45 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 8,09 – 7,95

(м, 2H), 7,86 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,40 – 7,29 (м, 2H), 7,29 – 7,20 (м, 2H), 7,02 – 6,92 (м, 1H), 5,87 – 5,59 (м, 3H), 4,45 – 4,20 (м, 2H), 4,11 – 3,84 (м, 2H), 3,79 – 3,60 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,79 – 2,63 (м, 1H), 2,48 – 2,36 (м, 1H); МС (ИЭР+): 552,2 (M+1); (ИЭР-): 550,1 (M-1).

5 Схема 117



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**117c**)

10 Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117a**)

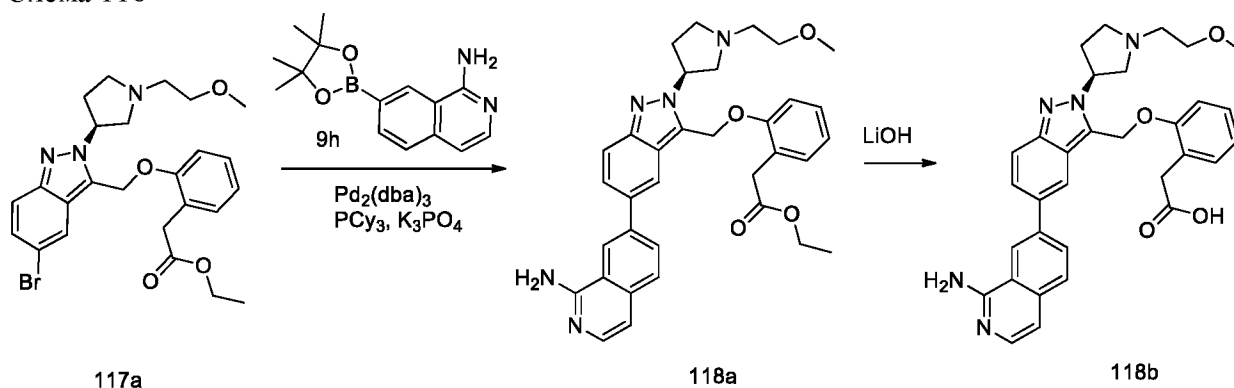
15 Соединение **117a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**113e**) (500 мг, 1,091 ммоль) в ACN (10 мл), используя 1-бром-2-метоксиэтан (182 мг, 1,309 ммоль) и K_2CO_3 (377 мг, 2,73 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117a**) (130 мг, выход 23,08%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 516,1 и 518,1 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117b**)

Соединение **117b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117a**) (130 мг, 0,252 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (102 мг, 0,378 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,189 мл, 0,755 ммоль), PCu_3 (28,2 мг, 0,101 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (46,1 мг, 0,05 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117b**) (78 мг, выход 53,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

10 Стадия-3: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**117c**)
 Соединение **117c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117b**) (78 мг, 0,135 ммоль, выход 53,5%) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (18,09 мг, 0,755 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**117c**) (30 мг, выход 21,60%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,51 (с, 1H), 12,16 (с, 1H), 10,85 (д, $J = 154,5$ Гц, 1H), 9,28 (с, 2H), 8,67 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 2H), 7,67 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,33 – 7,27 (м, 2H), 7,24 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,02 – 6,92 (м, 2H), 5,83 – 5,56 (м, 3H), 4,31 – 3,92 (м, 2H), 3,75 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,61 (д, $J = 18,7$ Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,55 (с, 2H); МС (ИЭР+) 552,3 (M+1); (ИЭР-) 550,2 (M-1).

Схема 118



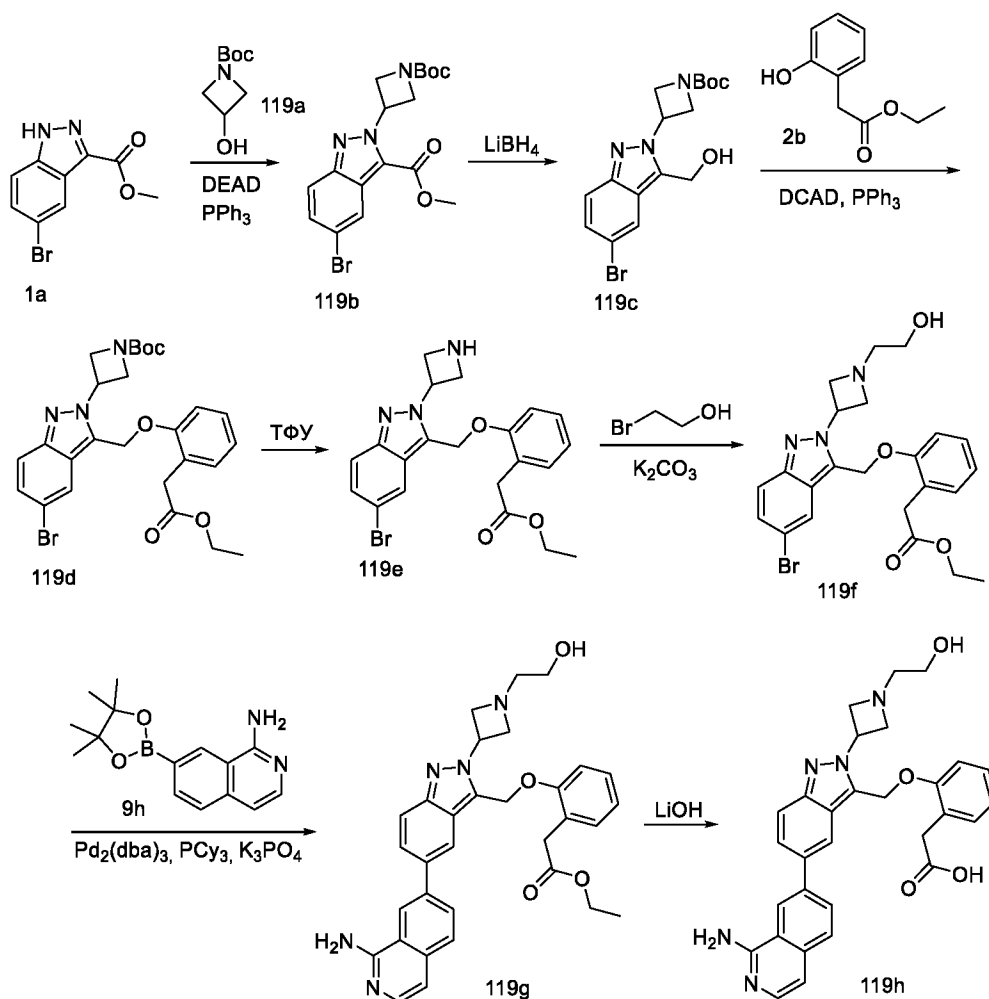
25 Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**118b**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**118a**)

Соединение **118a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**117a**) (130 мг, 0,252 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, соотношение: 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (102 мг, 0,378 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,189 мл, 0,755 ммоль), PCu_3 (28,2 мг, 0,101 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (46,1 мг, 0,050 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**118a**) (92 мг, выход 63,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

10 Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**118b**)
Соединение **118b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**118a**) (92 мг, 0,159 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (30,1 мг, 1,259 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**118b**) (46 мг, выход 33,1%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6+D_2O$) δ 8,96 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,43 (дд, $J = 8,5, 1,8$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,98 – 7,92 (м, 1H), 7,90 – 7,83 (м, 1H), 7,65 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 7,31 – 7,21 (м, 2H), 7,04 – 6,94 (м, 1H), 5,87 – 5,58 (м, 3H), 4,26 – 3,89 (м, 2H), 3,82 – 3,69 (м, 6H), 3,51 (с, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,50 – 2,37 (м, 2H); МС (ИЭР+): 552,3 (M+1); (ИЭР-): 550,2 (M-1).

Схема 119



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**119h**)

5 Стадия-1, Получение метил-5-бром-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**119b**)

10 Соединение **119b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-8, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (10 г, 39,2 ммоль) в ТГФ, используя DEAD (13,66 г, 78 ммоль), PPh₃ (20,57 г, 78 ммоль) и *tert*-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (**119a**) (13,58 г, 78 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AR, метил-5-бром-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**119b**) (12 г, 29,2 ммоль, выход 74,6%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (дд, J = 1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,92 - 7,84 (м, 1H), 7,54 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 6,22 - 6,09 (м, 1H), 4,48 - 4,27 (м, 4H), 3,99 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

15 Стадия-2: Получение *tert*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиэтил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**119c**)

К холодному раствору метил-5-бром-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**119b**) (6,4 г, 15,60 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли LiBH₄ (4M в

ТГФ, 11,70 мл, 46,8 ммоль) и MeOH (1,893 мл, 46,8 ммоль) при -78 °С и оставляли нагреваться до КТ в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (насыщ.) и экстрагировали EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали, используя метод-
5 N, с получением *трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**119c**) (3 г, выход 50,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,06 (дд, J = 1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,68 - 5,57 (м, 1H), 5,48 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,87 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,42 - 4,22 (м, 4H), 1,43 (с, 9H); МС (ИЭР+): 404,0 и 406,0 (M+Na); (ИЭР-): 416,0 и 418,0 (M+Cl).

10 Стадия-3: Получение *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**119d**)

Соединение **119d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из *трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**119c**) (3 г, 7,85 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя PPh₃ (2,264 г, 8,63 ммоль), этил-2-(2-
15 гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,556 г, 8,63 ммоль) и раствор DCAD (3,17 г, 8,63 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям, с получением после обработки и очистки, используя метод-К, *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-
ил)азетидин-1-карбоксилата (**119d**) (3 г, выход 70,2%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,18 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 9,2, 1,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 7,30 - 7,19 (м, 2H), 6,97 (тд, J = 7,3, 1,3 Гц, 1H), 5,74 - 5,61 (м, 1H),
20 5,57 (с, 2H), 4,48 - 4,25 (м, 4H), 3,79 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 0,89 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 544,1 и 546,2 (M+1); 566,1 и 568,1 (M+Na); (ИЭР-): 542,1 и 544,1 (M-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((2-(азетидин-3-ил)-5-бром-2H-индазол-3-
25 ил)метокси)фенил)ацетата (**119e**)

Соединение **119e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-
ил)азетидин-1-карбоксилата (**119d**) (3 г, 5,51 ммоль), в ДХМ (100 мл), используя ТФУ (2,123 мл, 27,6 ммоль) в ДХМ (20 мл) с получением суспензии, которую фильтровали для удаления
30 твердого вещества, отфильтрованное концентрировали и очищали, используя метод-К, с получением этил-2-(2-((2-(азетидин-3-ил)-5-бром-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119e**) (2 г, 4,50 ммоль, выход 82%) в виде желтого масла, которое смешивали с твердым веществом и лиофилизировали с водой (содержащей 0,1% HCl) и ACN с получением **119e** в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,63 (д, J = 27,5 Гц, 2H),
35 8,21 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (м, 1H), 7,39 - 7,31 (м, 1H), 7,25

(тд, $J = 7,8, 1,4$ Гц, 2H), 6,98 (тд, $J = 7,4, 1,2$ Гц, 1H), 5,90 – 5,77 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,55 – 4,43 (м, 4H), 3,75 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 0,85 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119f**)

5 Соединение **119f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из этил-2-(2-((2-(азетидин-3-ил)-5-бром-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119e**) (500 мг, 1,125 ммоль) в ACN (10 мл), используя 2-бромэтанол (169 мг, 1,350 ммоль) и K_2CO_3 (389 мг, 2,81 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата
10 (**119f**) (180 мг, выход 32,8%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 488,1 и 490,0 (M+1).

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119g**)

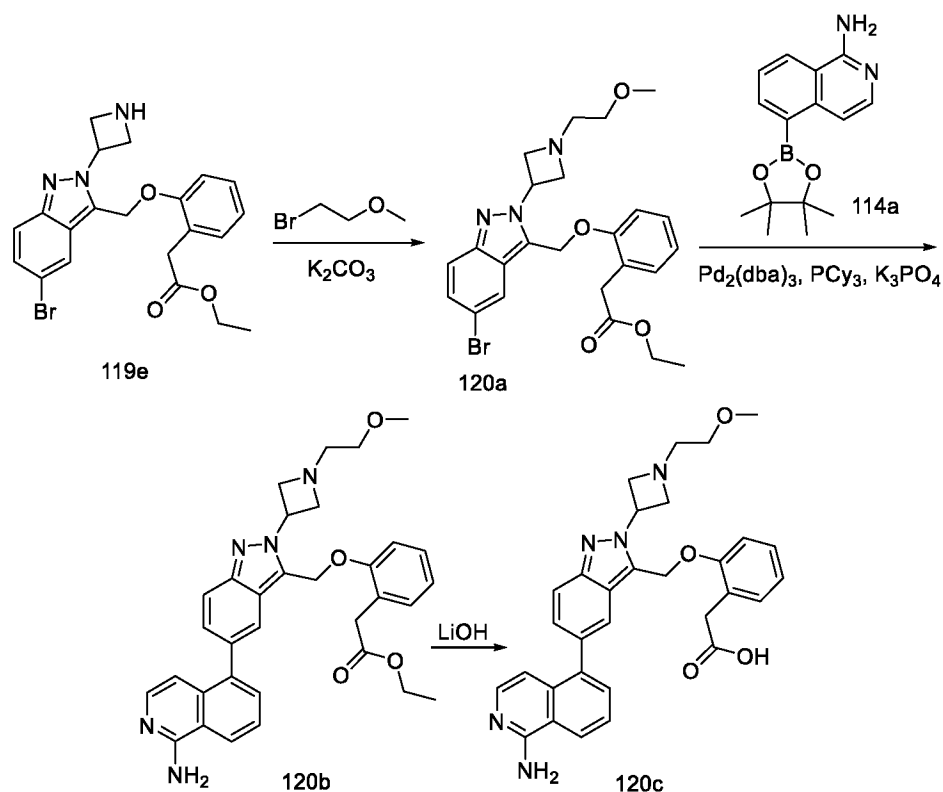
Соединение **119g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119f**) (90 мг, 0,184 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1),
15 используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (74,7 мг, 0,276 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,138 мл, 0,553 ммоль), PCu_3 (20,67 мг, 0,074 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (33,8 мг, 0,037 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119g**) (52 мг,
20 выход 51,2%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 552,3 (M+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**119h**)

Соединение **119h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
25 из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119g**) (52 мг, 0,094 ммоль, выход 51,2%) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (13,24 мг, 0,553 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты
30 (**119h**) (20 мг, выход 20,73%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,32 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,62 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,23 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,05 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,46 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,10 – 7,98 (м, 2H), 7,93 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,40 – 7,31 (м, 2H), 7,31 – 7,23 (м, 2H), 7,05 – 6,94 (м, 1H), 5,94 – 5,75 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,37 –

5,24 (м, 1H, D₂O обменивающийся), 4,91 – 4,58 (м, 4H), 3,80 – 3,68 (м, 2H), 3,61 – 3,47 (м, 4H); МС (ИЭР+): 524,2 (M+1); (ИЭР-): 522,2 (M-1).

Схема 120



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**120c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120a**)

Соединение **120a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-
 10 106, из этил-2-(2-((2-(2-(5-бром-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119e**) (500 мг, 1,125 ммоль) в ACN (10 мл), используя 1-бром-2-метоксиэтил (188 мг, 1,350 ммоль) и K₂CO₃ (389 мг, 2,81 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120a**) (260 мг, выход 46,0%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300
 15 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,42 – 7,18 (м, 4H), 7,04 – 6,91 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,47 – 5,35 (м, 1H), 3,89 – 3,76 (м, 4H), 3,64 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,38 – 3,35 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,70 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 0,91 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 502,1 и 504,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120b**)

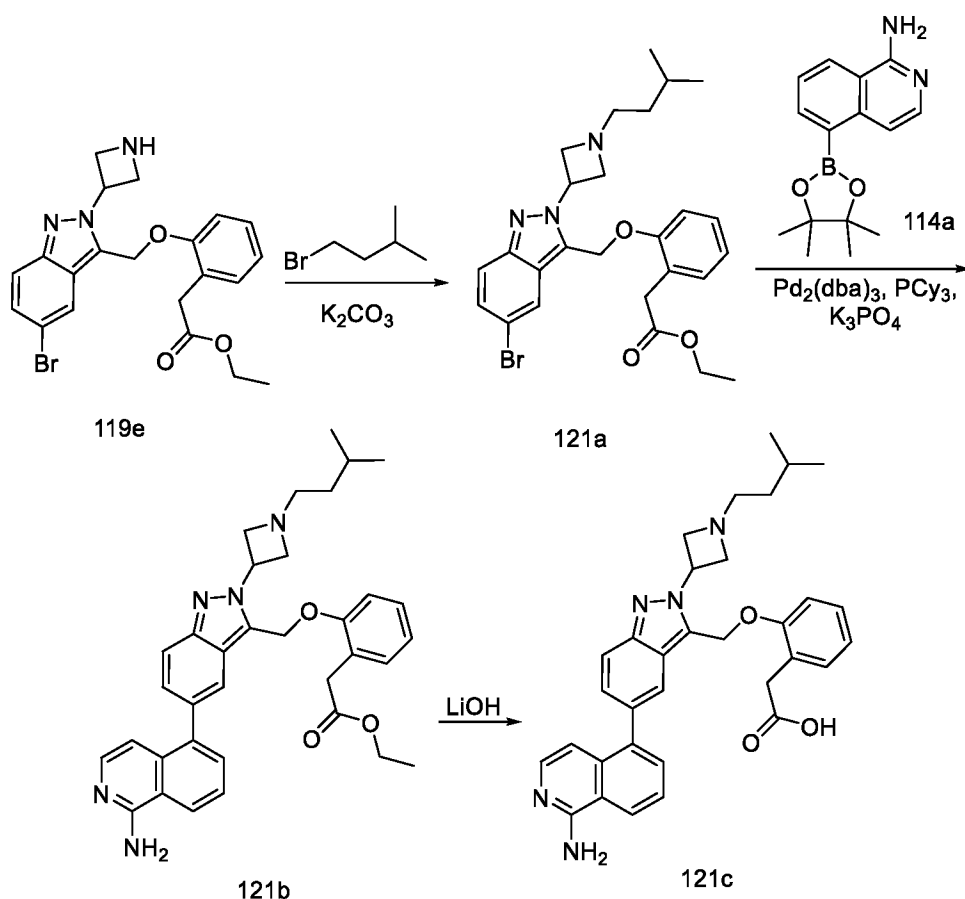
20

Соединение **120b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120a**) (100 мг, 0,199 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (81 мг, 0,299 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,149 мл, 0,597 ммоль), PCu_3 (22,33 мг, 0,080 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (36,5 мг, 0,040 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120b**) (58 мг, выход 51,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1).

10 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**120c**)

Соединение **120c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120b**) (58 мг, 0,103 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (14,30 мг, 0,597 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**120c**) (22 мг, выход 20,56%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,58 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,02 (д, $J = 64,0$ Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 9,35 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,68 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,11 – 8,02 (м, 1H), 8,00 – 7,93 (м, 1H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,67 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 1H), 7,34 – 7,18 (м, 3H), 7,00 – 6,89 (м, 2H), 5,97 – 5,72 (м, 1H), 5,71 – 5,59 (м, 2H), 4,91 – 4,55 (м, 4H), 3,75 – 3,65 (м, 4H), 3,34 – 3,32 (м, 2H), 2,54 (с, 3H); МС (ИЭР+): 538,3 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1).

Схема 121



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**121c**)

5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**121a**)

10 Соединение **121a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из этил-2-(2-((2-(азетидин-3-ил)-5-бром-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119e**) (500 мг, 1,125 ммоль) в ACN (10 мл), используя 1-бром-3-метилбутан (204 мг, 1,350 ммоль) и K_2CO_3 (389 мг, 2,81 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**121a**) (278 мг, выход 48,0%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 514,2 и 516,1 (M+1); (ИЭР-): 512,1 и 524,1 (M-1).

15 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**121b**)

Соединение **121b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**121a**) (135 мг, 0,262 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (106 мг, 0,394 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,197 мл, 0,787 ммоль), PCy_3 (29,4 мг, 0,105

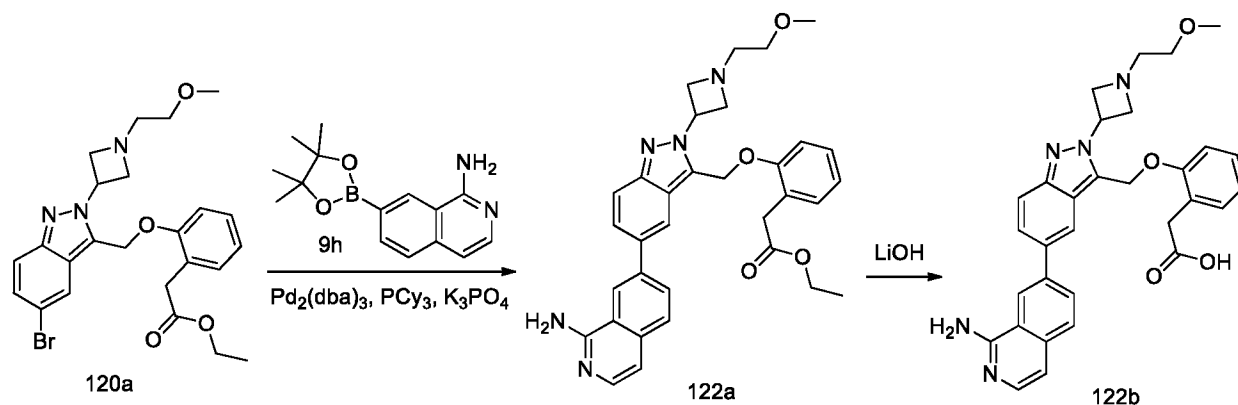
ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48,1 мг, 0,052 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**121b**) (66 мг, выход 43,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 578,3 (M+1).

5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**121c**)

Соединение **121c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**121b**) (66 мг, 0,114 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор

10 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (18,85 мг, 0,787 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**121c**) (35 мг, выход 24,27%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,50 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,81 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,23 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,66 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,93 – 7,82 (м, 2H), 7,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,46 – 7,39 (м, 1H), 7,35 – 7,19 (м, 3H), 7,02 – 6,89 (м, 2H), 6,02 – 5,79 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,90 – 4,28 (м, 4H), 3,57 – 3,42 (м, 4H), 1,79 – 1,60 (м, 1H), 1,59 – 1,41 (м, 2H), 0,94 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 550,3 (M+1); (ИЭР-): 548,2 (M-1).

20 Схема 122



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**122b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**122a**)

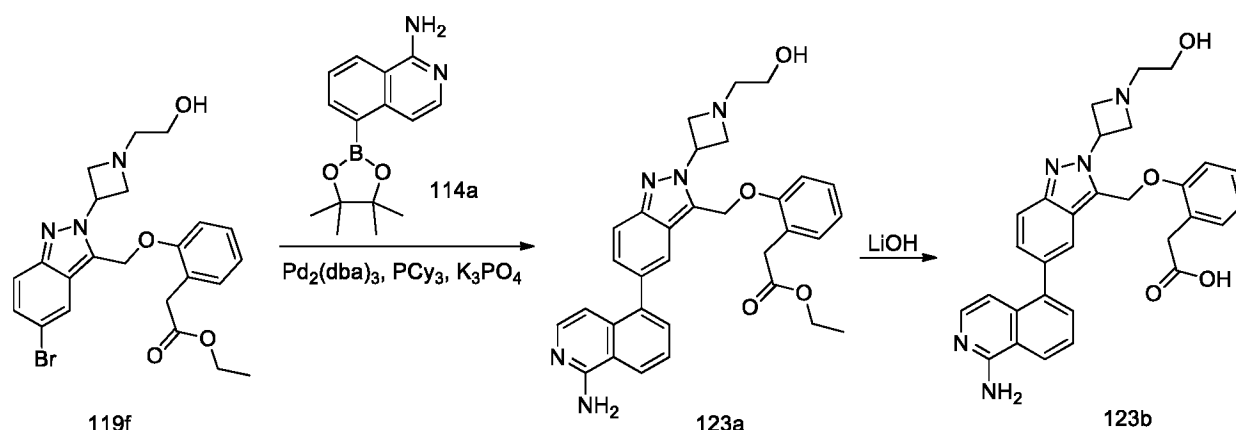
Соединение **122a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**120a**) (100 мг, 0,199 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1),

используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (53,8 мг, 0,199 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,149 мл, 0,597 ммоль), PCu_3 (22,33 мг, 0,08 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (36,5 мг, 0,040 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**122a**) (54 мг, выход 48,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,3 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**122b**)

Соединение **122b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**122a**) (54 мг, 0,095 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (14,3 мг, 0,597 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**122b**) (27 мг, выход 25,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,56 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,05 (м, 1H, D_2O обменивающийся), 9,38 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,04 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,91 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 3,9$ Гц, 2H), 7,30 – 7,18 (м, 2H), 7,04 – 6,91 (м, 1H), 5,97 – 5,63 (м, 3H), 4,89 – 4,54 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 3,62 – 3,57 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,33 – 3,29 (м, 3H); МС (ИЭР+) 538,2 (М+1); (ИЭР-) 536,2 (М-1).

Схема 123



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**123b**)

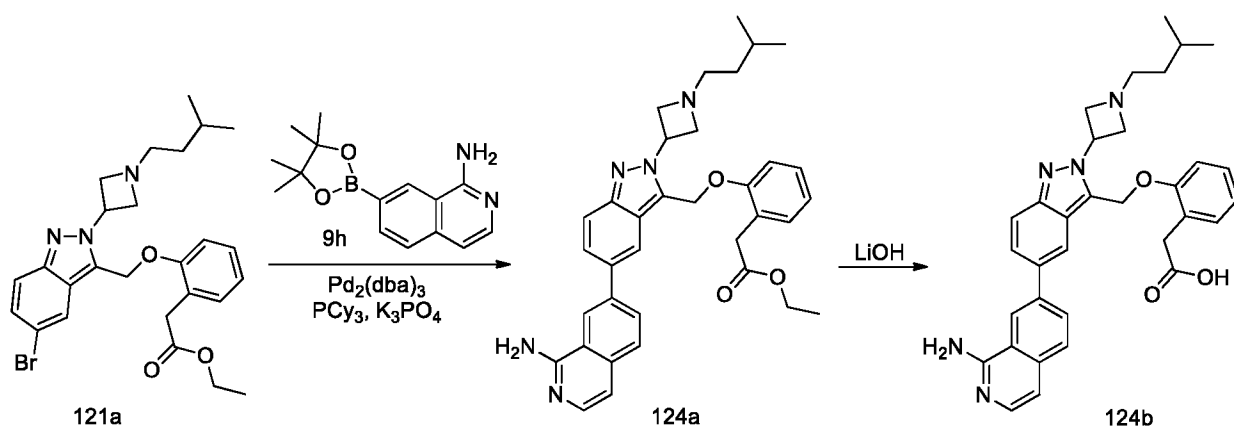
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**123a**)

Соединение **123a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119f**) (90 мг, 0,184 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (74,7 мг, 0,276 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,138 мл, 0,553 ммоль), PCu_3 (20,67 мг, 0,074 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (33,8 мг, 0,037 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**123a**) (53 мг, выход 052,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+) :552,3 (M+1).

10 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**123b**)

Соединение **123b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**123a**) (53 мг, 0,096 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (13,24 мг, 0,553 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**123b**) (20 мг, выход 20,73%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,50 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,29 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,67 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,67 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,33 – 7,18 (м, 3H), 7,01 – 6,88 (м, 2H), 5,97 – 5,74 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,32 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 4,89 – 4,58 (м, 4H), 3,75 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,59 – 3,46 (м, 4H); МС (ИЭР+) 524,3 (M+1), (ИЭР-) 522,2 (M-1).

Схема 124



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**124b**)

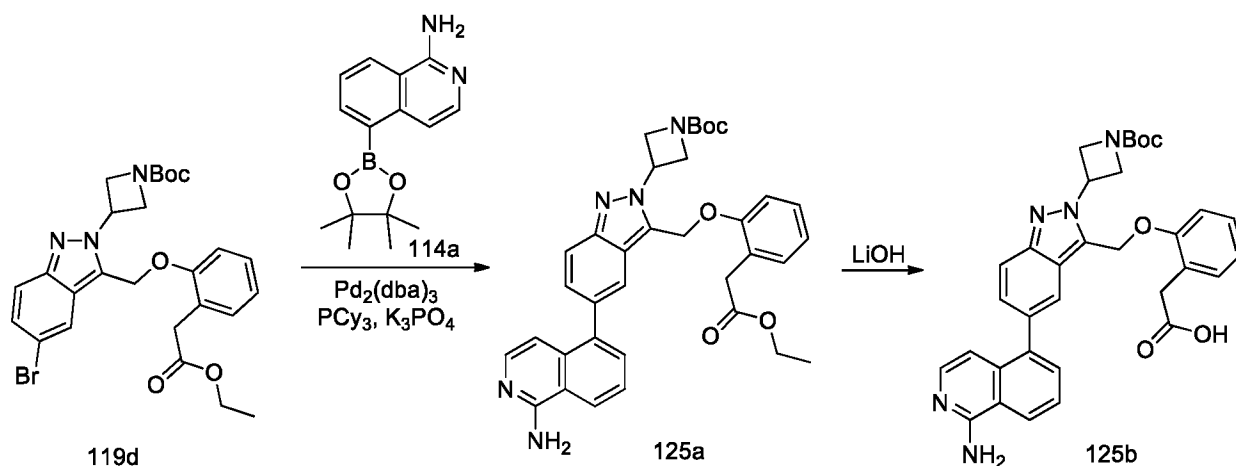
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**124a**)

Соединение **124a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**121a**) (135 мг, 0,262 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (106 мг, 0,394 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,197 мл, 0,787 ммоль), PCu_3 (29,4 мг, 0,105 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (48,1 мг, 0,052 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**124a**) (63 мг, выход 41,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 578,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**124b**)

Соединение **124b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**124a**) (63 мг, 0,109 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (18,85 мг, 0,787 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**124b**) (38 мг, выход 26,3%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,42 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,00 (д, $J = 116,5$ Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 9,28 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 9,07 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,09 – 7,96 (м, 2H), 7,91 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 4,2$ Гц, 2H), 7,26 (дд, $J = 7,2, 3,7$ Гц, 2H), 7,05 – 6,91 (м, 1H), 5,93 – 5,75 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,90 – 4,41 (м, 4H), 3,51 (с, 2H), 1,77 – 1,57 (м, 1H), 1,57 – 1,40 (м, 2H), 0,93 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 550,3 (M+1), (ИЭР-): 548,3 (M-1).

Схема 125



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**125b**)

5 Стадия-1: Получение *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2Н-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**125a**)

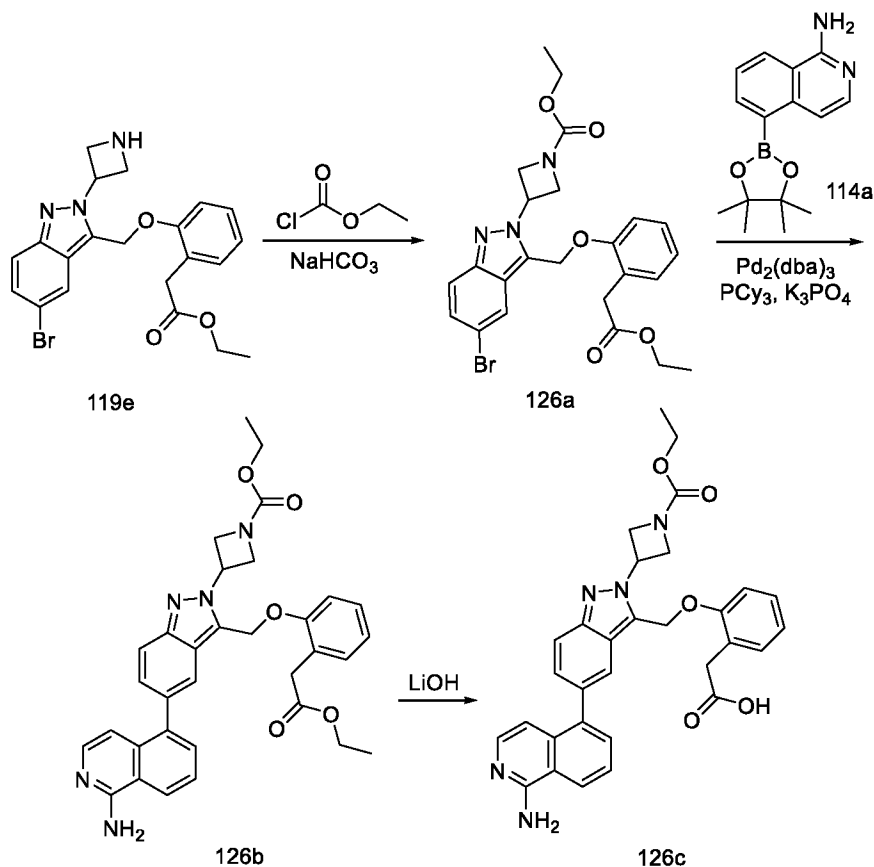
Соединение **125a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2Н-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**119d**) (340 мг, 0,624 ммоль) в диоксане (4 мл, 3:1) добавляли 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (253 мг, 0,937 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,468 мл, 1,873 ммоль), PCy₃ (70,1 мг, 0,250 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (114 мг, 0,125 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2Н-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**125a**) (182 мг, выход 48,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 608,3 (М+1).

15 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**125b**)

Соединение **125b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2Н-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**125a**) (182 мг, 0,299 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiОН·Н₂О (44,9 мг, 1,873 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**125b**) (126 мг, выход 34,8%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,53 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 12,17 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 9,29 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 8,67 (д, *J* = 8,3 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,96 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,92 – 7,80 (м, 2Н), 7,66 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,37 (дд, *J* = 8,9, 1,6

Гц, 1H), 7,30 – 7,23 (м, 2H), 7,21 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,02 – 6,86 (м, 2H), 5,81 – 5,48 (м, 3H), 4,63 – 4,17 (м, 4H), 3,47 (с, 2H), 1,44 (с, 9H); МС (ИЭР+) 580,2 (M+1); (ИЭР-) 578,2 (M-1).

Схема 126



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(этоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**126c**)

Стадия-1: Получение этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**126a**)

К раствору этил-2-(2-((2-(азетидин-3-ил)-5-бром-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата
 10 (**119e**) (450 мг, 1,013 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (3 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (128 мг, 1,519 ммоль) и этилхлорформат (0,145 мл, 1,519 ммоль) при 0 °С и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали.
 15 Полученный остаток очищали, используя метод-Ж, с получением этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**126a**) (290 мг, выход 55,5%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,18 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,46 – 7,38 (м, 1H), 7,36 – 7,30 (м, 1H), 7,29 – 7,19 (м, 2H), 7,03 – 6,89 (м, 1H), 5,76 – 5,63 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,54 – 4,29 (м, 4H), 4,10 – 4,04 (м, 2H), 3,78 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,20 – 1,16 (м, 3H), 0,88 (т, $J = 7,7, 6,5$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 516,1 и 518,1 (M+1); (ИЭР-): 514,0 и 516,1 (M-1).
 20

Стадия-2: Получение этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2Н-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**126b**)

Соединение **126b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2Н-индазол-2-

5 ил)азетидин-1-карбоксилата (**126a**) (145 мг, 0,281 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (114 мг, 0,421 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,211 мл, 0,842 ммоль), PCu_3 (23,62 мг, 0,084 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (51,4 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2Н-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**126b**) (70 мг, выход 43,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

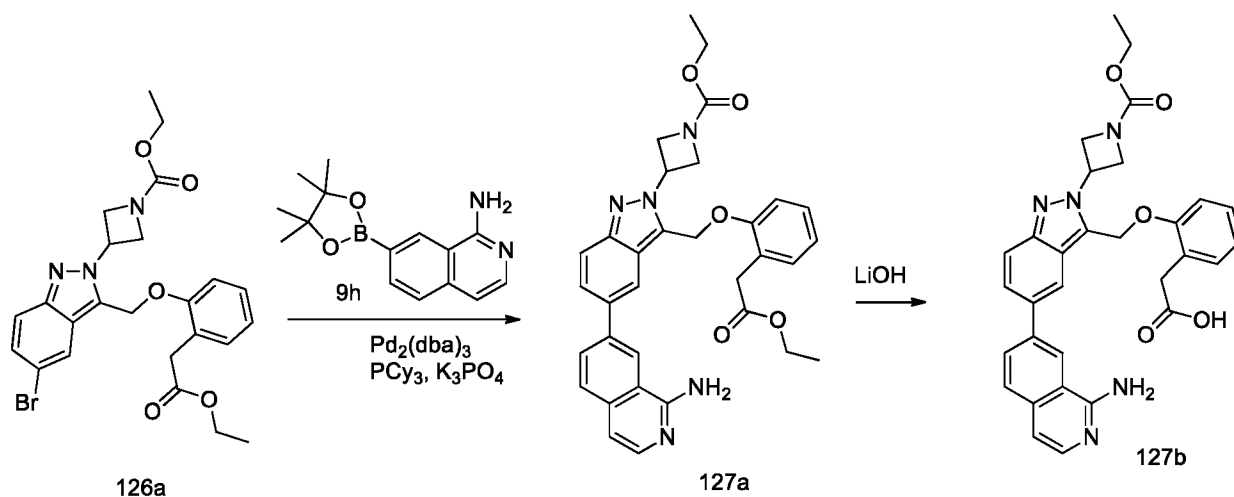
Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(этоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**126c**)

Соединение **126c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,

15 из этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2Н-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**126b**) (70 мг, 0,121 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (20,17 мг, 0,842 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(этоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**126c**) (32 мг, выход 20,66%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,42 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,27 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,66 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 2H), 7,66 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,43 – 7,34 (м, 1H), 7,34 – 7,26 (м, 2H), 7,22 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,05 – 6,86 (м, 2H), 5,79 – 5,67 (м, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,64 – 4,31 (м, 4H), 4,10 (к, $J =$

20 7,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 1,23 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 552,2 (M+1); (ИЭР-): 550,1 (M-1).

Схема 127



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(этоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**127b**)

Стадия-1: Получение этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**127a**)

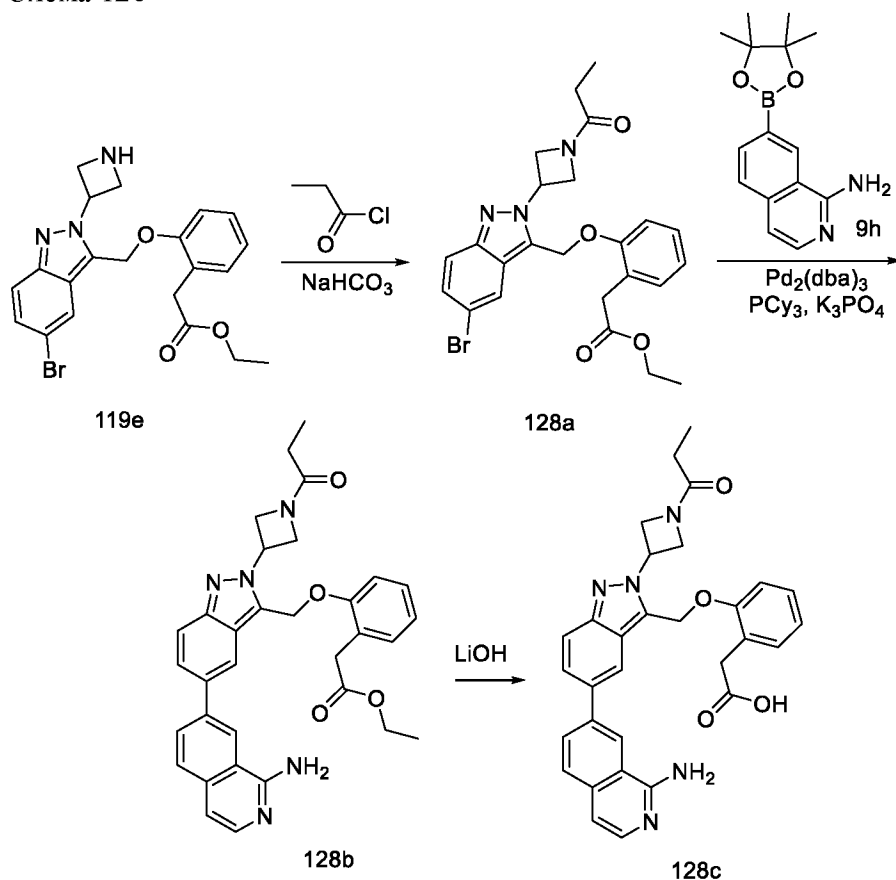
Соединение **127a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**126a**) (145 мг, 0,281 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (76 мг, 0,281 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,211 мл, 0,842 ммоль), PCy_3 (23,62 мг, 0,084 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (51,4 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**127a**) (69 мг, выход 42,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(этоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**127b**)

Соединение **127b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-2H-индазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (**127a**) (69 мг, 0,119 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (20,17 мг, 0,842 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(этоксикарбонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**127b**) (24 мг, выход 15,50%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,34 (с, 1H), 12,15 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,50 – 8,42 (м, 1H), 8,06 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,01 – 7,88 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 4,2$ Гц, 2H), 7,31 – 7,20 (м, 2H), 7,03 – 6,92 (м, 1H), 5,81 – 5,61 (м, 3H), 4,62 – 4,46 (м, 2H), 4,46 – 4,31 (м,

2H), 4,10 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 1,22 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) 552,2 (M + 1); (ИЭР-) 550,1 (M - 1).

Схема 128



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**128c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**128a**)

Соединение **128a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-
10 126, из этил-2-(2-((2-(азетидин-3-ил)-5-бром-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата
(**119e**) (450 мг, 1,013 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (3 мл), используя NaHCO₃ (128 мг, 1,519
ммоль) и пропионилхлорид (141 мг, 1,519 ммоль), с получением после обработки и очистки,
используя метод-Ж, этил-2-(2-((5-бром-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-
ил)метокси)фенил)ацетата (**128a**) (285 мг, выход 56,2%) в виде прозрачного масла; МС
15 (ИЭР+): 500,1 и 502,1 (M+1); (ИЭР-): 498,0 и 500,0 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**128b**)

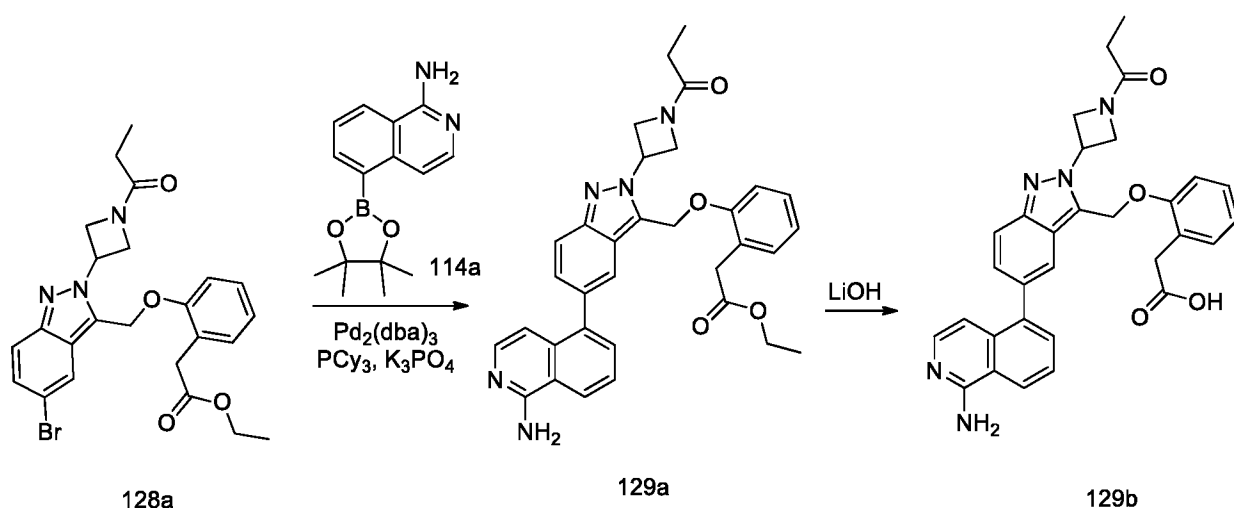
Соединение **128b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-
20 112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**128a**) (145 мг, 0,29 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (78 мг, 0,29 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,217 мл, 0,869 ммоль), PCy_3 (24,38 мг, 0,087 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (53,1 мг, 0,058 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**128b**) (68 мг, выход 41,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 564,3 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**128c**)

Соединение **128c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**128b**) (68 мг, 0,121 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (20,82 мг, 0,869 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**128c**) (33 мг, выход 21,26%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,23 (с, 1H), 12,19 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,47 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,02 – 7,88 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,38 – 7,31 (м, 2H), 7,31 – 7,21 (м, 2H), 7,05 – 6,93 (м, 1H), 5,83 – 5,54 (м, 3H), 4,70 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,65 – 4,54 (м, 1H), 4,45 (т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,40 – 4,29 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,17 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,03 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 536,3 (М+1); (ИЭР-): 534,1 (М-1).

Схема 129



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**129b**)

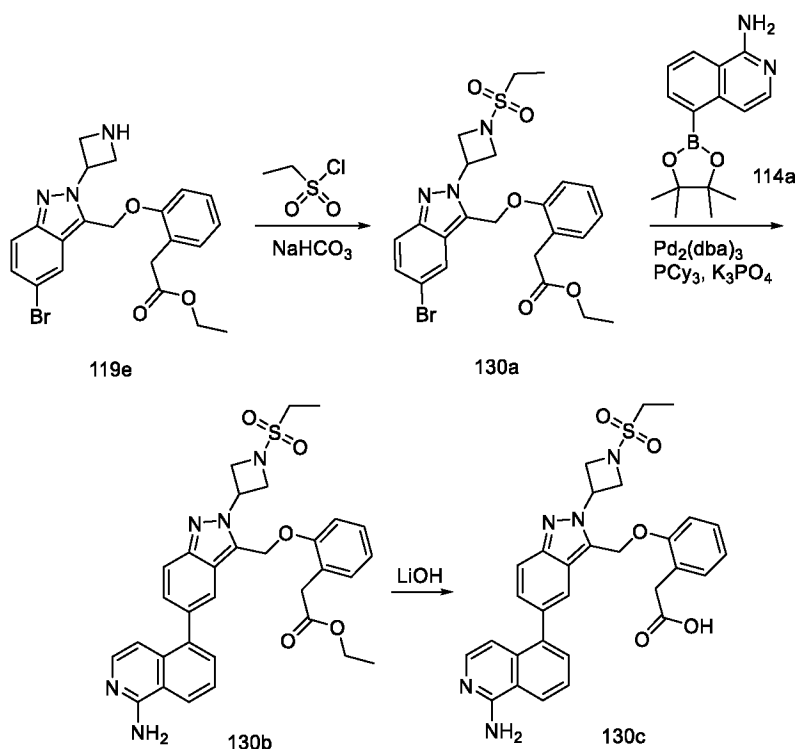
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**129a**)

Соединение **129a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**128a**) (145 мг, 0,290 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (117 мг, 0,435 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,217 мл, 0,869 ммоль), PCu_3 (24,38 мг, 0,087 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (53,1 мг, 0,058 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**129a**) (66 мг, выход 40,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 564,3 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**129b**)

Соединение **129b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**129a**) (66 мг, 0,117 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (20,82 мг, 0,869 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-пропионилазетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**129b**) (7 мг, выход 4,51%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,15 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,62 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,93 – 7,81 (м, 2H), 7,65 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,42 – 7,34 (м, 1H), 7,33 – 7,25 (м, 2H), 7,22 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,02 – 6,89 (м, 2H), 5,80 – 5,69 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,71 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,66 – 4,55 (м, 1H), 4,46 (т, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,42 – 4,31 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,18 (к, $J = 7,5$ Гц, 2H), 1,03 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) 536,2 (М +1); (ИЭР-) 534,2 (М -1).

Схема 130



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**130c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**130a**)

Соединение **130a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из этил-2-(2-((2-(азетидин-3-ил)-5-бром-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**119e**) (450 мг, 1,013 ммоль) в ТГФ (3 мл) и воде (3 мл), используя NaHCO_3 (128 мг, 1,519 ммоль) и этансульфонилхлорид (195 мг, 1,519 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ж, этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**130a**) (320 мг, выход 58,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 536,1 и 538,1 (M+1); (ИЭР-): 534,0 и 536,0 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**130b**)

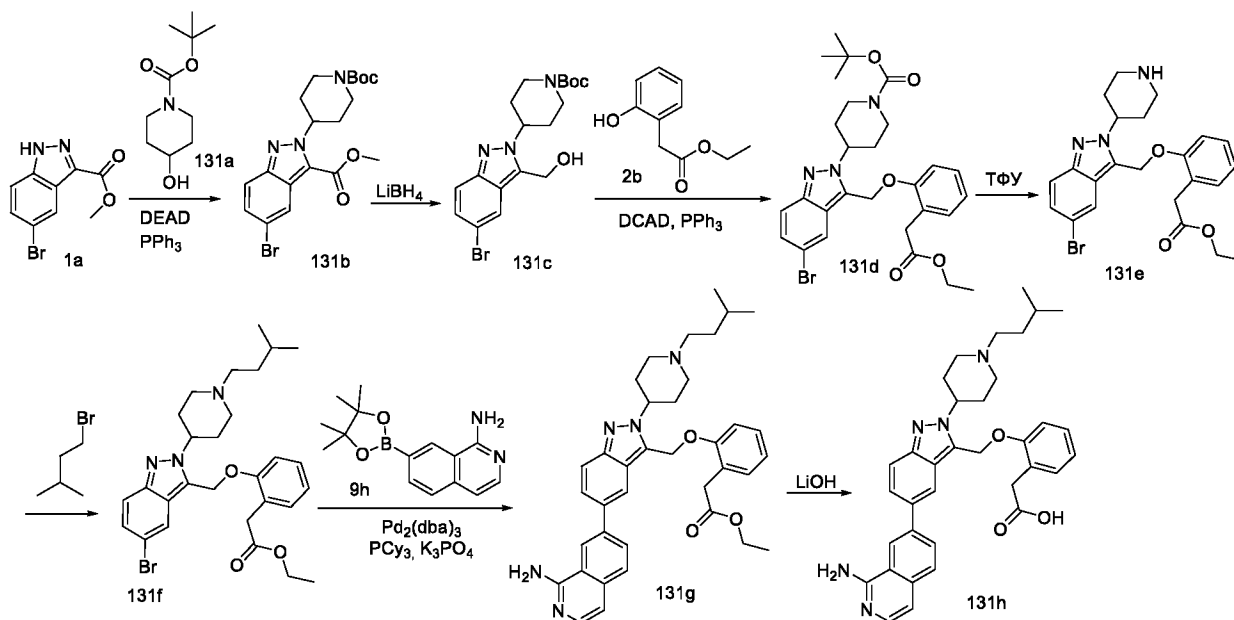
Соединение **130b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**130a**) (150 мг, 0,280 ммоль) в диоксане/2-МетГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (113 мг, 0,419 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,21 мл, 0,839 ммоль), PCy_3 (23,52 мг, 0,084 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51,2 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-

(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**130b**) (76 мг, выход 45,3%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 600,3 (М+1); (ИЭР-): 598,2 (М-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**130c**)

5 Соединение **130c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**130b**) (76 мг, 0,127 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (20,09 мг, 0,839 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**130c**) (37 мг, выход 23,15%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,39 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,18 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,24 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,65 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,66 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,45 – 7,34 (м, 1H), 7,34 – 7,26 (м, 2H), 7,22 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,02 – 6,91 (м, 2H), 5,84 – 5,71 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,64 – 4,50 (м, 2H), 4,41 (т, *J* = 8,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,32 – 3,26 (м, 2H), 1,32 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 572,2 (М+1); (ИЭР-): 570,1 (М-1).

Схема 131



20 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**131h**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-карбоксилата (**131b**)

Соединение **131b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-8, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (9 г, 35,3 ммоль) в ТГФ, используя DEAD (9,83 г, 56,5 ммоль), PPh₃ (14,81 г, 56,5 ммоль) и *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (**131a**) (11,36 г, 56,5 ммоль; номер CAS 109384-19-2), с получением после
5 обработки и очистки, используя метод-AR, метил-5-бром-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**131b**) (12,75 г, выход 82%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (дд, J = 1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 9,1, 0,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,72 - 5,55 (м, 1H), 4,13 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,07 - 2,81 (м, 2H), 2,13 - 1,88 (м, 4H), 1,44 (с, 9H); МС (ИЭР+): 460,0 и 462,1
10 (M+Na).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-4-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**131c**)

Соединение **131c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-119, из метил-5-бром-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-
15 карбоксилата (**131b**) (6 г, 13,69 ммоль) в ТГФ (30 мл), используя LiBH₄ (4M в ТГФ, 10,27 мл, 41,1 ммоль) и MeOH (1,661 мл, 41,1 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AR, *трет*-бутил-4-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**131c**) (5,5 г, выход 98%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,04 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,1, 1,9
20 Гц, 1H), 5,50 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,84 (к, J = 8,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,06 (м, 2H), 3,10 - 2,79 (м, 2H), 2,02 - 1,95 (м, 4H), 1,44 (с, 9H); МС (ИЭР+): 410,1 и 412,1 (M+1); (ИЭР-): 444,0 и 446,0 (M+Cl).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-4-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**131d**)

Соединение **131d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из *трет*-бутил-4-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**131c**) (5,5 г, 13,40 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя PPh₃ (3,87 г, 14,75 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (2,66 г, 14,75 ммоль) и раствор DCAD (5,41 г, 14,75 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-К, *трет*-бутил-4-
30 (5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-2H-индазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**131d**) (3,9 г, выход 50,8%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 572,2 и 574,2 (M+1), 594,1 и 596,1 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131e**)

Соединение **131e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из *трет*-бутил-4-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2Н-индазол-2-ил)пиперидине-1-карбоксилата (**131d**) (3,9 г, 6,81 ммоль, выход 50,8%) в ДХМ (30 мл), используя ТФУ (10,33 мл, 134 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, этил-2-(2-((5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131e**) (2,2 г, выход 34,7%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 472,1 и 474,1 (М+1)

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131f**)

Соединение **131f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из этил-2-(2-((5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131e**) (500 мг, 1,058 ммоль) в АСН (10 мл), используя 1-бром-3-метилбутан (192 мг, 1,270 ммоль) и К₂СО₃ (366 мг, 2,65 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131f**) (320 мг, выход 55,7%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 542,2 и 544,2 (М+1); (ИЭР-): 540,1 и 542,1 (М-1).

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131g**)

Соединение **131g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131f**) (160 мг, 0,295 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (120 мг, 0,442 ммоль), К₃РО₄ (2М водный раствор, 0,221 мл, 0,885 ммоль), РСу₃ (33,1 мг, 0,118 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (54,0 мг, 0,059 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У,

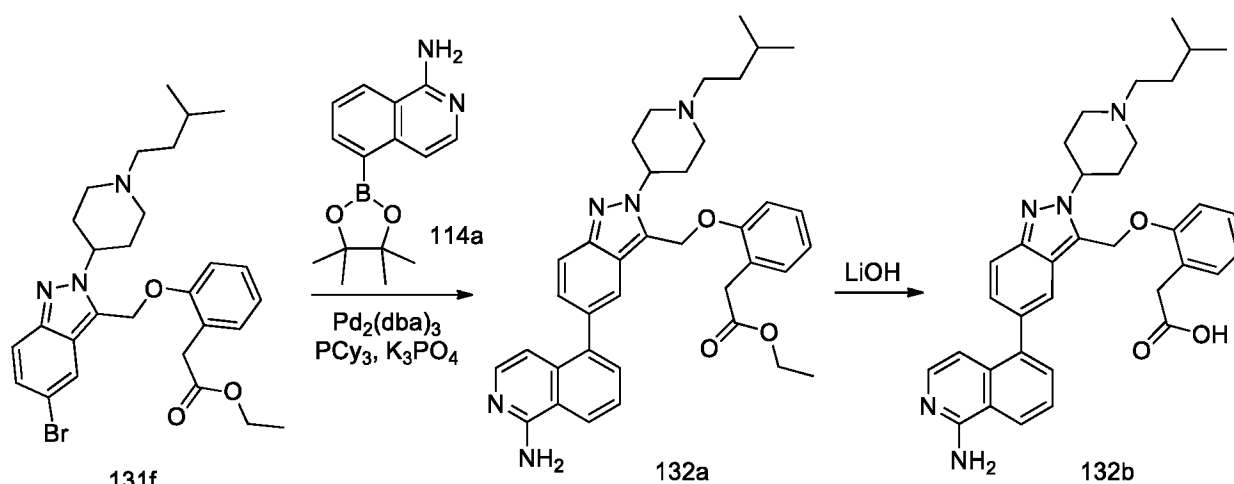
этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131g**) (76 мг, выход 42,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 606,3 (М+1); (ИЭР-): 604,3 (М-1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**131h**)

Соединение **131h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131g**) (76 мг, 0,125 ммоль, выход 42,5%) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiОН.Н₂О (21,19 мг, 0,885 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, НСl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**131h**)

(36 мг, выход 21,13%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,47 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 12,16 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 10,73 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 9,30 (с, 2H, D $_2$ O обменивающийся), 9,05 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,46 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,43 – 7,34 (м, 2H), 7,31 – 7,20 (м, 2H), 7,05 – 6,93 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,05 – 4,84 (м, 1H), 3,74 – 3,61 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,27 – 3,00 (м, 4H), 2,79 – 2,61 (м, 2H), 2,31 – 2,17 (м, 2H), 1,74 – 1,55 (м, 3H), 0,92 (д, J = 5,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 578,3 (M+1); (ИЭР-): 576,2 (M-1).

Схема 132



10

Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**132b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**132a**)

15

Соединение **132a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131f**) (160 мг, 0,295 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (120 мг, 0,442 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,221 мл, 0,885 ммоль), PCy_3 (33,1 мг, 0,118 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54,0 мг, 0,059 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U,

20

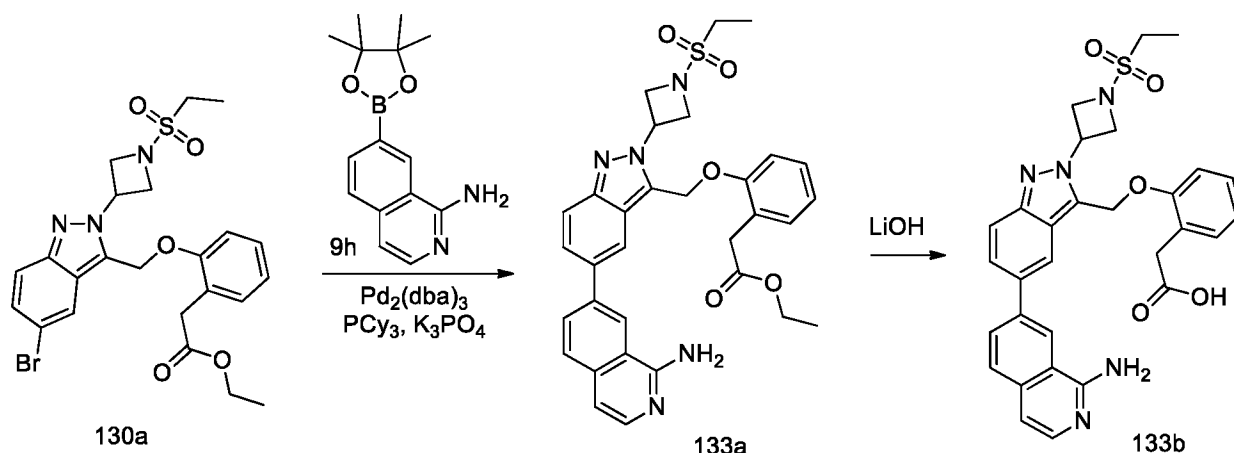
этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**132a**) (63 мг, выход 35,3%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 606,4 (M+1).

25

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**132b**)

Соединение **132b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**132a**) (63 мг, 0,104 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (21,19 мг, 0,885 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-изопентилпиперидин-4-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**132b**) (15 мг, выход 8,80%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,41 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,15 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 10,55 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,89 – 7,79 (м, 2H), 7,66 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,40 – 7,27 (м, 3H), 7,23 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,03 – 6,91 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 5,05 – 4,89 (м, 1H), 3,75 – 3,59 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,24 – 2,99 (м, 4H), 2,78 – 2,62 (м, 2H), 2,32 – 2,18 (м, 2H), 1,75 – 1,55 (м, 3H), 0,93 (д, *J* = 5,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 578,3 (M+1); (ИЭР-): 576,3 (M-1).

Схема 133



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**133b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**133a**)

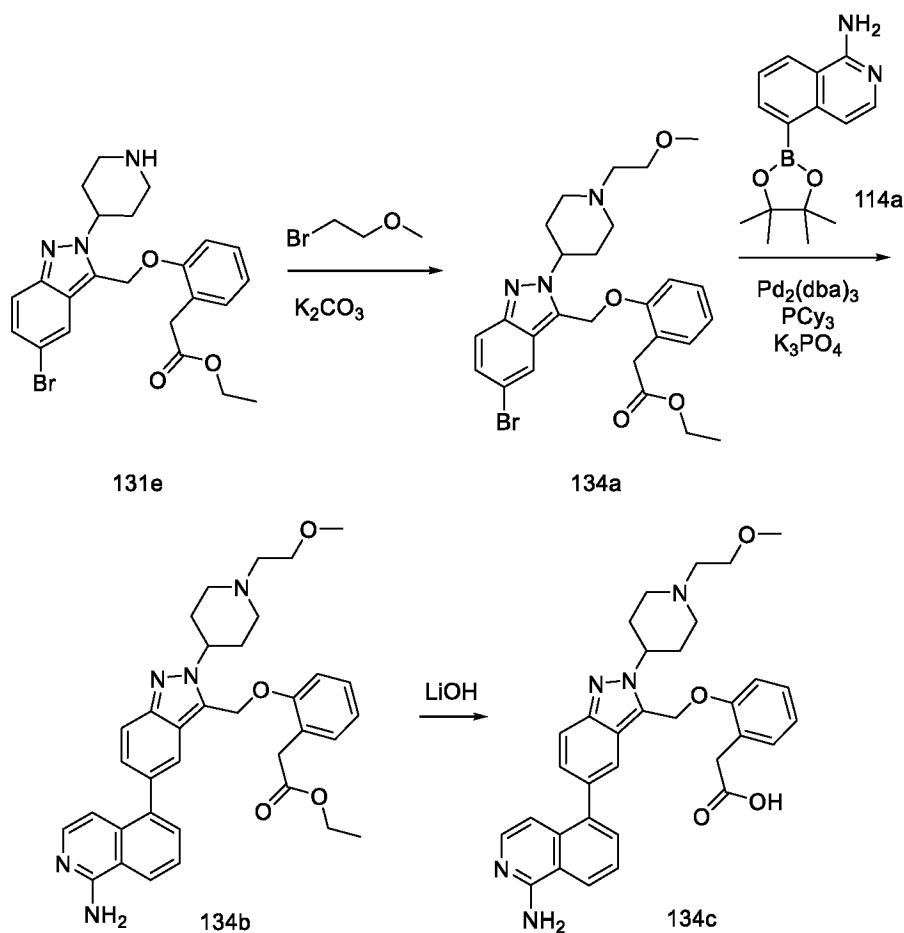
Соединение **133a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**130a**) (135 мг, 0,252 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (68,0 мг, 0,252 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,189 мл, 0,755 ммоль), PCy₃ (21,17 мг, 0,075 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (46,1 мг, 0,05 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-

(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**133a**) (58 мг, выход 38,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 600,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**133b**)

- 5 Соединение **133b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**133a**) (58 мг, 0,097 ммоль, выход 38,4%) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (18,08 мг, 0,755 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**133b**) (17 мг, выход 11,82%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,22 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,17 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,99 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,48 – 8,42 (м, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,01-7,89 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,30 (м, 2H), 7,25 (т, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,03 – 6,92 (м, 1H), 5,81 – 5,71 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,54 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,40 (т, *J* = 8,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,30 – 3,24 (м, 2H), 1,31 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 572,2 (M+1); (ИЭР-): 570,1 (M-1).

Схема 134



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**134c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**134a**)

5 Соединение **134a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из этил-2-(2-((5-бром-2-(пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**131e**) (500 мг, 1,058 ммоль) в ДМФА (6 мл), используя 1-бром-2-метоксиэтил (177 мг, 1,270 ммоль) и K_2CO_3 (366 мг, 2,65 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-
10 ил)метокси)фенил)ацетата (**134a**) (96 мг, выход 17,10%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 530,2 и 532,2 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**134b**)

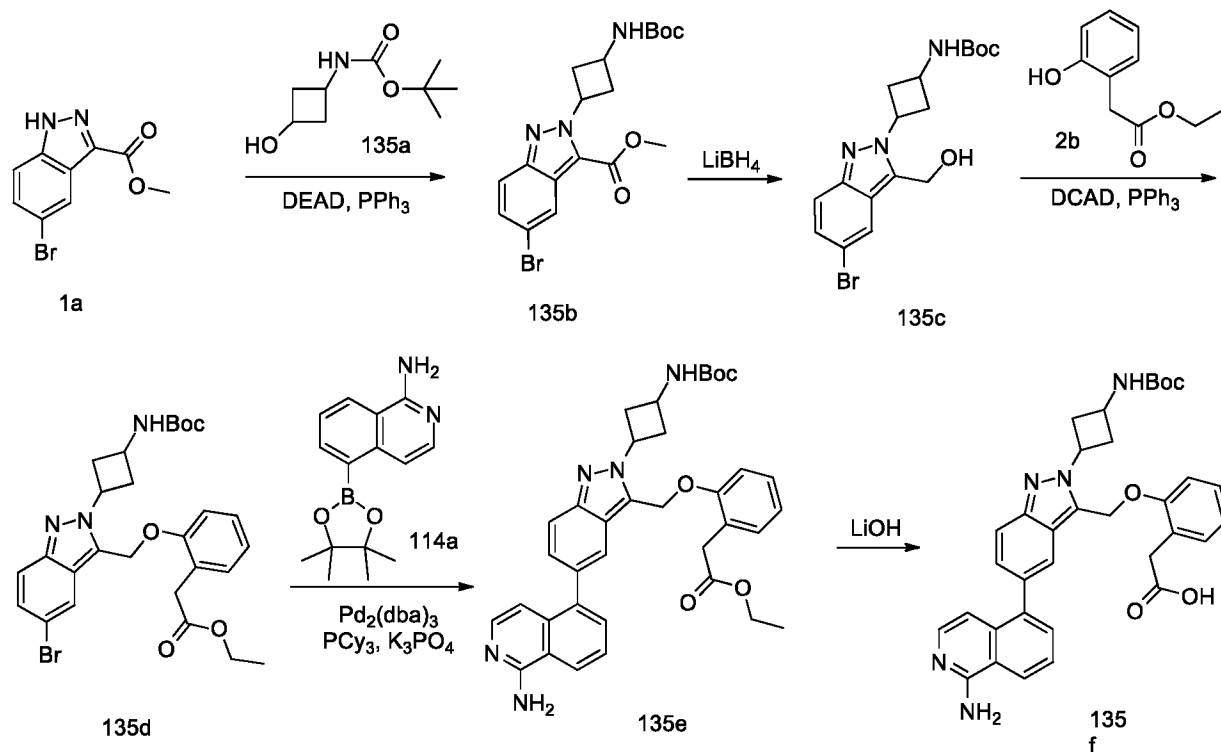
Соединение **134b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-
15 112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**134a**) (96 мг, 0,181 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (73,3 мг, 0,271 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,136 мл, 0,543 ммоль), PCu_3 (15,23 мг, 0,054 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (33,1 мг, 0,036 ммоль), с получением после обработки и очистки,
20 используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**134b**) (65 мг, выход 60,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**134c**)

25 Соединение **134c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**134b**) (65 мг, 0,109 ммоль, выход 60,5%) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (13,0 мг, 0,543 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной
30 кислоты (**134c**) (18 мг, выход 17,58%) в виде белого твердого вещества, 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,42 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,55 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,26 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,65 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,92 – 7,79 (м, 2H), 7,65 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,41 – 7,26 (м, 3H),
35 7,23 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,03 – 6,89 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 5,05 – 4,88 (м, 1H), 3,77 (т, $J = 4,6$

Гц, 2H), 3,68 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,34 – 3,32 (м, 5H), 3,30 – 3,17 (м, 2H), 2,79 – 2,60 (м, 2H), 2,31 – 2,17 (м, 2H); МС (ИЭР+): 566,2; (ИЭР-): 564,2 (M-1).

Схема 135



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**135f**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**135b**)

10 Соединение **135b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-8, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (8 г, 31,4 ммоль) в ТГФ, используя DEAD (10,92 г, 62,7 ммоль), PPh₃ (16,45 г, 62,7 ммоль), *трет*-бутил-3-гидроксициклобутилкарбамат (**135a**) (11,75 г, 62,7 ммоль; номер CAS 154748-63-7), с получением после обработки и очистки, используя метод-AR, метил-5-бром-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**135b**) (10,5 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 446,1 и 448,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)циклобутил-карбамата (**135c**)

20 Соединение **135c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-119, из метил-5-бром-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**135b**) (10,5 г, 24,75 ммоль) в ТГФ (100 мл), используя LiBH₄ (4M в ТГФ, 18,56 мл, 74,2 ммоль) и MeOH (3,00 мл, 74,2 ммоль), с получением после обработки и

очистки, используя метод-AS, *трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)циклобутил-карбамата (**135c**) (8 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 396,1 и 398,0 (M+1).

5 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135d**)

Соединение **135d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из *трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)циклобутил-карбамата (**135c**) (6,5 г, 16,4 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя PPh₃ (4,73 г, 18,04 ммоль), этил-2-(2-гидрокси)фенил)ацетат (**2b**) (3,25 г, 18,04 ммоль) и раствор DCAD (6,63 г, 18,04 ммоль) в 10 ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-К, этил-2-(2-((5-бром-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135d**) (6,1 г, выход 66,6%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 558,2 и 560,2 (M+1).

15 Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135e**)

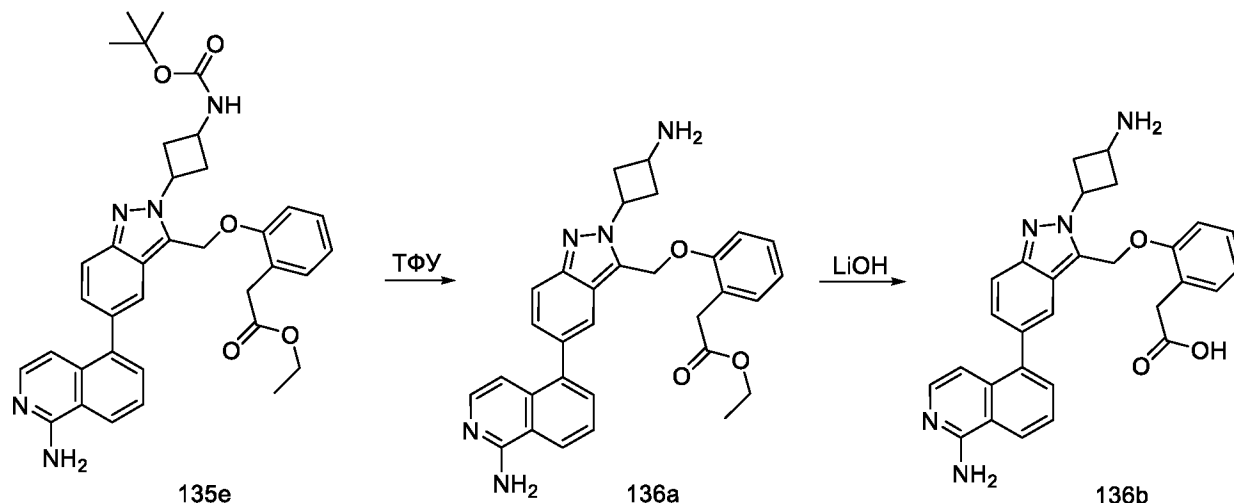
Соединение **135e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135d**) (250 мг, 0,448 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (181 20 мг, 0,671 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,336 мл, 1,343 ммоль), PCu₃ (50,2 мг, 0,179 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (82 мг, 0,090 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135e**) (168 мг, выход 60,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

25 Стадия-5, Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**135f**)

Соединение **135f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135e**) (84 30 мг, 0,135 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (32,2 мг, 1,343 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**135f**) (41 мг, выход 30%) в виде белого твердого 35 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,35 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,16 (с, 1H,

D₂O обменивающийся), 9,22 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7,89 – 7,80 (м, 2H), 7,65 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, D₂O обменивающийся), 7,33 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 4,2$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,03 – 6,89 (м, 2H), 5,67 – 5,51 (м, 2H), 5,09 – 4,94 (м, 1H), 3,99 – 3,83 (м, 1H), 3,47 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,91 – 2,57 (м, 4H), 1,40 (с, 9H); МС (ИЭР+) 594,2 (M+1); (ИЭР-) 592,2 (M-1).

Схема 136



Получение 2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**136b**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**136a**)

Соединение **136a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из

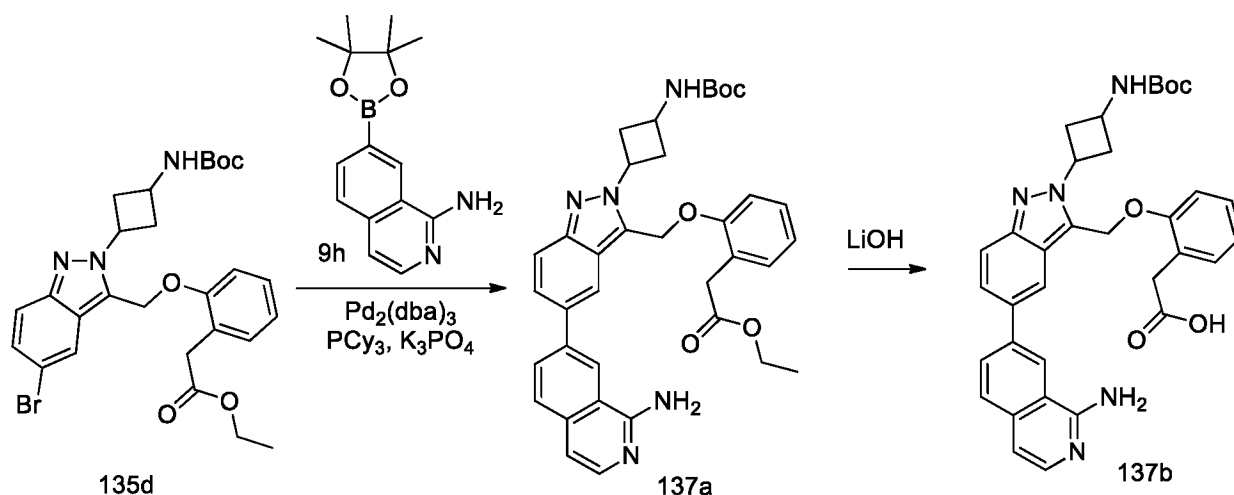
15 этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(3-*tert*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135e**) (84 мг, 0,135 ммоль) в ДХМ (4 мл), используя ТФУ (0,104 мл, 1,351 ммоль), с получением после обработки этил-2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**136a**) (68 мг, выход 96%) в виде желтого масла, и использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+): 522,2 (M+1).

20 Стадия-2: Получение 2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**136b**)

Соединение **136b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**136a**) (68 мг, 0,130 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (9,71 мг, 0,405 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**136b**) (42 мг, выход 63,0%) в виде

белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,74 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,43 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,73 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,70 – 8,55 (м, 3H, D₂O обменивающийся), 8,06 – 7,90 (м, 2H), 7,90 – 7,79 (м, 2H), 7,74 – 7,62 (м, 1H), 7,36 (дд, $J = 8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 7,25 – 7,15 (м, 1H), 7,00 – 6,90 (м, 2H),
 5,60 (д, $J = 4,2$ Гц, 2H), 5,28 – 5,13 (м, 1H), 3,75 – 3,59 (м, 1H), 3,49 (д, $J = 4,7$ Гц, 2H), 3,01 – 2,82 (м, 4H); МС (ИЭР+): 494,2 (M+1); (ИЭР-): 492,1 (M-1).

Схема 137



Получение

2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(3-(*tert*-

10 бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**137b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(3-(*tert*-
 бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**137a**)

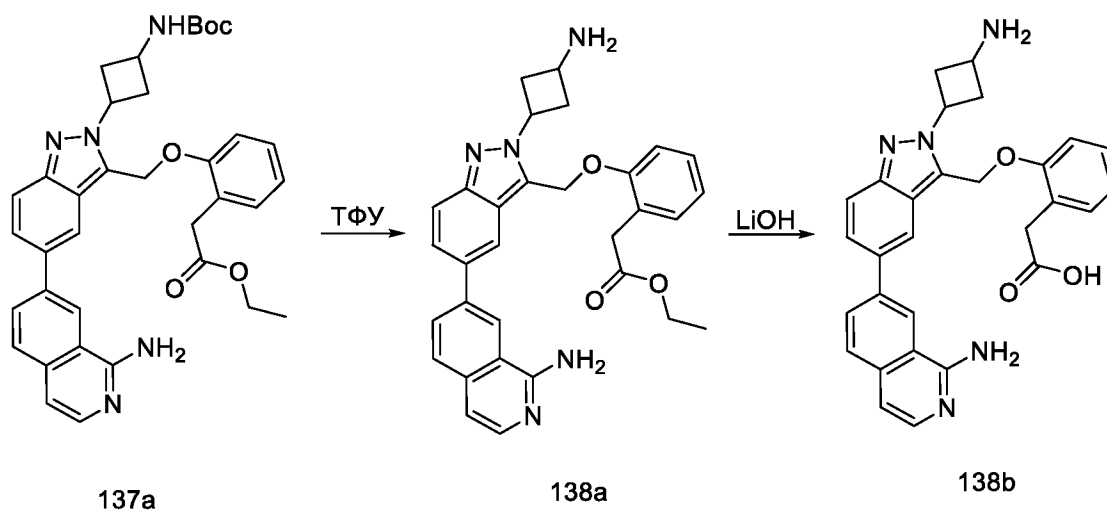
Соединение **137a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-
 15 112, из этил-2-(2-((5-бром-2-(3-(*tert*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**135d**) (250 мг, 0,448 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (181 мг, 0,671 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,336 мл, 1,343 ммоль), PCy₃ (37,7 мг, 0,134 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (82 мг, 0,09 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя
 20 метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(3-(*tert*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**137a**) (160 мг, выход 57,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(3-(*tert*-
 бутоксикарбониламино)циклобутил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты
 25 (**137b**)

Соединение **137b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
 из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(3-(*tert*-

бутоксикарбониламино)циклобутил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**137a**) (80 мг, 0,129 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (32,2 мг, 1,343 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**137b**) (43 мг, выход 16,18%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,29 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,18 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,99 (с, 1H), 8,50 – 8,41 (м, 2H), 8,05 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,82 (м, 2H), 7,68 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,41 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,36 – 7,30 (м, 2H), 7,30 – 7,21 (м, 2H), 7,03 – 6,90 (м, 1H), 5,69 – 5,57 (м, 2H), 5,42 – 5,32 (м, 1H), 5,07 – 4,91 (м, 1H), 4,57 – 4,45 (м, 1H), 3,99 – 3,83 (м, 1H), 3,51 – 3,47 (м, 2H), 2,85 – 2,60 (м, 4H), 1,40 (с, 9H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,2 (M-1).

Схема 138



Получение 2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**138b**)

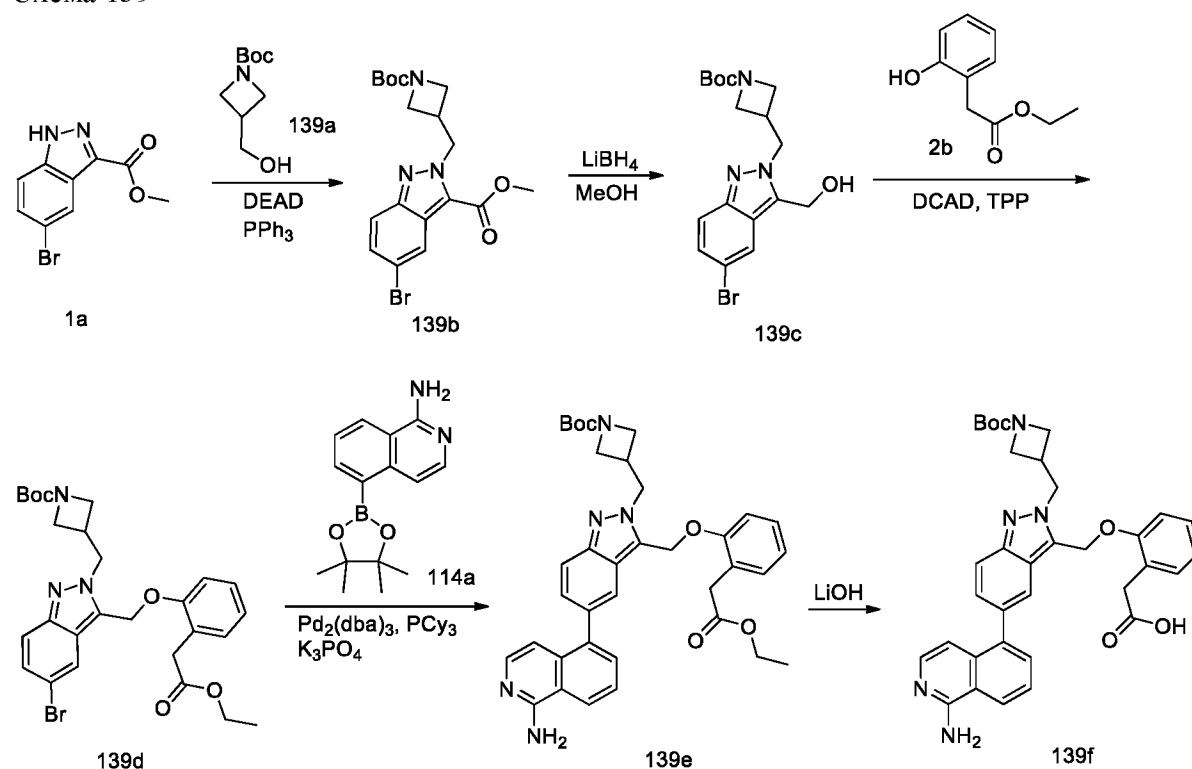
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**138a**)

Соединение **138a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-(3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклобутил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**137a**) (80 мг, 0,129 ммоль) в ДХМ (4 мл), используя ТФУ (0,099 мл, 1,287 ммоль), с получением после обработки этил-2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**138a**) (48 мг, выход 71,5%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 522,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**138b**)

Соединение **138b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**138a**) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (9,24 мг, 0,386 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((2-(3-аминоциклобутил)-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**138b**) (27 мг, выход 42,5%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,85 – 13,35 (м, 1H, D₂O обменивающийся), 9,91 – 9,17 (м, 1H, D₂O обменивающийся), 9,16 – 9,07 (м, 1H), 8,63 – 8,54 (м, 3H, 2H D₂O обменивающийся), 8,45 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,93 (м, 1H), 7,85 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,70 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,40 – 7,28 (м, 2H), 7,27 – 7,17 (м, 2H), 7,03 – 6,92 (м, 1H), 5,74 – 5,60 (м, 2H), 5,26 – 5,11 (м, 1H), 3,74 – 3,61 (м, 1H), 3,55 – 3,49 (м, 2H), 3,00 – 2,83 (м, 4H); MS (ИЭР+): 494,2 (M+1); (ИЭР-): 492,2 (M-1).

Схема 139



15 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**139f**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**139b**)

Соединение **139b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-8, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (12 г, 47,0 ммоль) в ТГФ, используя DEAD (16,39 г, 94 ммоль), PPh₃ (24,68 г, 94 ммоль) и *tert*-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (**139a**) (17,62 г, 94 ммоль; номер CAS 142253-56-

3), с получением после обработки и очистки, используя метод-AR, метил-5-бром-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**139b**) (17 г, выход 85%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,81 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 9,1, 1,8 Гц, 1H), 5,07 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,91 (т, *J* = 8,3 Гц, 2H), 3,83 - 3,68 (м, 2H), 3,25 - 3,08 (м, 1H), 1,37 (с, 9H); МС (ИЭР+): 424,1 и 426,1 (M+1).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-3-((5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139c**)

Соединение **139c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-119, из метил-5-бром-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**139b**) (17 г, 40,1 ммоль) в ТГФ (100 мл), используя LiВН₄ (4М в ТГФ, 30,1 мл, 120 ммоль) и MeOH (4,86 мл, 120 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-X, *трет*-бутил-3-((5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139c**) (13,5 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,03 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J* = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,52 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,89 (д, *J* = 5,4 Гц, 2H), 4,65 (д, *J* = 7,4 Гц, 2H), 3,96 - 3,84 (м, 2H), 3,84 - 3,67 (м, 2H), 3,25 - 3,07 (м, 1H), 1,37 (с, 9H); МС (ИЭР+): 396,1 и 398,1 (M+1).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-3-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139d**)

Соединение **139d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из *трет*-бутил-3-((5-бром-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139c**) (10,5 г, 26,5 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя PPh₃ (7,64 г, 29,1 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**2b**) (5,25 г, 29,1 ммоль) и раствор DCAD (10,70 г, 29,1 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-K, *трет*-бутил-3-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139d**) (10 г, выход 67,6%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 558,2 и 560,1 (M+1); (ИЭР-): 556,1 и 558,1 (M-1).

Стадия-4: Получение *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139e**)

Соединение **139e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из *трет*-бутил-3-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139d**) (250 мг, 0,448 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (181 мг, 0,671 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,336 мл, 1,343 ммоль), РСu₃ (50,2 мг,

0,179 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (82 мг, 0,090 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139e**) (152 мг, выход 54,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

5 Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**139f**)

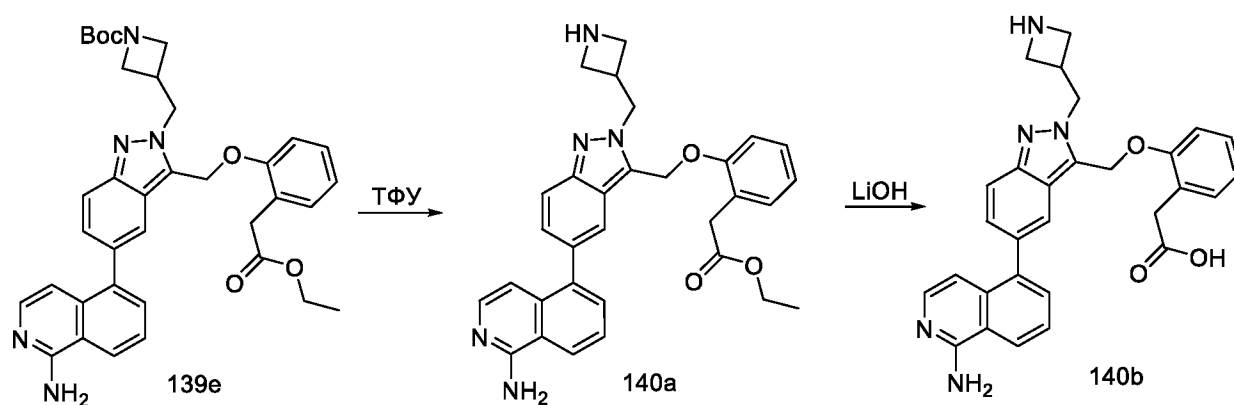
Соединение **139f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из

10 *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139e**) (76 мг, 0,122 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (32,2 мг, 1,343 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**139f**) (44 мг, выход 33%) в виде белого твердого

15 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,15 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,02 – 7,91 (м, 2H), 7,90 – 7,74 (м, 2H), 7,64 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,39 – 7,25 (м, 3H), 7,21 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,03 – 6,88 (м, 2H), 5,64 (с, 2H), 4,75 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 4,04 – 3,90 (м, 2H), 3,90 – 3,72 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,29 – 3,15 (м, 1H), 1,38 (с, 9H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-):

20 592,2 (M-1).

Схема 140



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(азетидин-3-илметил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**140b**)

25 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(азетидин-3-илметил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**140a**)

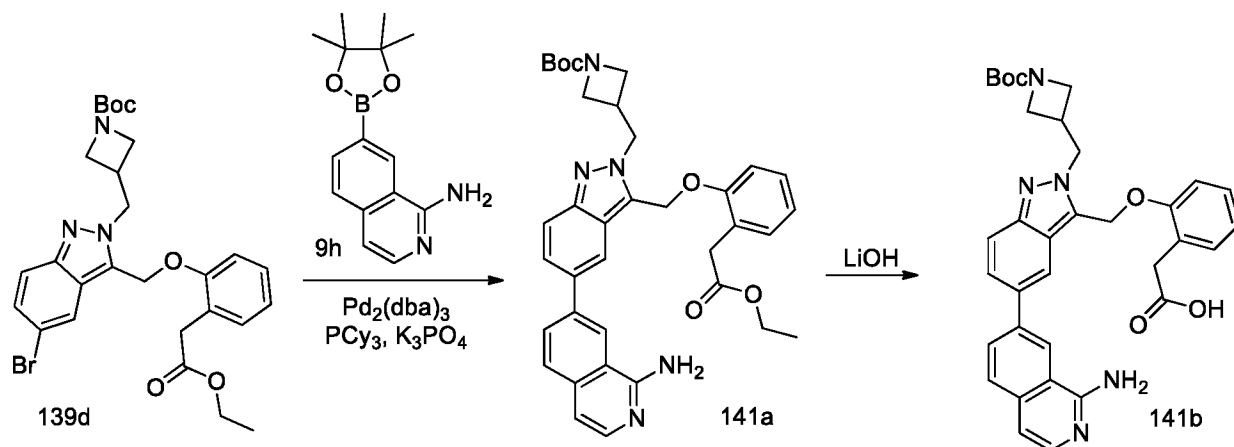
Соединение **140a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из

оксоэтил)феноксиметил)-2Н-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139e**) (76 мг, 0,122 ммоль) в ДХМ (4 мл), используя ТФУ (0,094 мл, 1,222 ммоль), с получением после обработки этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(азетидин-3-илметил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**140a**) (50 мг, выход 78%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 522,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(азетидин-3-илметил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**140b**)

Соединение **140b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(азетидин-3-илметил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**140a**) (50 мг, 0,096 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (8,78 мг, 0,367 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(азетидин-3-илметил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**140b**) (28 мг, выход 46,4%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,66 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,63 – 9,10 (м, 4H, D₂O обменивающийся), 8,70 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,85 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,38 – 7,26 (м, 3H), 7,22 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,01-6,91 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 4,85 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,03 – 3,96 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 3,46 – 3,38 (м, 1H); МС (ИЭР+): 494,2 (M+1); (ИЭР-): 492,1 (M-1).

20 Схема 141



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**141b**)

Стадия-1: Получение *tert*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-2Н-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**141a**)

Соединение **141a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из *tert*-бутил-3-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-2Н-индазол-2-

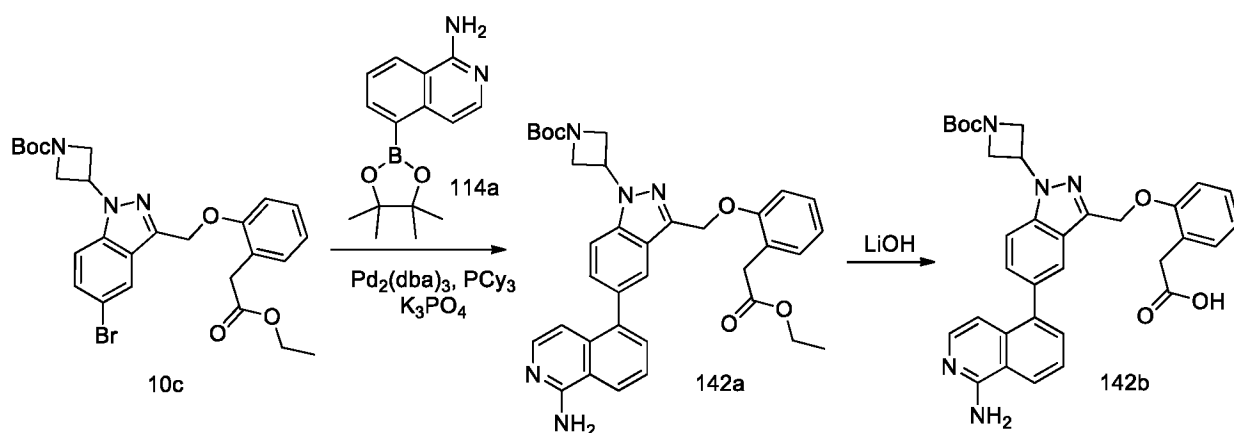
ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**139d**) (250 мг, 0,448 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (181 мг, 0,671 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,336 мл, 1,343 ммоль), PCu_3 (37,7 мг, 0,134 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (82 мг, 0,090 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**141a**) (188 мг, выход 67,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной

кислоты (**141b**)

Соединение **141b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-2H-индазол-2-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**141a**) (188 мг, 0,302 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (32,2 мг, 1,343 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**141b**) (75 мг, выход 28,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,42 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,56 – 9,06 (м, 2H, D_2O обменивающийся), 9,01 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,44 (дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J = 9,1, 1,8$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,39 – 7,31 (м, 2H), 7,30 – 7,19 (м, 2H), 7,02 – 6,90 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,73 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 4,05 – 3,89 (м, 2H), 3,89 – 3,74 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,28 – 3,12 (м, 1H), 1,37 (с, 9H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,2 (M-1).

Схема 142



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**142b**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (**142a**)

Соединение **142a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-

112, из *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-

5 ил)азетидин-1-карбоксилата (**10c**) (250 мг, 0,459 ммоль) в диоксане (4 мл), используя 5-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (186 мг, 0,689

ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,344 мл, 1,378 ммоль), PCu_3 (51,5 мг, 0,184 ммоль) и

$Pd_2(dba)_3$ (84 мг, 0,092 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-

U, *трет*-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-

10 оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (**142a**) (120 мг, выход

43,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(*трет*-

бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты

(**142b**)

15 Соединение **142b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,

из

трет-бутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (**142a**) (120 мг, 0,197

ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (33,0 мг, 1,378 ммоль) в воде (1 мл), с

получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-

20 аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**142b**) (38 мг, выход 14,28%) в виде белого твердого

вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,22 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H,

D_2O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,99 –

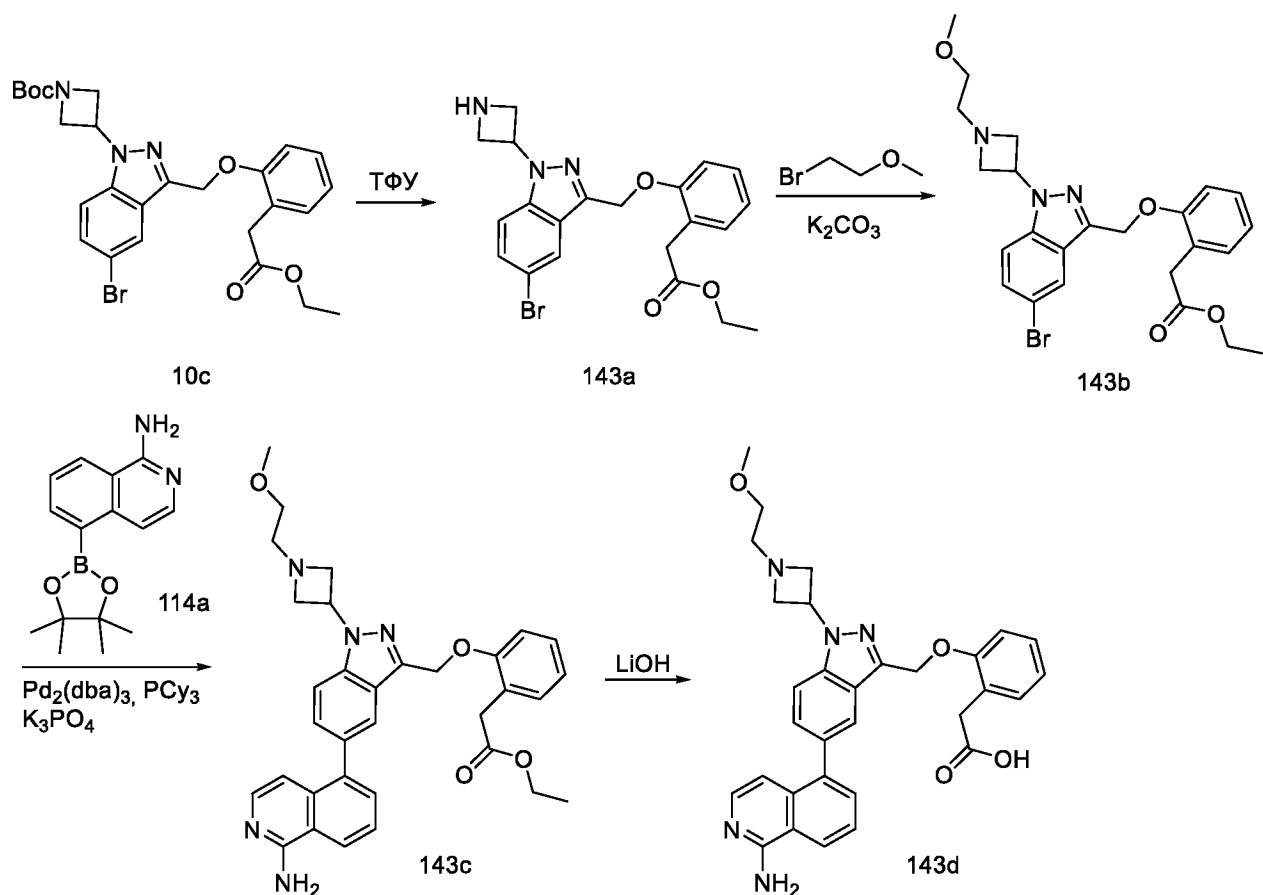
7,90 (м, 2H), 7,90 - 7,80 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,31 – 7,22

25 (м, 2H), 7,18 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,99 – 6,86 (м, 2H), 5,86 – 5,72 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,52 -

4,38 (м, 2H), 4,38 – 4,20 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 1,45 (с, 9H); МС (ИЭР+): 580,2 (M+1); (ИЭР-):

578,2 (M-1).

Схема 143



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**143d**)

5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1-(азетидин-3-ил)-5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143a**)

Соединение **143a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из *трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (**10c**) (1,8 г, 3,31 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя ТФУ (2,55 мл, 33,1 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АТ, этил-2-(2-((1-(азетидин-3-ил)-5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143a**) (1,3 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,11 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,39 - 7,24 (м, 2H), 7,23 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,96 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 5,96 - 5,79 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,56 - 4,38 (м, 4H), 3,94 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,97 (т, J = 7,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -73,44; МС (ИЭР+): 444,0 и 446,1 (M+1); (ИЭР-): 442,0 и 444,0 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143b**)

Соединение **143b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106 из этил-2-(2-((1-(азетидин-3-ил)-5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143a**)

(430 мг, 0,968 ммоль) в АСН (10 мл), используя 1-бром-2-метоксиэтил (202 мг, 1,452 ммоль) и K_2CO_3 (669 мг, 4,84 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143b**) (280 мг, выход 57,6%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 502,1 и 504,1 (M+1).

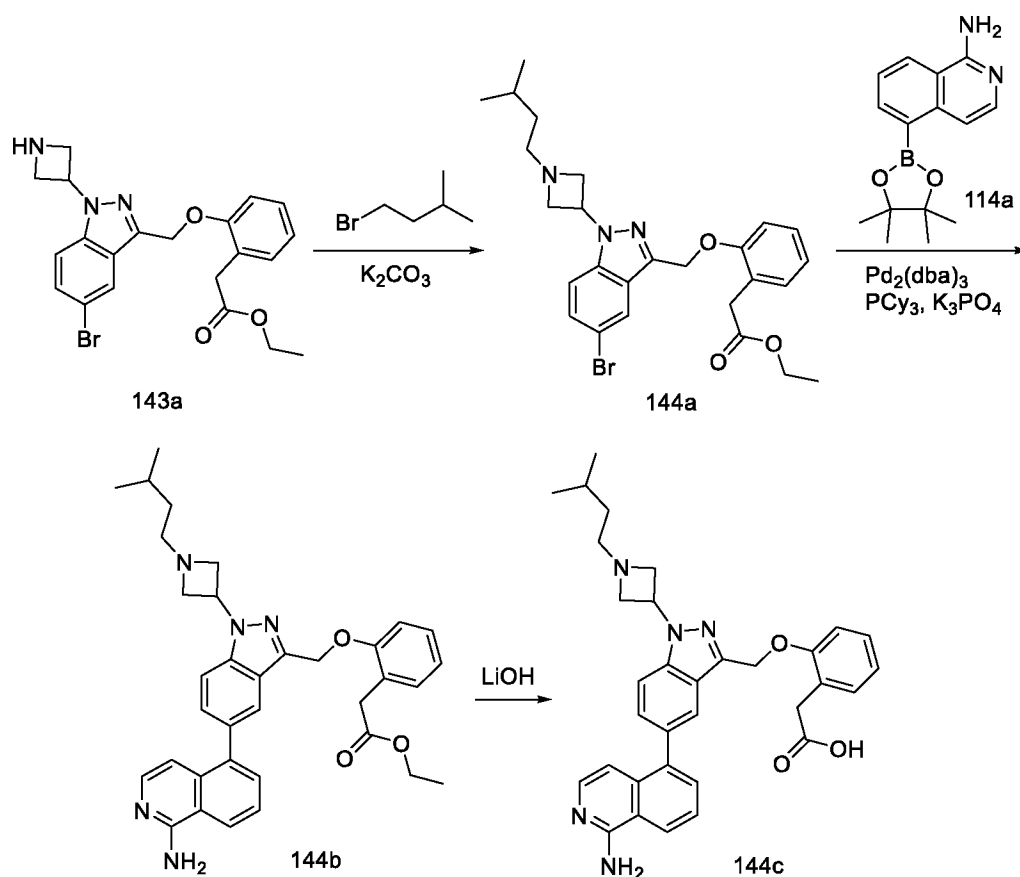
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143c**)

Соединение **143c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143b**) (140 мг, 0,279 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (113 мг, 0,418 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,209 мл, 0,836 ммоль), PCu_3 (31,3 мг, 0,111 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (51,0 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143c**) (58 мг, выход 36,8%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**143d**)

Соединение **143d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143c**) (58 мг, 0,103 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (20,02 мг, 0,836 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**143d**) (5 мг, выход 3,34%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,66 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,18 (м, 1H, D_2O обменивающийся), 9,37 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,70 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,04 – 7,93 (м, 2H), 7,93 – 7,83 (м, 2H), 7,71 – 7,63 (м, 1H), 7,60 – 7,51 (м, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 7,02 – 6,86 (м, 2H), 5,98 – 5,76 (м, 1H), 5,58 – 5,45 (м, 2H), 4,88 – 4,70 (м, 2H), 4,63 – 4,38 (м, 2H), 3,75 – 3,67 (м, 2H), 3,67 – 3,57 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,28 – 3,16 (м, 2H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,1 (M-1).

Схема 144



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**144c**)

5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144a**)

Соединение **144a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из этил-2-(2-((1-(азетидин-3-ил)-5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143a**) (430 мг, 0,968 ммоль) в АСН (10 мл), используя 1-бром-3-метилбутан (219 мг, 1,452 ммоль) и K_2CO_3 (669 мг, 4,84 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144a**) (346 мг, выход 69,5%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 514,1 и 516,2 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144b**)

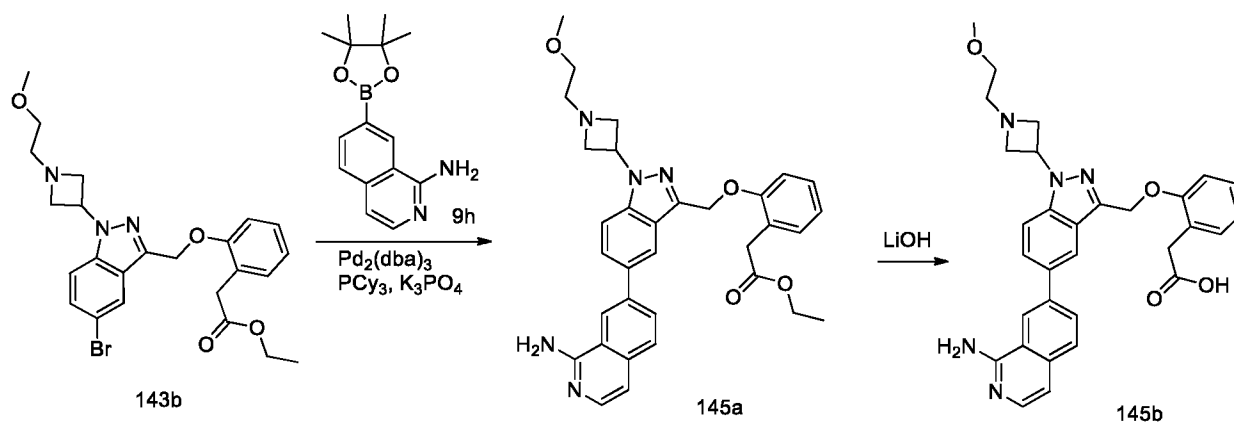
15 Соединение **144b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144a**) (160 мг, 0,311 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (126 мг, 0,467 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,233 мл, 0,933 ммоль), PCy_3 (34,9 мг, 0,124 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (57,0 мг, 0,062 ммоль), с получением после обработки и очистки,

используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144b**) (63 мг, выход 35,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 578,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**144c**)

Соединение **144c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144b**) (63 мг, 0,109 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (22,34 мг, 0,933 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**144c**) (44 мг, выход 25,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,62 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,34 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,70 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,98 – 7,81 (м, 4H), 7,67 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,56 (дд, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,35 – 7,24 (м, 2H), 7,24 – 7,16 (м, 1H), 6,98 – 6,86 (м, 2H), 6,12 – 5,74 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,88 – 4,22 (м, 4H), 3,51 (с, 2H), 3,45 – 3,40 (м, 2H), 1,77 – 1,62 (м, 1H), 1,59 – 1,47 (м, 2H), 0,94 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 550,3 (M+1); (ИЭР-): 548,2 (M-1).

Схема 145



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**145b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**145a**)

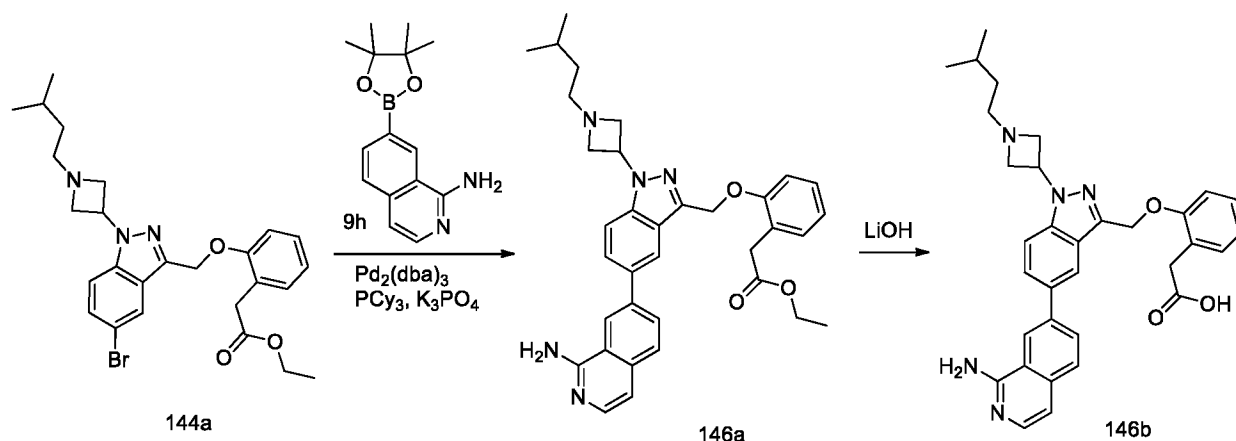
Соединение **145a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143b**) (140 мг, 0,279 ммоль) в диоксане (4 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (75 мг, 0,279 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,209 мл, 0,836 ммоль), PCy₃ (31,3 мг, 0,111 ммоль) и

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51,0 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**145a**) (52 мг, выход 33,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,2 (M+1).

5 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**145b**)

Соединение **145b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**145a**) (52 мг, 0,092 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20,02 мг, 0,836 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**145b**) (15 мг, выход 10,01%) в виде белого твердого вещества.; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,44 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,30 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 9,04 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,48 – 8,39 (м, 2H), 8,15 – 8,03 (м, 2H), 7,95 – 7,87 (м, 1H), 7,71 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,34 – 7,26 (м, 3H), 7,25 – 7,19 (м, 1H), 7,00 – 6,90 (м, 1H), 6,15 – 5,75 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,88 – 4,34 (м, 4H), 3,71 – 3,65 (м, 2H), 3,65 – 3,59 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,32 (с, 3H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1).

Схема 146



20 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**146b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**146a**)

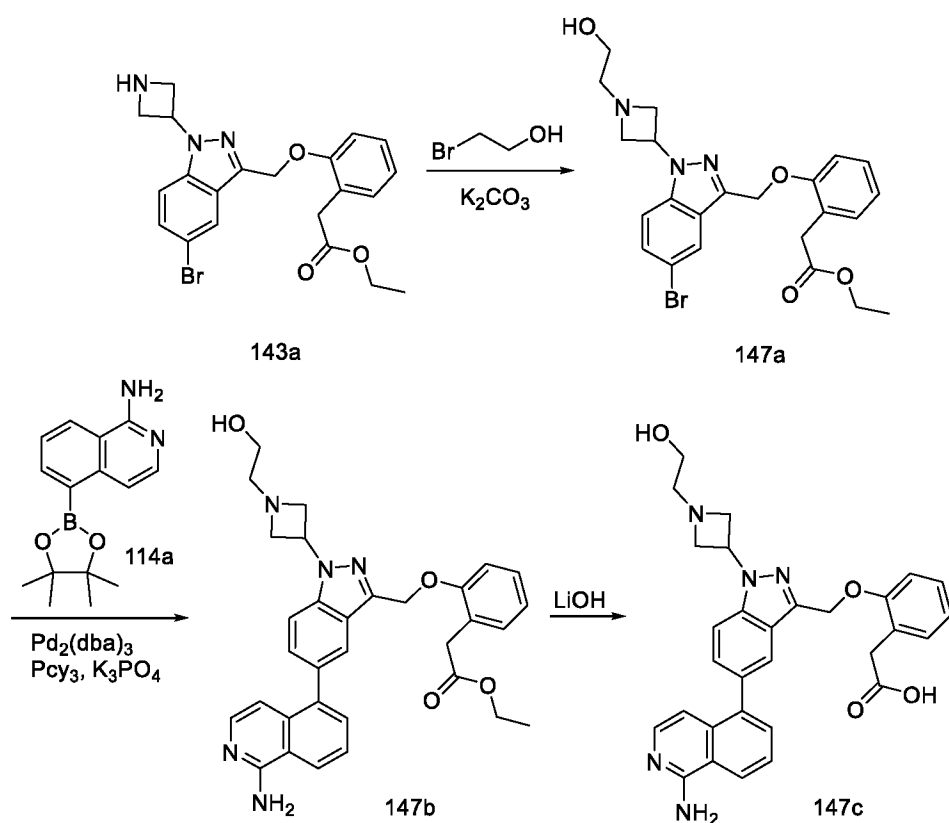
25 Соединение **146a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**144a**) (160 мг, 0,311 ммоль) в диоксане (4 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (84 мг, 0,311

ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,233 мл, 0,933 ммоль), PCu_3 (34,9 мг, 0,124 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (57,0 мг, 0,062 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-
U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-
ил)метокси)фенил)ацетата (**146a**) (63 мг, выход 35,1%) в виде прозрачного масла; МС
5 (ИЭР+): 578,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-
1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**146b**)

Соединение **146b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилазетидин-3-ил)-1H-индазол-3-
10 ил)метокси)фенил)ацетата (**146a**) (63 мг, 0,109 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор
 $LiOH \cdot H_2O$ (22,34 мг, 0,933 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки,
используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилазетидин-
3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**146b**) (40 мг, выход 23,40%) в
виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,44 (с, 1H, D_2O
15 обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,58 – 10,58 (м, 1H, D_2O
обменивающийся), 9,28 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,04 (с, 1H), 8,48 – 8,37 (м, 2H), 8,17
– 8,01 (м, 2H), 7,97 – 7,86 (м, 1H), 7,74 – 7,67 (м, 1H), 7,38 – 7,17 (м, 4H), 7,00 – 6,90 (м, 1H),
6,17 – 5,76 (м, 1H), 5,67 – 5,47 (м, 2H), 4,88 – 4,26 (м, 4H), 3,67 – 3,51 (м, 2H), 3,46 – 3,38 (м,
2H), 1,78 – 1,61 (м, 1H), 1,61 – 1,41 (м, 2H), 1,07 – 0,88 (м, 6H); МС (ИЭР+): 550,3 (M+1);
20 (ИЭР-): 548,2 (M-1).

Схема 147



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**147c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147a**)

Соединение **147a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из этил-2-(2-((1-(азетидин-3-ил)-5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**143a**) (430 мг, 0,968 ммоль) в ACN (10 мл), используя 2-бромэтанол (181 мг, 1,452 ммоль) и K_2CO_3 (669 мг, 4,84 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147a**) (350 мг, выход 74,1%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 488,1 и 490,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147b**)

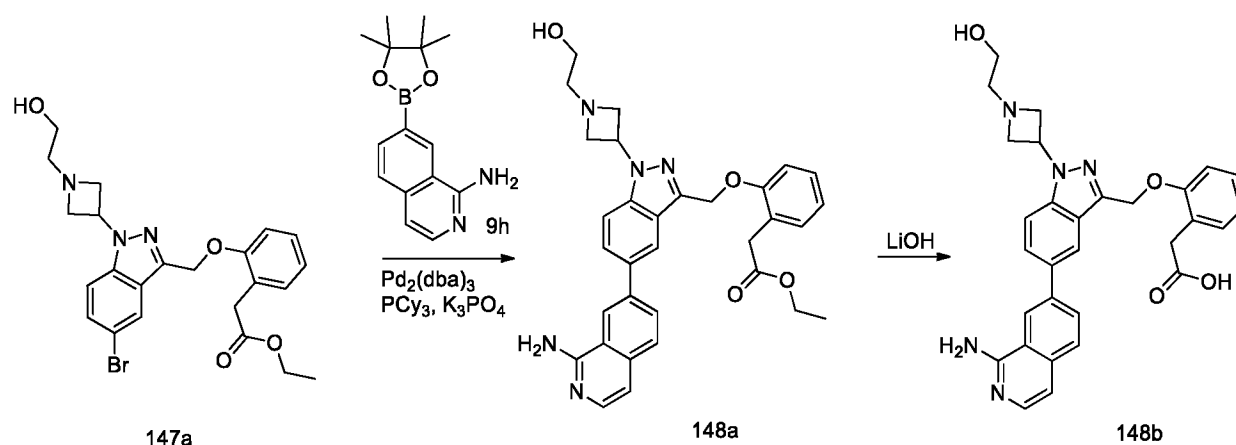
Соединение **147b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147a**) (160 мг, 0,328 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (133 мг, 0,491 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,246 мл, 0,983 ммоль), PCy_3 (36,7 мг, 0,131 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (60,0 мг, 0,066 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-

гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147b**) (68 мг, выход 37,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 552,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**147c**)

5 Соединение **147c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147b**) (68 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (23,54 мг, 0,983 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**147c**) (46 мг, выход 26,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,53 (с, 1H), 12,05 (с, 1H), 11,18 – 10,46 (м, 1H), 9,30 (с, 2H), 8,75 – 8,61 (м, 1H), 8,01 – 7,81 (м, 4H), 7,73 – 7,61 (м, 1H), 7,61 – 7,50 (м, 1H), 7,34 – 7,24 (м, 2H), 7,24 – 7,15 (м, 1H), 6,99 – 6,86 (м, 2H), 6,15 – 5,77 (м, 1H), 5,66 – 5,45 (м, 2H), 5,45 – 5,17 (м, 1H), 4,96 – 4,29 (м, 4H), 3,82 – 3,67 (м, 2H), 3,60 – 3,46 (м, 4H); МС (ИЭР+): 524,2 (M+1); (ИЭР-): 522,1 (M-1).

Схема 148



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**148b**)

20 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**148a**)

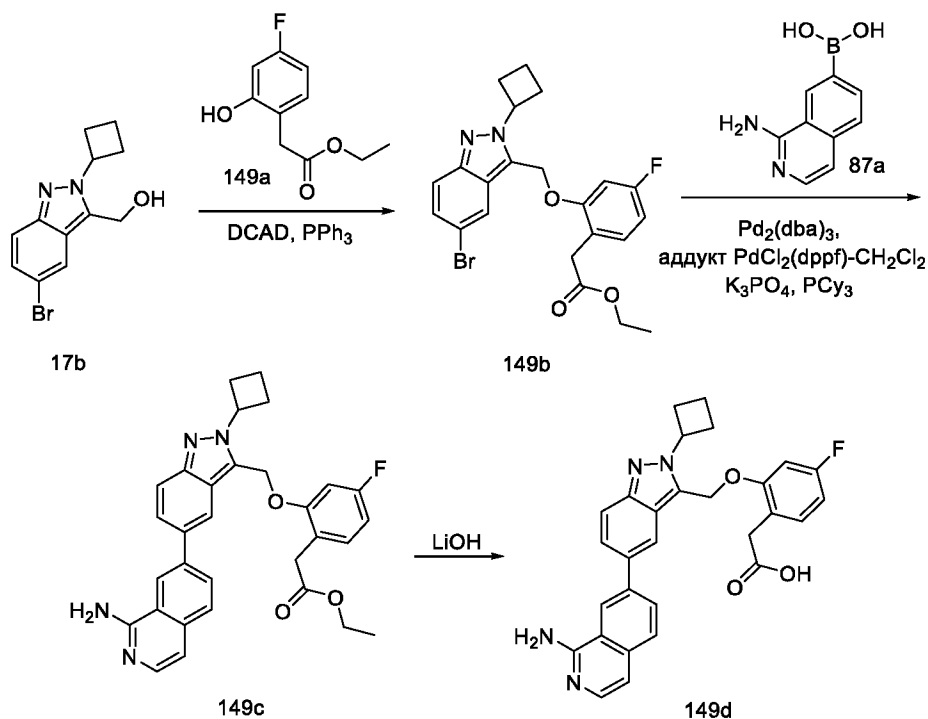
Соединение **148a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**147a**) (160 мг, 0,328 ммоль) в диоксане (4 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (89 мг, 0,328 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,246 мл, 0,983 ммоль), PCy₃ (36,7 мг, 0,131 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (60,0 мг, 0,066 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-

индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**148a**) (54 мг, выход 29,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 552,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**148b**)

5 Соединение **148b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**148a**) (54 мг, 0,098 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (23,54 мг, 0,983 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**148b**) (23 мг, выход 13,41%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,43 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,31 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,05 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,49 – 8,40 (м, 2H), 8,19 – 8,09 (м, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,91 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,39 – 7,18 (м, 4H), 6,95 (тд, *J* = 7,1, 1,7 Гц, 1H), 6,10 – 5,75 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,43 – 5,26 (м, 1H, D₂O обменивающийся), 4,91 – 4,41 (м, 4H), 3,81 – 3,64 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,54 – 3,46 (м, 2H); МС (ИЭР+): 524,2 (M+1); (ИЭР-): 522,2 (M-1).

Схема 149



20 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**149d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**149b**)

Соединение **149b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**17b**) (650 мг, 2,312 ммоль) в ДХМ, используя PPh_3 (667 мг, 2,54 ммоль), этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**149a**) (550 мг, 2,77 ммоль; номер CAS 1261751-44-3) и DCAD (934 мг, 2,54 ммоль) в ДХМ (15 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**149b**) (681 мг, выход 63,9%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 461,1 (M+1).

10 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**149c**)

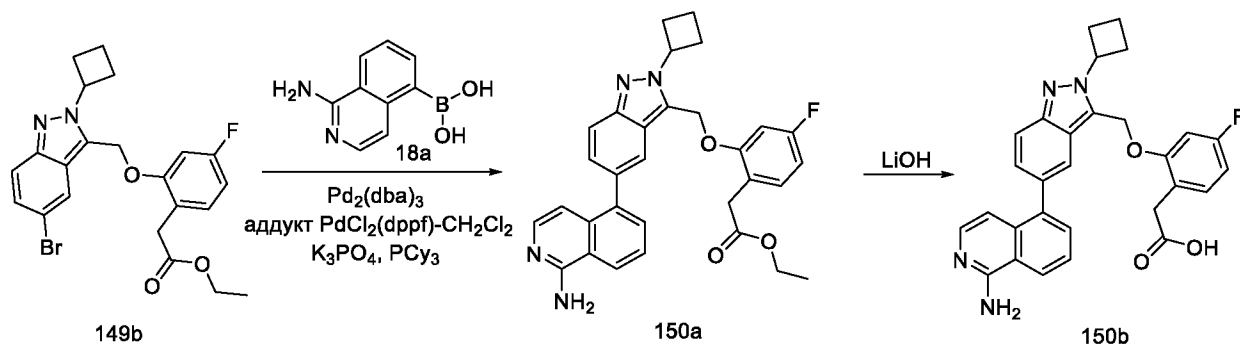
Соединение **149c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**149b**) (340 мг, 0,737 ммоль) в диоксане/ТГФ (12 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (180 мг, 0,958 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,737 мл, 2,95 ммоль), PCu_3 (41,3 мг, 0,147 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (67,5 мг, 0,074 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (60,2 мг, 0,074 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**149c**) (150 мг, выход 38,8%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 525,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**149d**)

Соединение **149d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**149c**) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (36,0 мг, 0,858 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**149d**) (25,7 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,97 (с, 1H), 8,50 – 8,39 (м, 2H), 8,06 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,68 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,35 – 7,21 (м, 3H), 6,81 (т, $J = 8,6$ Гц,

1H), 5,66 (с, 2H), 5,38 – 5,26 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,87 – 2,56 (м, 4H), 1,98 – 1,82 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -112,94; МС (ИЭР+): 497,2 (M+1).

Схема 150



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**150b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**150a**)

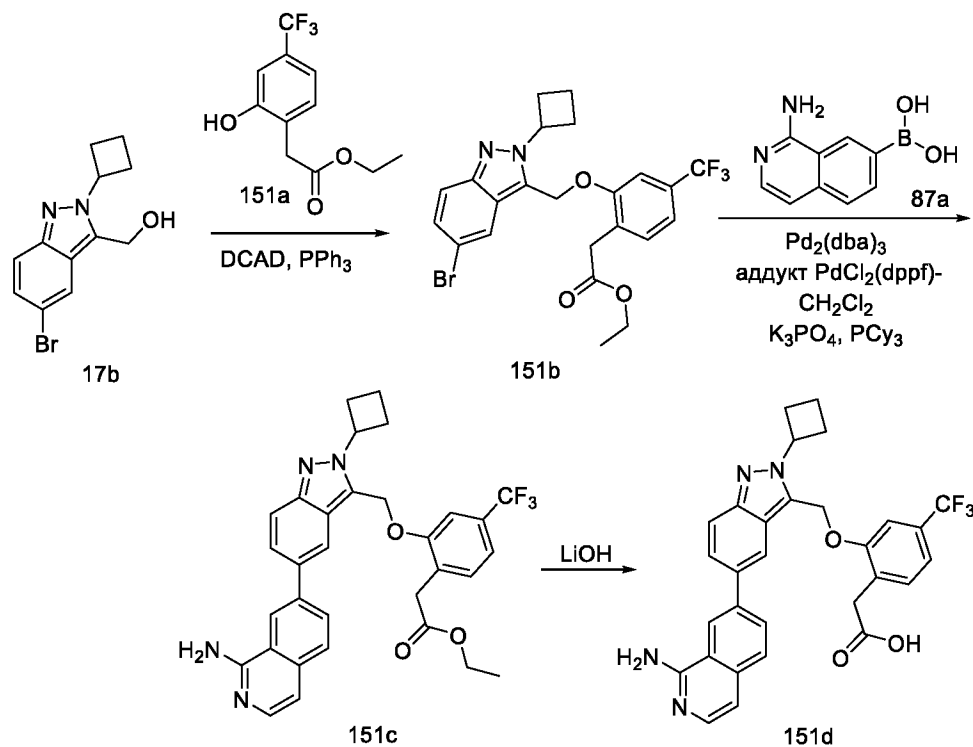
Соединение **150a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,
 10 из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**149b**) (340 мг, 0,737 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (139 мг, 0,737 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,737 мл, 2,95 ммоль), PCy₃ (41,3 мг, 0,147 ммоль), Pd₂(dba)₃ (67,5 мг, 0,074 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (60,2 мг, 0,074 ммоль), с получением после обработки и очистки,
 15 используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**150a**) (142 мг, выход 36,7%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 525,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**150b**)

20 Соединение **150b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**150a**) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (34,1 мг, 0,812 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-
 25 фторфенил)уксусной кислоты (**150b**) (32,6 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,25 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,21 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,04 – 7,93

(м, 2H), 7,93 – 7,80 (м, 2H), 7,64 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,29 – 7,16 (м, 2H), 7,00 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,42 – 5,25 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,87 – 2,55 (м, 4H), 2,00 – 1,83 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -113,05; МС (ИЭР+) 497,2 (M+1).

5 Схема 151



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**151d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**151b**)

Соединение **151b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метанола (**17b**) (650 мг, 2,312 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (667 мг, 2,54 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)ацетат (**151a**) (689 мг, 2,77 ммоль) и раствор DCAD (934 мг, 2,54 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**151b**) (576 мг, 1,126 ммоль, выход 48,7%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 511,0 (M+1).

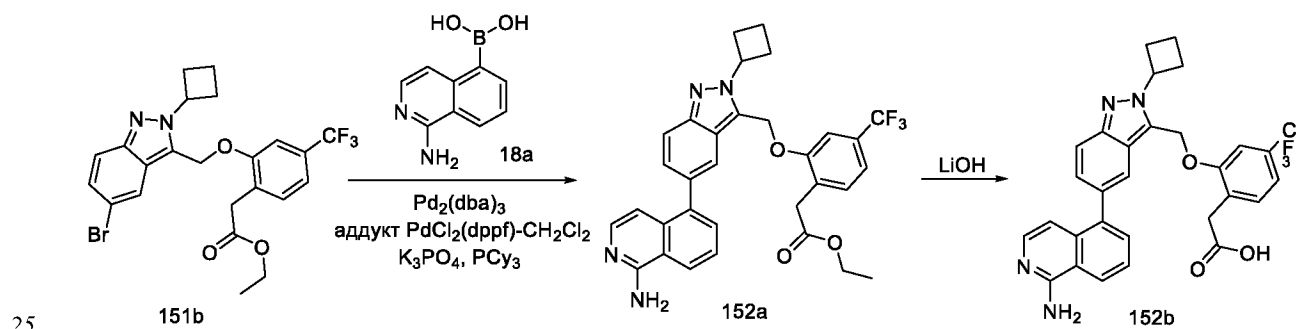
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**151c**)

Соединение **151c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**151b**) (235 мг, 0,460 ммоль) в диоксане/ТГФ (12 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (112 мг, 0,597 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,460 мл, 1,838 ммоль), PCu_3 (25,8 мг, 0,092 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,1 мг, 0,046 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (37,5 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**151c**) (62 мг, выход 23,48%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 575,2 (M+1).

10 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**151d**)

Соединение **151d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**151c**) (62 мг, 0,108 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (13,58 мг, 0,324 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**151d**) (9,7 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,32 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,94 – 7,85 (м, 2H), 7,72 – 7,63 (м, 2H), 7,47 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,40 – 5,25 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,85 – 2,67 (м, 4H), 1,98 – 1,79 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -62,04; МС (ИЭР+): 547,2 (M+1).

Схема 152



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**152b**)

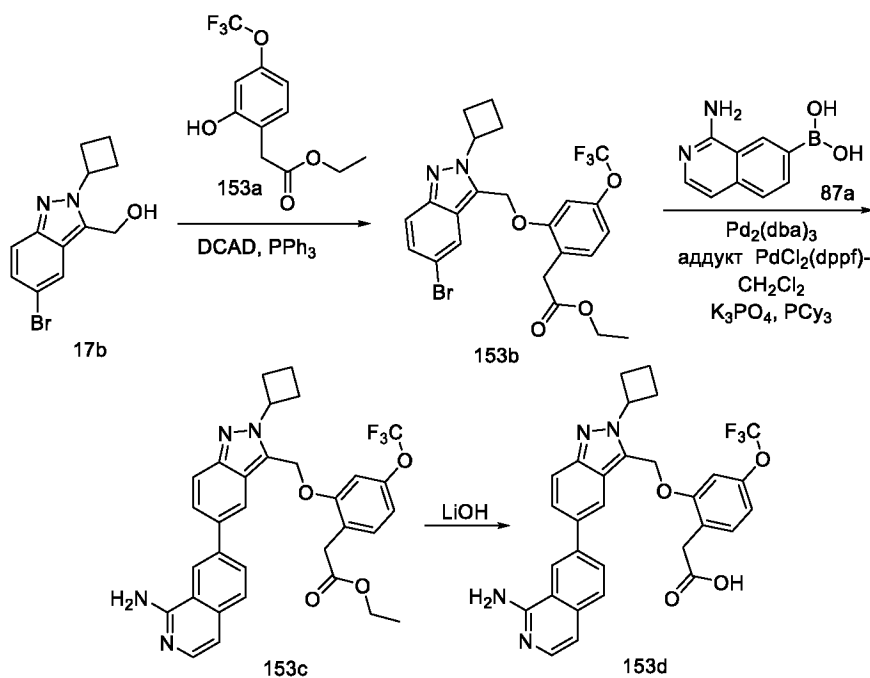
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**152a**)

Соединение **152a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**151b**) (235 мг, 0,460 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (86 мг, 0,460 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,460 мл, 1,838 ммоль), PCu_3 (25,8 мг, 0,092 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,1 мг, 0,046 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (37,5 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**152a**) (73 мг, выход 27,6%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 575,2 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**152b**)

Соединение **152b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**152a**) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (15,99 мг, 0,381 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**152b**) (13,2 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,33 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,92 – 7,80 (м, 2H), 7,66 – 7,54 (м, 2H), 7,45 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,37 – 7,28 (м, 2H), 6,97 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 5,42 – 5,28 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 2,82 – 2,68 (м, 4H), 1,98 – 1,84 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -60,71; МС (ИЭР+): 547,2 (М+1).

Схема 153



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**153d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**153b**)

Соединение **153b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метанола (**17b**) (1 г, 3,56 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя PPh₃ (1,026 г, 3,91 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-(трифторметокси)фенил)ацетат (**153a**) (1,128 г, 4,27 ммоль) и раствор DCAD (1,437 г, 3,91 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AV, этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**153b**) (925 мг, выход 49,3%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 527,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**153c**)

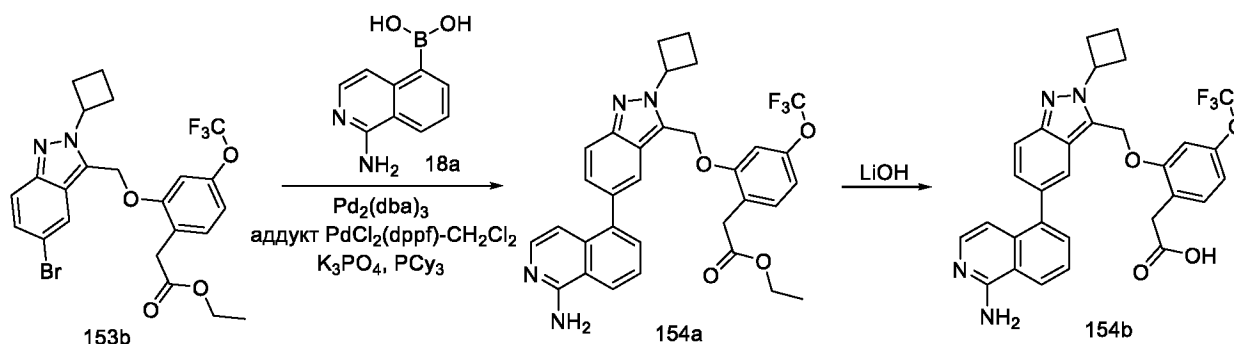
Соединение **153c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**153b**) (250 мг, 0,474 ммоль) в диоксане/ТГФ (12 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (116 мг, 0,616 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,474 мл, 1,896 ммоль), PCy₃ (26,6 мг, 0,095 ммоль), Pd₂(dba)₃ (43,4 мг, 0,047 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (38,7 мг, 0,047 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-

циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**153c**) (75 мг, выход 26,8%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 591,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**153d**)

- 5 Соединение **153d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**153c**) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (15,99 мг, 0,381 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**153d**) (6,4 мг, выход 9%) в виде белого
- 10 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,06 (с, 1H), 12,26 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,50 – 8,40 (м, 2H), 8,06 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,68 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,41 – 7,33 (м, 2H), 7,29 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 5,39 – 5,26 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,86 – 2,60 (м, 4H), 1,99 – 1,86 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ
- 15 -56,54; МС (ИЭР+): 563,2 (M+1).

Схема 154



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**154b**)

- 20 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**154a**)

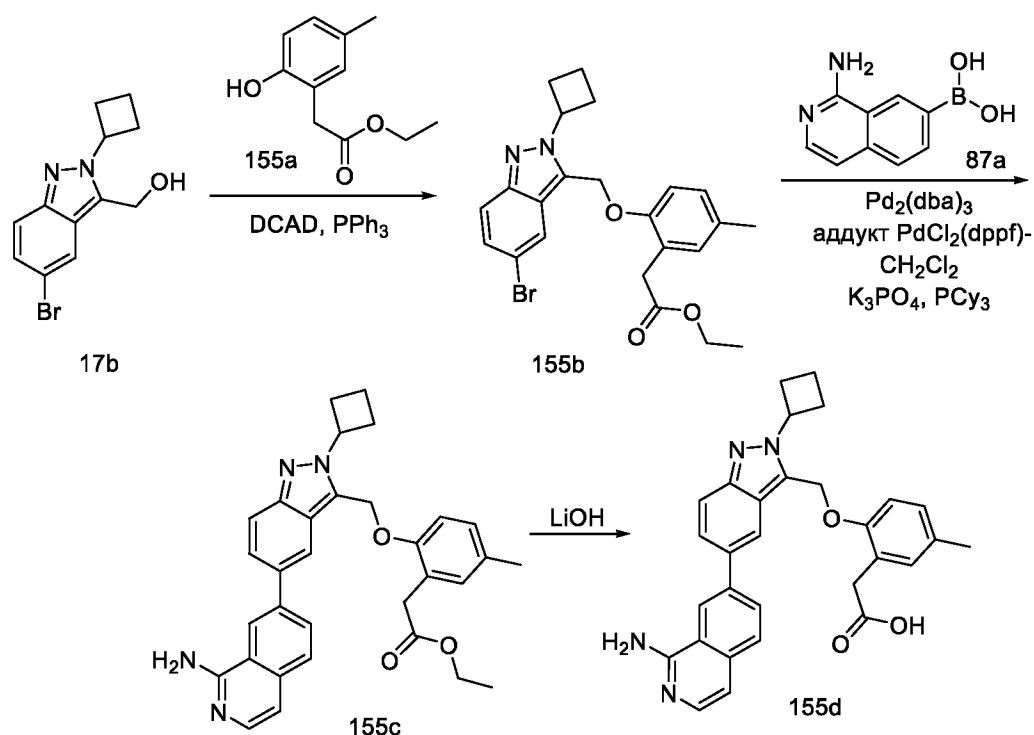
Соединение **154a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**153b**) (250 мг, 0,474 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (89 мг, 0,474 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,474 мл, 1,896 ммоль), PCy₃ (26,6 мг, 0,095 ммоль), Pd₂(dba)₃ (43,4 мг, 0,047 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (38,7 мг, 0,047 ммоль), с получением после

обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**154a**) (92 мг, выход 32,9%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 591,2 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**154b**)

Соединение **154b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)ацетата (**154a**) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (19,61 мг, 0,467 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-4-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**154b**) (13,7 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,04 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,26 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,04 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,59 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97 – 7,91 (м, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 2H), 7,62 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,40 – 7,25 (м, 3H), 7,02 – 6,89 (м, 2H), 5,66 (с, 2H), 5,41 – 5,26 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,85 – 2,67 (м, 4H), 2,01 – 1,80 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -56,64; МС (ИЭР+): 563,2 (М+1).

Схема 155



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**155d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**155b**)

Соединение **155b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метанола (**17b**) (1 г, 3,56 ммоль) в ДХМ (40 мл),
5 используя PPh_3 (1,026 г, 3,91 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетат (**155a**) (0,829 г, 4,27 ммоль; номер CAS 41873-67-0) и раствор DCAD (1,437 г, 3,91 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AV, этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**155b**) (725 мг, выход 44,6%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 457,1 (M+1).

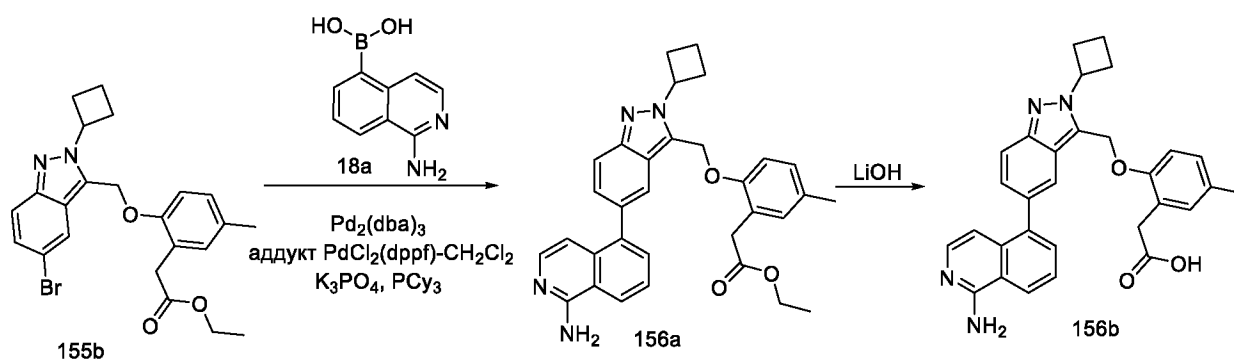
10 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**155c**)

Соединение **155c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**155b**) (250 мг, 0,547 ммоль) в диоксане/ТГФ (12 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (134 мг, 0,711 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,547 мл, 2,186 ммоль), PCu_3 (30,7 мг, 0,109 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50,1 мг, 0,055 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (44,6 мг, 0,055 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**155c**) (81 мг, выход 28,5%) в виде желтого твердого
15
20 вещества; МС (ИЭР+): 521,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**155d**)

Соединение **155d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**155c**) в ТГФ (3 мл), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (19,59 мг, 0,467 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**155d**) (12,3 мг, выход 16%) в виде белого твердого
25
30 вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,09 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,48 – 8,38 (м, 2H), 8,05 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,68 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,38 – 5,23 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 2,86 – 2,56 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 1,97 – 1,84 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (M+1).

Схема 156



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**156b**)

5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**156a**)

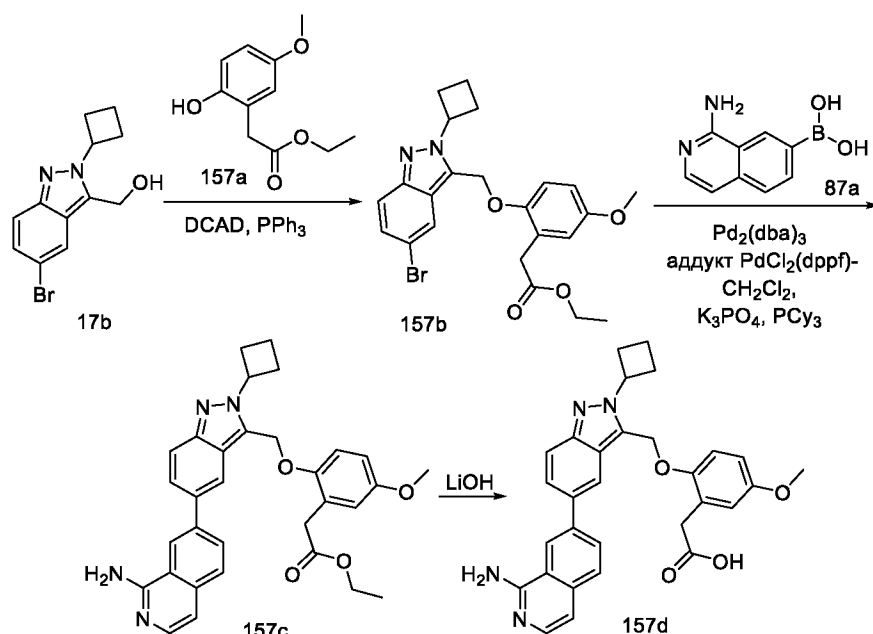
Соединение **156a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**155b**) (210 мг, 0,459 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (86 мг, 0,459 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,459 мл, 1,837 ммоль), PCy_3 (25,8 мг, 0,092 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (42,0 мг, 0,046 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (37,5 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**156a**) (41 мг, выход 17,15%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 521,2 (M+1).

15 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**156b**)

Соединение **156b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**156a**) (41 мг, 0,079 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (9,91 мг, 0,236 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**156b**) (7,2 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) (смесь rotamers) δ 13,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,99 – 7,92 (м, 2H), 7,92 – 7,80 (м, 2H), 7,63 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,19 – 7,11 (м, 1H), 7,11 – 7,04 (м, 1H), 7,04 – 6,95 (м, 2H), 5,58 и 5,54 (2с,

2H), 5,39 – 5,28 (м, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,91 – 2,57 (м, 4H), 2,29 и 2,23 (2с, 3H), 1,99 – 1,86 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (M+1).

Схема 157



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**157d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**157b**)

Соединение **157b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2,
 10 из (5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метанола (**17b**) (650 мг, 2,312 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя PPh₃ (667 мг, 2,54 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетат (**157a**) (583 мг, 2,77 ммоль) и раствор DCAD (934 мг, 2,54 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**157b**) (687 мг, выход 62,8%) в виде белого
 15 твердого вещества; МС (ИЭР+): 473,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**157c**)

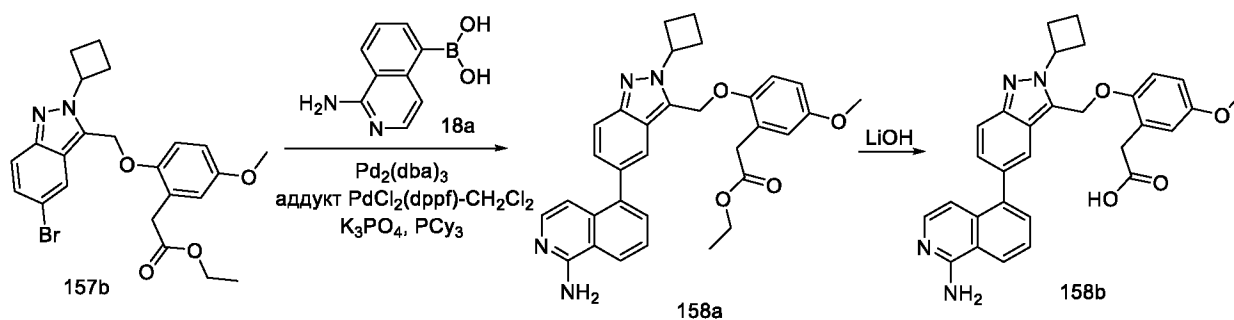
Соединение **157c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
 20 из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**157b**) (200 мг, 0,423 ммоль) в диоксане/ТГФ (12 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (103 мг, 0,549 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,423 мл, 1,690 ммоль), PCy₃ (23,70 мг, 0,085 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,7 мг, 0,042 ммоль) и аддукт

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (34,5 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**157с**) (43 мг, выход 18,97%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 537,3 (М+1).

5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**157d**)

Соединение **157d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**157с**) в ТГФ (3 мл), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10,09 мг, 0,24 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**157d**) (3,2 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,20 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,45 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,06 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,68 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,63 – 7,50 (м, 1H), 7,27 (дд, $J = 13,2, 7,7$ Гц, 2H), 6,92 – 6,82 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,37 – 5,27 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 2,86 – 2,58 (м, 4H), 1,97 – 1,86 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,2 (М+1).

Схема 158



20 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**158b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**158a**)

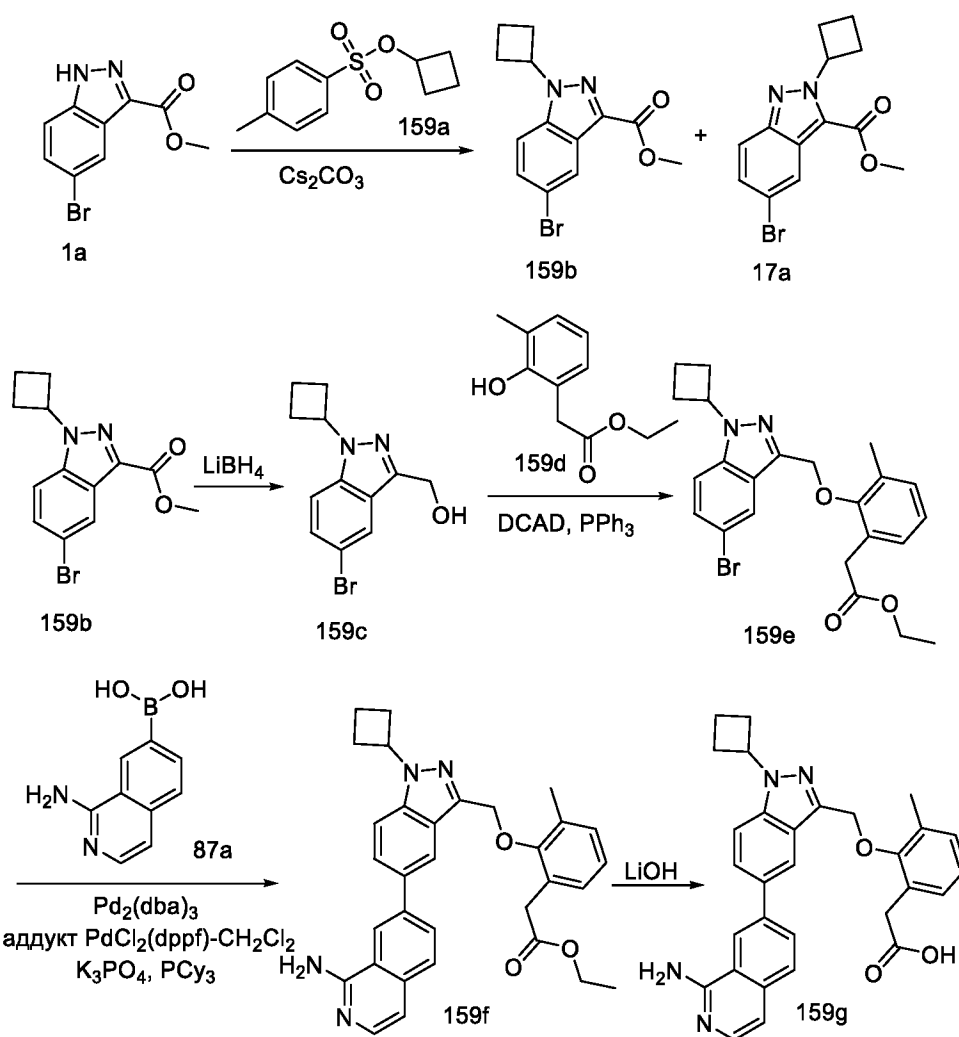
Соединение **158a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**157b**) (200 мг, 0,423 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (79 мг, 0,423 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,423 мл, 1,690 ммоль), PCu_3 (23,70 мг, 0,085 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,7 мг, 0,042 ммоль) и аддукт

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (34,5 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**158a**) (47 мг, выход 20,73%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 537,3 (М+1).

- 5 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**158b**)

Соединение **158b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**158a**) (47 мг, 0,088 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (11,03 мг, 0,263 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-2Н-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**158b**) (5,2 мг, выход 11,67%) в виде светло-красно-коричневого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,15 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 12,21 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 9,15 (с, 2Н, D_2O обменивающийся), 8,62 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 8,00 – 7,79 (м, 4Н), 7,63 (д, $J = 7,3$ Гц, 1Н), 7,32 (д, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 7,19 (д, $J = 9,4$ Гц, 1Н), 6,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 6,87 – 6,78 (м, 2Н), 5,51 (с, 2Н), 5,44 – 5,30 (м, 1Н), 3,70 (с, 3Н), 3,45 (с, 2Н), 2,91 – 2,56 (м, 4Н), 2,00 – 1,87 (м, 2Н); МС (ИЭР+): 509,2 (М+1); МС (ИЭР-): 507,1 (М-1).

Схема 159



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**159g**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-карбоксилата (**159b**)

- 5 Соединение **159b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (12,08 г, 47,3 ммоль) в ДМФА (240 мл), используя Cs_2CO_3 (30,9 г, 95 ммоль) и циклобутил-4-метилбензолсульфоната (**159a**) (15 г, 66,3 ммоль, получали из циклобутанола, используя DMAP, TEA и *n*-толуолсульфонилхлорид как сообщается на стадии-1 схемы 86), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-карбоксилата (**159b**) (2,0 г, выход 13,66%) в виде белого твердого вещества и метил-5-бром-2-циклобутил-2H-индазол-3-карбоксилата (**17a**) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 331,0 (M+Na).
- 10

Стадия-2: Получение (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**)

- 15 Соединение **159c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 119, из метил-5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-карбоксилата (**159b**) (10 г, 32,3 ммоль) в ТГФ (25 мл), используя LiBH_4 (40,4 мл, 81 ммоль) и MeOH (3,27 мл, 81 ммоль), с получением

после обработки и очистки, используя метод-AW, (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (7,7 г, выход 85%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 281,0, 283,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**159e**)

Соединение **159e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2 из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (500 мг, 1,778 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (513 мг, 1,956 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-3-метилфенил)ацетат (**159d**) (415 мг, 2,134 ммоль; номер CAS 1261620-23-8) и раствор DCAD (718 мг, 1,956 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AX, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**159e**) (520 мг, выход 63,9%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 557,1, 459,1 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**159f**)

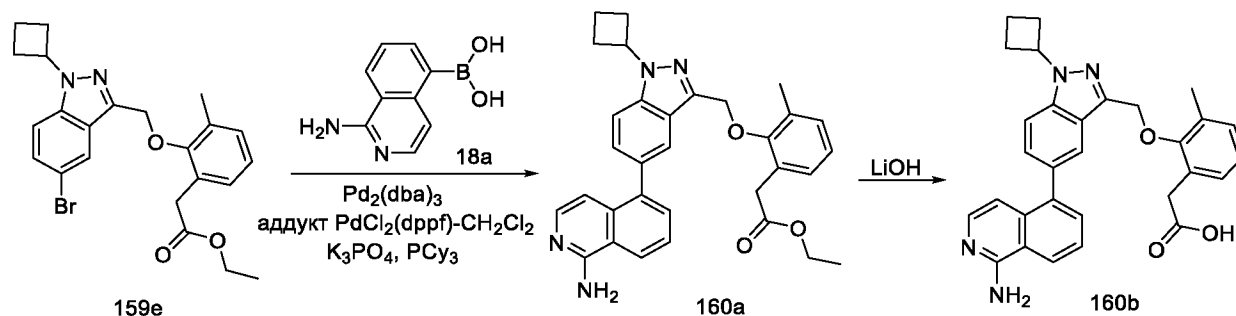
Соединение **159f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**159e**) (255 мг, 0,558 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (136 мг, 0,725 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,558 мл, 2,230 ммоль), PCy₃ (31,3 мг, 0,112 ммоль), Pd₂(dba)₃ (51,1 мг, 0,056 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (45,5 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**159f**) (143 мг, выход 49,3%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 521,20 МС (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**159g**)

Соединение **159g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**159f**) (143 мг, 0,275 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH.H₂O (34,6 мг, 0,824 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**159g**) (43,3 мг, выход 32,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,45 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,94 (с, 1H), 8,36 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,12 – 7,96 (м, 2H), 7,96 – 7,88 (м, 1H), 7,76 – 7,65 (м, 1H), 7,35 – 7,22 (м, 1H), 7,18 – 7,08 (м, 2H), 7,08 – 6,92 (м, 1H), 5,50 – 5,32 (м, 1H), 5,26 (с, 2H),

3,67 (с, 2H), 2,79 – 2,60 (м, 2H), 2,59 – 2,53 (м, 2H), 2,36 – 2,21 (м, 3H), 2,02 – 1,81 (м, 2H);
МС (ИЭР+): 493,2 (M+1).

Схема 160



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**160b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**160a**)

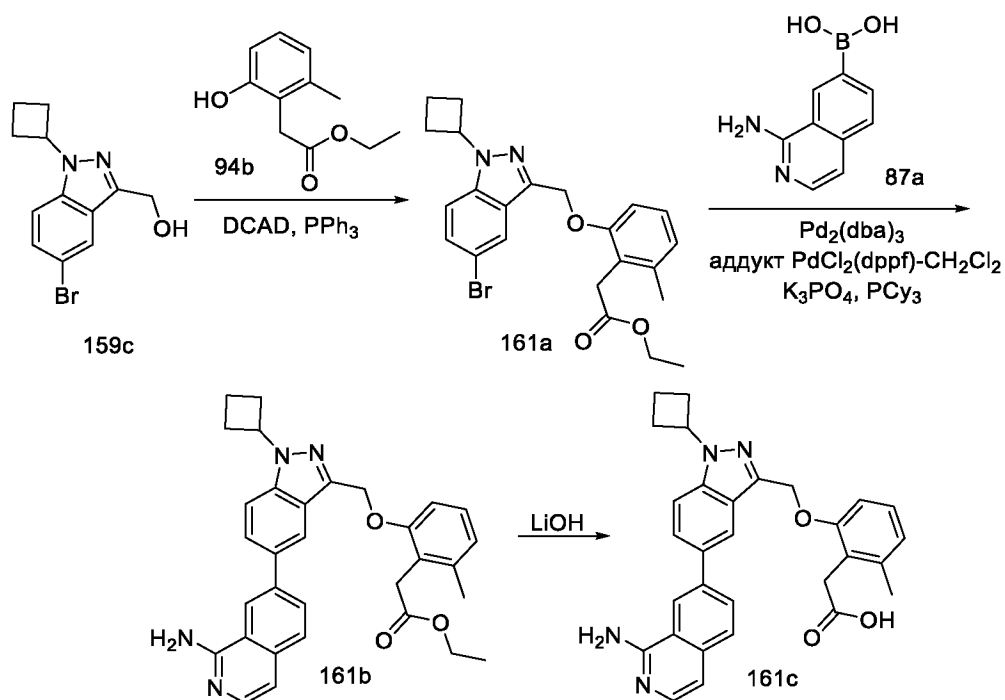
Соединение **160a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
10 из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**159e**) (255 мг, 0,558 ммоль) в диоксане/MeTГФ (25 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (105 мг, 0,558 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,558 мл, 2,230 ммоль), PCy_3 (31,3 мг, 0,112 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51,1 мг, 0,056 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (45,5 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и
15 очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**160a**) (140 мг, выход 48,2%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 521,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**160b**)

20 Соединение **160b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**160a**) (140 мг, 0,269 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (33,9 мг, 0,807 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**160b**) (43,3 мг, 0,088 ммоль,
25 выход 32,7%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,26 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,24 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,04 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,01 – 7,77 (м, 4H), 7,74 – 7,58 (м, 1H), 7,54 – 7,40 (м, 1H), 7,18 – 7,04 (м, 2H), 7,04 – 6,86 (м, 2H), 5,51 – 5,29 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,58 (д, $J =$

3,5 Гц, 2H), 2,82 – 2,53 (м, 4H), 2,35 – 2,19 (м, 3H), 2,03 – 1,80 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (М+1); МС (ИЭР-): 491,1 (М-1).

Схема 161



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**161c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**161a**)

Соединение **161a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2
 10 из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (700 мг, 2,49 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (718 мг, 2,74 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (580 мг, 2,99 ммоль) и раствор DCAD (1006 мг, 2,74 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-АХ, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**161a**) (420 мг, 0,918 ммоль, выход 36,9%)
 15 в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 457,1, 459,1 (М+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**161b**)

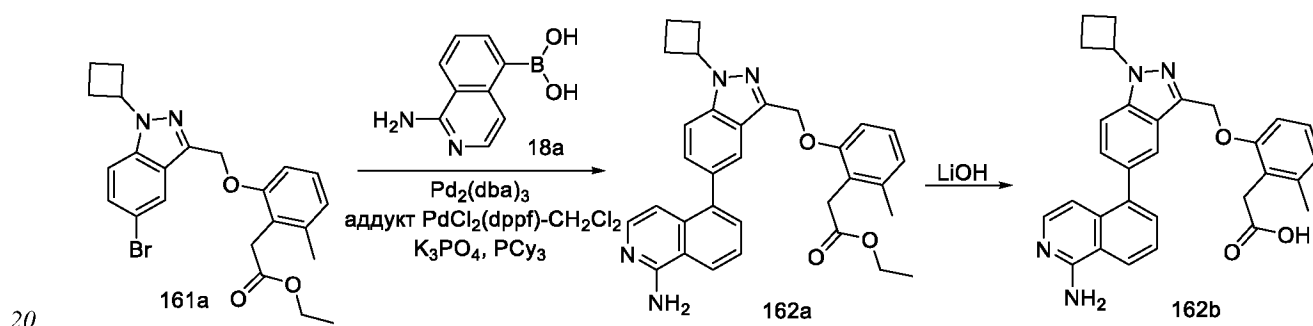
Соединение **161b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
 из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата
 20 (**161a**) (210 мг, 0,459 ммоль) в диоксане/МеТГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (112 мг, 0,597 ммоль), К₃РO₄ (2М водный раствор, 0,459 мл, 1,837 ммоль), РСy₃ (25,8 мг, 0,092 ммоль), Pd₂(dba)₃ (42,0 мг, 0,046 ммоль) и аддукт

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (37,5 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**161b**) (108 мг, выход 45,2%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 521,2 (М+1).

5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**161c**)

Соединение **161c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**161b**) (108 мг, 0,207 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор
10 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (26,1 мг, 0,622 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**161c**) (32,8 мг, выход 32,1%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,84 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 12,19 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 9,03 (с, 2Н, D_2O обменивающийся),
15 8,93 (д, $J = 3,8$ Гц, 1Н), 8,44 – 8,32 (м, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 8,10 – 7,95 (м, 2Н), 7,95 – 7,86 (м, 1Н), 7,76 – 7,65 (м, 1Н), 7,32 – 7,23 (м, 1Н), 7,16 (с, 2Н), 6,84 (д, $J = 5,5$ Гц, 1Н), 5,49 (д, $J = 3,4$ Гц, 2Н), 5,44 – 5,31 (м, 1Н), 3,59 (с, 2Н), 2,81 – 2,54 (м, 4Н), 2,27 – 2,16 (м, 3Н), 2,01 – 1,81 (м, 2Н); МС (ИЭР+): 493,2 (М+1); (ИЭР-): 491,2 (М-1).

Схема 162



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**162b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**162a**)

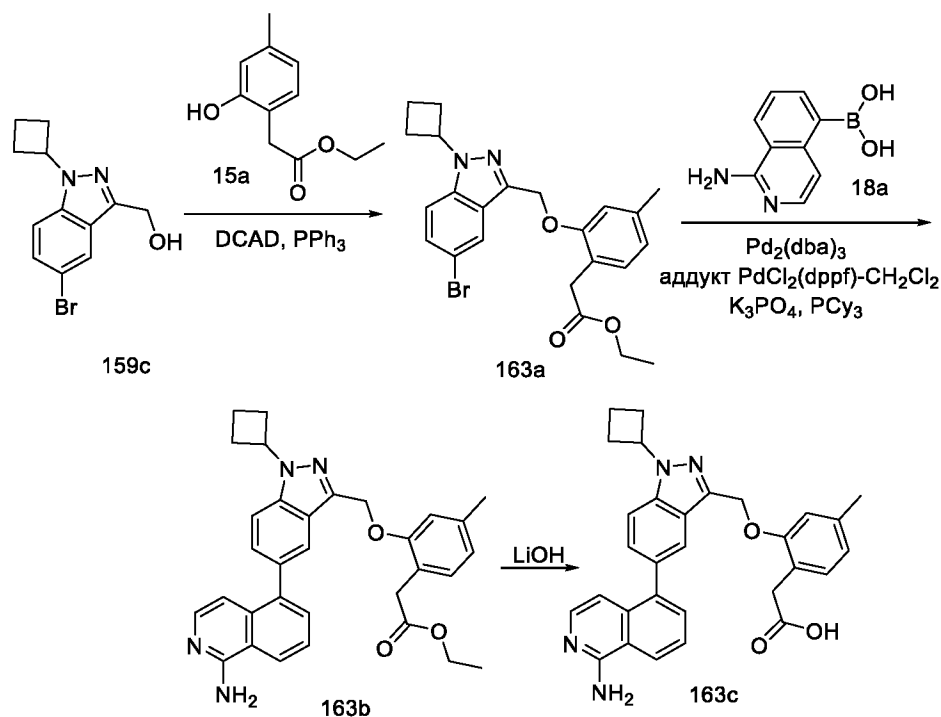
25 Соединение **162a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**161a**) (0,21 г, 0,459 ммоль) в диоксане/MeТГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (0,086 г, 0,459 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,459 мл,

1,837 ммоль), PCu_3 (25,8 мг, 0,092 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42,0 мг, 0,046 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (37,5 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**162a**) (133 мг, выход 55,6%) в виде желтого твердого

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**162b**)

Соединение **162b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**162a**) (133 мг, 0,255 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (32,2 мг, 0,766 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**162b**) (33,6 мг, выход 26,7%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,22 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,69 – 8,48 (м, 1H), 8,00 – 7,76 (м, 4H), 7,70 – 7,57 (м, 1H), 7,55 – 7,39 (м, 1H), 7,13 (д, $J = 4,2$ Гц, 2H), 7,02 – 6,91 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,45 (д, $J = 3,4$ Гц, 2H), 5,42 – 5,29 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,82 – 2,54 (м, 4H), 2,26 – 2,11 (м, 3H), 2,02 – 1,82 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (M+1); МС (ИЭР-): 491,1 (M-1).

20 Схема 163



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**163c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**163a**)

5 Соединение **163a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (500 мг, 1,778 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh_3 (513 мг, 1,956 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**15a**) (415 мг, 2,134 ммоль) и раствор DCAD (718 мг, 1,956 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-
10 циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**163a**) (525 мг, выход 64,5%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 457,1, 459,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**163b**)

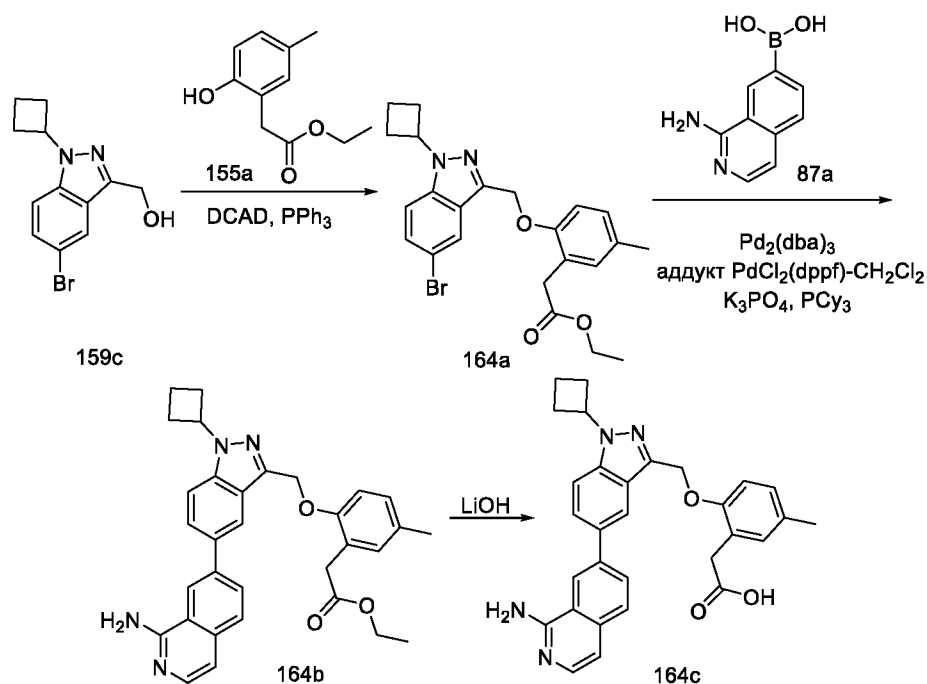
Соединение **163b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
15 из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**163a**) (255 мг, 0,558 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (105 мг, 0,558 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,558 мл, 2,230 ммоль), PCu_3 (31,3 мг, 0,112 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (51,1 мг, 0,056 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (45,5 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и
20 очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**163b**) (137 мг, выход 47,2%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 521,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**163c**)

25 Соединение **163c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**163b**) (137 мг, 0,263 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (33,1 мг, 0,789 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-
30 индазол-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**163c**) (32,1 мг, выход 24,77%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,97 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,92 – 7,80 (м, 3H), 7,62 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J = 8,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J = 16,2, 7,4$ Гц, 2H), 6,72 (д, J

= 7,3 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,43 – 5,27 (м, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,80 – 2,61 (м, 2H), 2,59 – 2,53 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,03 – 1,83 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (M+1); МС (ИЭР-): 491,1 (M-1).

Схема 164



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**164c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**164a**)

Соединение **164a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2,
 10 из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (500 мг, 1,778 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (513 мг, 1,956 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-5-метилфенил)ацетат (**155a**) (415 мг, 2,134 ммоль) и раствор DCAD (718 мг, 1,956 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**164a**) (650 мг, выход 80%)
 15 в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 457,1, 459,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**164b**)

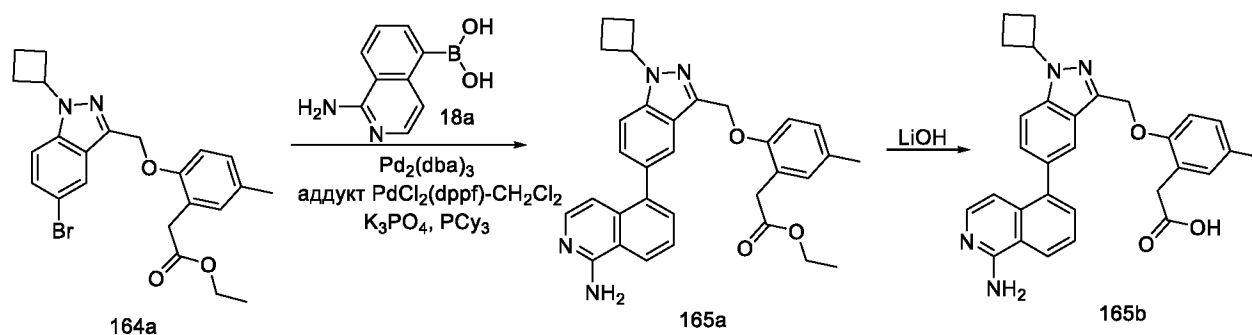
Соединение **164b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
 из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата
 20 (**164a**) (255 мг, 0,558 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (136 мг, 0,725 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,558 мл, 2,230 ммоль), PCy₃ (31,3 мг, 0,112 ммоль), Pd₂(dba)₃ (51,1 мг, 0,056 ммоль) и аддукт

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (45,5 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**164b**) (111 мг, выход 38,2%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 521,2 (M+1).

5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**164c**)

Соединение **164c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**164b**) (111 мг, 0,213 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор
10 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (26,8 мг, 0,640 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**164c**) (19,7 мг, выход 18,76%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,09 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,05 (с, 2H, D_2O обменивающийся),
15 8,93 (с, 1H), 8,40 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10 – 7,95 (м, 2H), 7,90 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,12 – 7,04 (м, 1H), 7,01 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,43 – 5,28 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,79 – 2,60 (м, 2H), 2,60 – 2,52 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,02 – 1,83 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (M+1); МС (ИЭР-): 491,1 (M-1).

20 Схема 165



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**165b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**165a**)
25

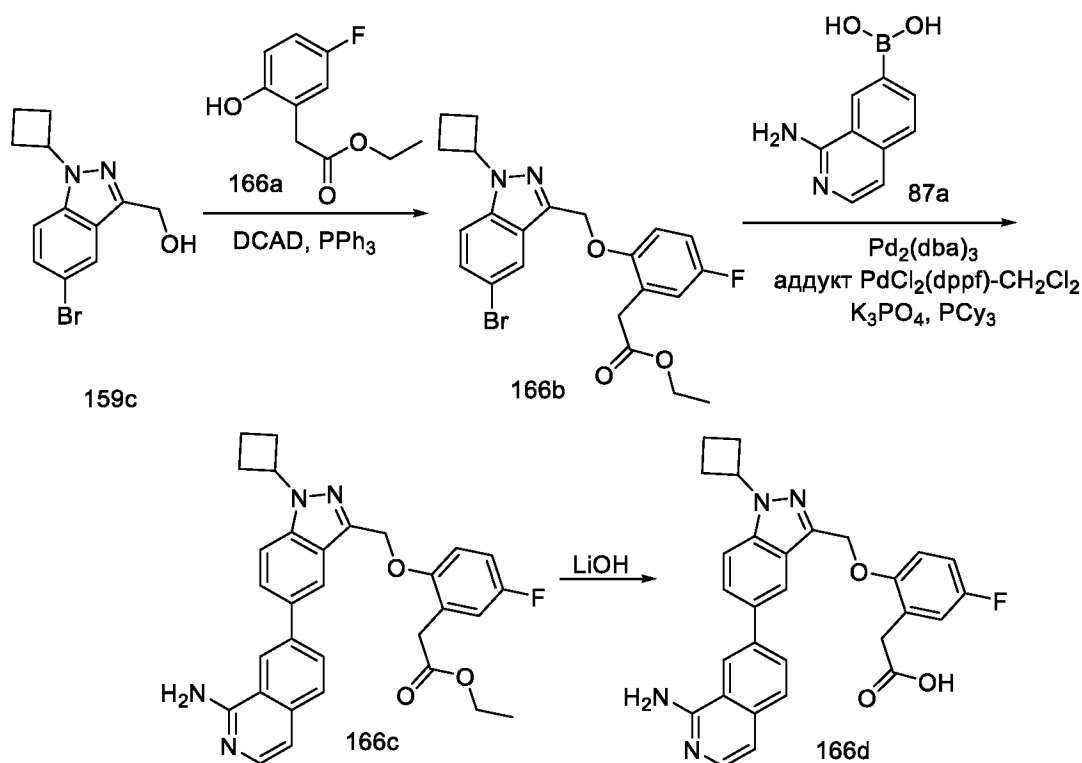
Соединение **165a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**164a**) (255 мг, 0,558 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, 1:1), используя (1-

аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (105 мг, 0,558 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,558 мл, 2,230 ммоль), PCu_3 (31,3 мг, 0,112 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (51,1 мг, 0,056 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (45,5 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**165a**) (123 мг, выход 42,4%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 521,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**165b**)

Соединение **165b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)ацетата (**165a**) (123 мг, 0,236 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (29,7 мг, 0,709 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метилфенил)уксусной кислоты (**165b**) (17,5 мг, выход 15,04%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,22 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J = 7,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,91 – 7,77 (м, 3H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J = 8,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,00 – 6,91 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,41 – 5,29 (м, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,82 – 2,60 (м, 2H), 2,58 – 2,52 (м, 2H), 2,02 – 1,83 (м, 2H); MS (ИЭР+): 493,2 (M+1); (ИЭР-): 491,1 (M-1).

Схема 166



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**166d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**166b**)

Соединение **166b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (500 мг, 1,778 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh_3 (513 мг, 1,956 ммоль), этил-2-(5-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**166a**) (423 мг, 2,134 ммоль; номер CAS 1261826-26-9) и раствор DCAD (718 мг, 1,956 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**166b**) (600 мг, выход 73,1%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 461,0, 463,0 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**166c**)

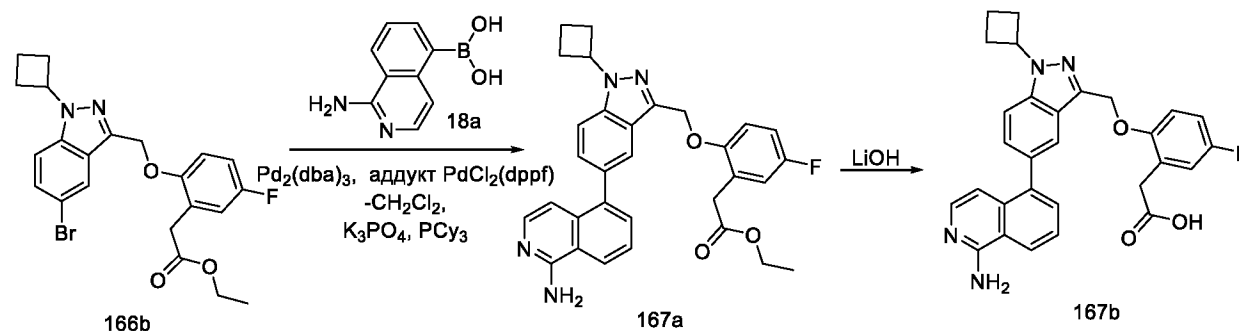
Соединение **166c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**166b**) (255 мг, 0,553 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (135 мг, 0,719 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,553 мл, 2,211 ммоль), PCy_3 (31 мг, 0,111 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (50,6 мг, 0,055 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (45,1 мг, 0,055 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-

ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**166с**) (95 мг, выход 32,8%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 525,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**166d**)

- 5 Соединение **166d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**166с**) (95 мг, 0,181 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (22,8 мг, 0,543 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**166d**) (6,5 мг, выход 7,23%) в виде белого
- 10 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,37 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,03 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,93 (с, 1H), 8,42 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 8,09 – 7,96 (м, 2H), 7,91 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,37 – 7,24 (м, 2H), 7,18 – 7,04 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 5,45 – 5,28 (м, 1H), 3,55
- 15 (с, 2H), 2,80 – 2,61 (м, 2H), 2,60 – 2,52 (м, 2H), 2,02 – 1,83 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО *d*₆) δ -123,75; MS (ИЭР+): 497,2 (M+1); (ИЭР-): 495,1 (M-1).

Схема 167



- Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**167b**)
- 20

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**167a**)

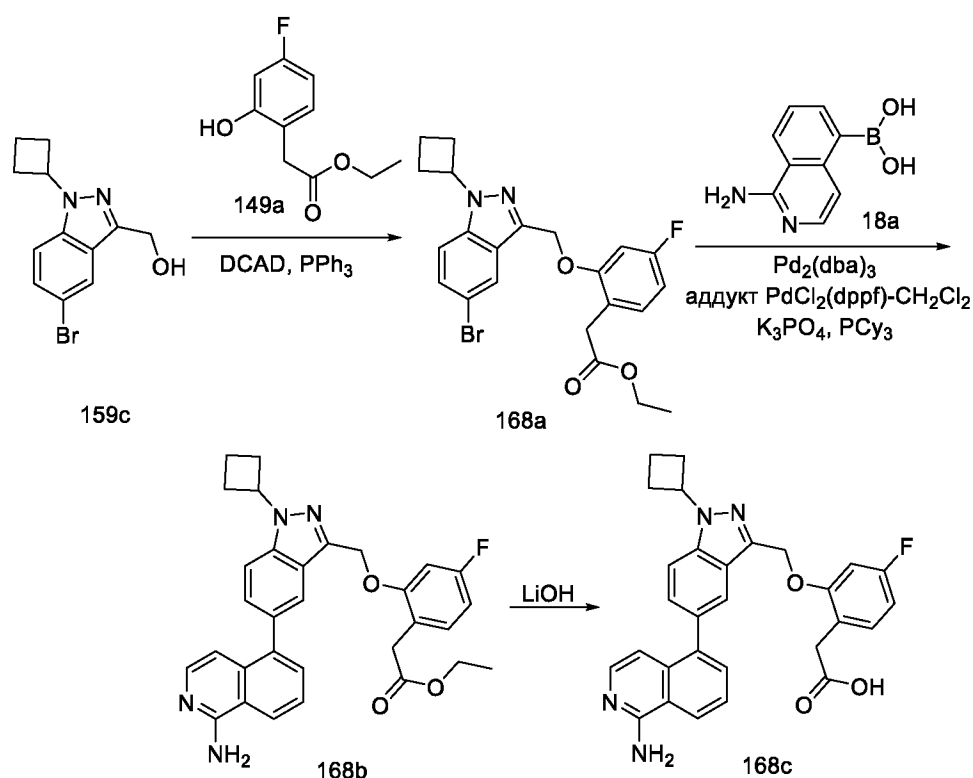
- Соединение **167a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**166b**) (255 мг, 0,553 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (104 мг, 0,553 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,553 мл, 2,211 ммоль), PCy₃ (31 мг, 0,111 ммоль), Pd₂(dba)₃ (50,6 мг, 0,055 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (45,1 мг, 0,055 ммоль), с получением после обработки и
- 25

очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**167a**) (155 мг, выход 53,5%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 525,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**167b**)

Соединение **167b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)ацетата (**167a**) (155 мг, 0,295 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (37,2 мг, 0,886 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-фторфенил)уксусной кислоты (**167b**) (30,1 мг, выход 20,52%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,16 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,95 (дд, *J* = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,92 – 7,80 (м, 3H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,53 – 7,40 (м, 1H), 7,35 – 7,21 (м, 1H), 7,17 – 7,03 (м, 2H), 6,97 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,42 – 5,28 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,81 – 2,61 (м, 2H), 2,58 – 2,52 (м, 2H), 2,01 – 1,82 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*₆) δ -123,70; MS (ИЭР+): 497,2 (M+1); (ИЭР-): 495,1 (M-1).

Схема 168



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**168c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**168a**)

5 Соединение **168a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (400 мг, 1,423 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (410 мг, 1,565 ммоль) и этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**149a**) (338 мг, 1,707 ммоль) и раствор DCAD (575 мг, 1,565 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-
10 циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**168a**) (245 мг, 0,531 ммоль, выход 37,3%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 461,0, 463,0 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**168b**)

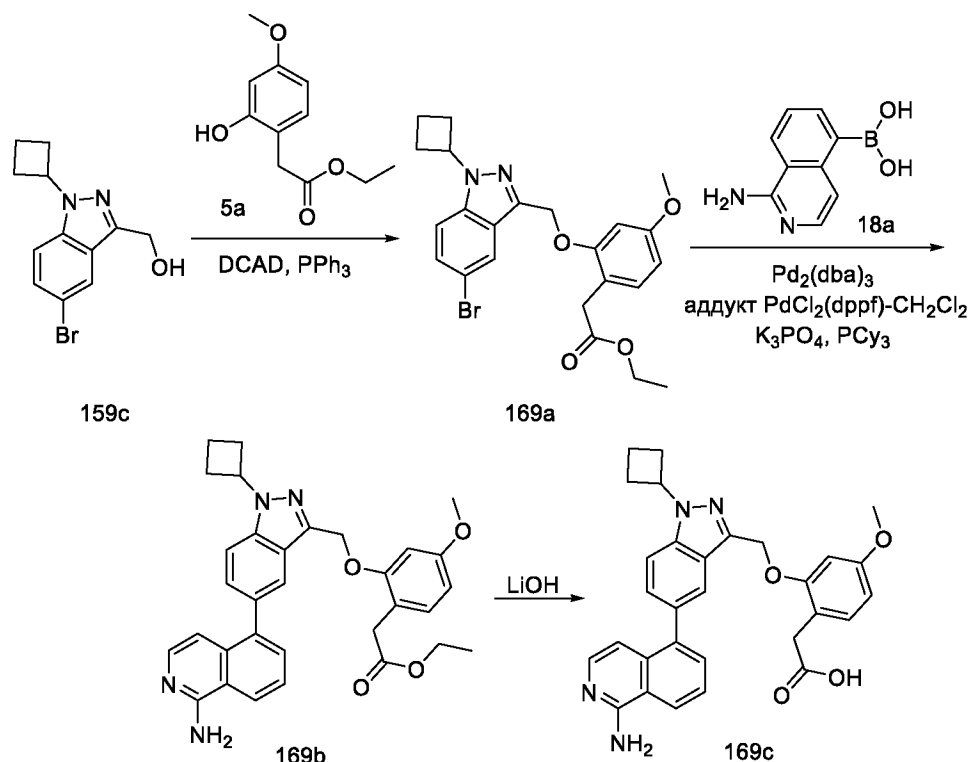
Соединение **168b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
15 из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**168a**) (110 мг, 0,238 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (44,8 мг, 0,238 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,238 мл, 0,954 ммоль), PCy₃ (13,37 мг, 0,048 ммоль), Pd₂(dba)₃ (21,83 мг, 0,024 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,47 мг, 0,024 ммоль), с получением после обработки
20 и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**168b**) (77 мг, выход 61,6%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 525,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**168c**)

25 Соединение **168c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-фторфенил)ацетата (**168b**) (77 мг, 0,147 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (18,48 мг, 0,44 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-
30 ил)метокси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**168c**) (20,0 мг, выход 27,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*₆) δ 12,97 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,96 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,57 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,91 – 7,81 (м, 3H), 7,60 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 8,9, 1,5 Гц, 1H), 7,28 – 7,14 (м, 2H), 6,98 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,73 (тд, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H),

5,46 – 5,26 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 2,81 – 2,60 (м, 2H), 2,54 – 2,46 (м, 2H), 1,99 – 1,85 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -113,00; МС (ИЭР+): 497,2 (M+1); (ИЭР-): 495,2 (M-1).

Схема 169



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**169c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169a**)

Соединение **169a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2,
 10 из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (400 мг, 1,423 ммоль), в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (410 мг, 1,565 ммоль) и этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (359 мг, 1,707 ммоль) и раствор DCAD (575 мг, 1,565 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169a**) (395 мг, выход
 15 58,7%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 473,1, 475,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169b**)

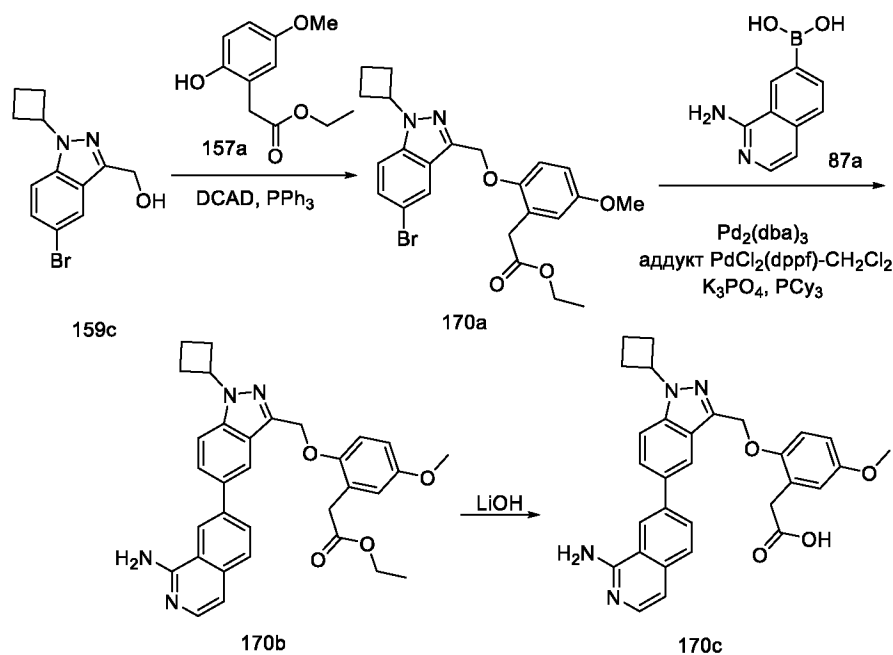
Соединение **169b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
 из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169a**) (188 мг, 0,397 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (74,7 мг, 0,397 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,397 мл, 1,589 ммоль), PCy₃ (22,28 мг, 0,079 ммоль), Pd₂(dba)₃ (36,4 мг, 0,04 ммоль)

и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (32,4 мг, 0,04 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169b**) (90 мг, выход 42,2%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 537,3 (M+1).

5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**169c**)

Соединение **169c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**169b**) (90 мг, 0,168 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор
 10 LiOH·H₂O (21,11 мг, 0,503 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**169c**) (22,7 мг, выход 26,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,98 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,93 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,03 (с, 2H, D₂O обменивающийся),
 15 8,58 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,89 – 7,81 (м, 3H), 7,60 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J* = 8,8, 1,5 Гц, 1H), 7,06 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,87 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,47 (дд, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,42 – 5,33 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 2,74 – 2,61 (м, 2H), 2,58 – 2,42 (м, 2H), 1,99 – 1,86 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,2 (M+1); (ИЭР-): 507,1 (M-1).

20 Схема 170



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**170c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**170a**)

Соединение **170a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (400 мг, 1,423 ммоль), в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (410 мг, 1,565 ммоль) и этил-2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетат (**157a**) (359 мг, 1,707 ммоль) и раствор DCAD (575 мг, 1,565 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**170a**) (403 мг, выход 59,8 %) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 473,0, 475,0 (M+1).

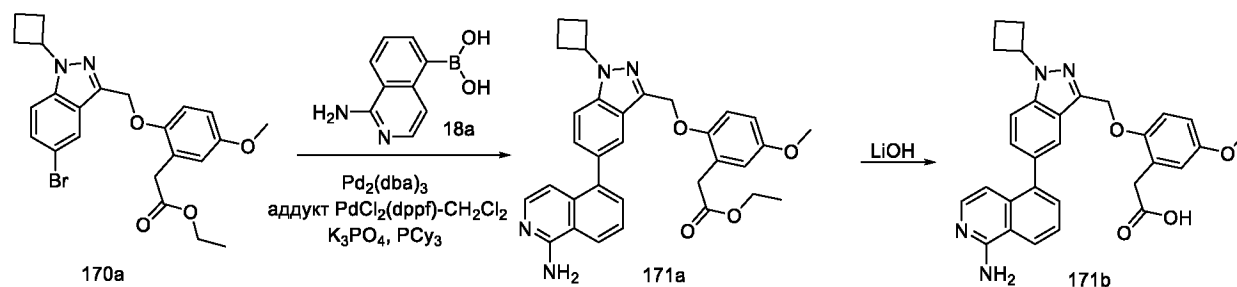
10 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**170b**)

Соединение **170b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**170a**) (192 мг, 0,406 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (99,5 мг, 0,53 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,406 мл, 1,622 ммоль), PCy₃ (22,75 мг, 0,081 ммоль), Pd₂(dba)₃ (37,1 мг, 0,041 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (33,1 мг, 0,041 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**170b**) (71 мг, выход 32,6%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 537,3 (M+1).

20 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**170c**)

Соединение **170c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**170b**) (71 мг, 0,132 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (16,66 мг, 0,397 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**170c**) (11,9 мг, выход 17,69%) в виде светло-красно-коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,06 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,01 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,92 (с, 1H), 8,40 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,07 – 7,96 (м, 2H), 7,90 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,22 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,89 – 6,84 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,41 – 5,33 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 2,79 – 2,54 (м, 4H), 2,00 – 1,82 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,2 (M+1); (ИЭР-): 507,1 (M-1).

Схема 171



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**171b**)

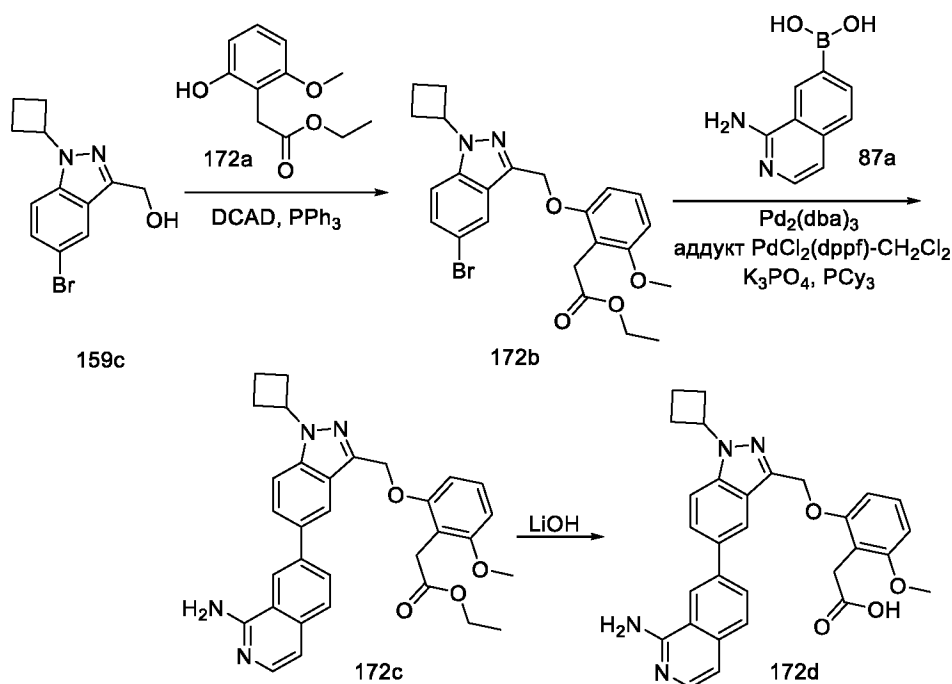
- 5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**171a**)

Соединение **171a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2 из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**170a**) (192 мг, 0,406 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (76 мг, 0,406 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,406 мл, 1,622 ммоль), PCy₃ (22,75 мг, 0,081 ммоль), Pd₂(dba)₃ (37,1 мг, 0,041 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (33,1 мг, 0,041 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**171a**) (80 мг, выход 36,8%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 537,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**171b**)

Соединение **171b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)ацетата (**171a**) (80 мг, 0,149 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (18,77 мг, 0,447 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**171b**) (19,2 мг, выход 25,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,03 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,03 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,59 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,99 – 7,91 (м, 1H), 7,91 – 7,81 (м, 3H), 7,61 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J* = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,97 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,85 – 6,74 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 5,38 – 5,33 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 2,78 – 2,61 (м, 2H), 2,59 – 2,43 (м, 2H), 2,01 – 1,83 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,2 (M+1); (ИЭР-): 507,1 (M-1).

- 30 Схема 172



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)уксусной кислоты (**172d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**172b**)

Соединение **172b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (535 мг, 1,903 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (549 мг, 2,093 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-6-метоксифенил)ацетат (**172a**) (440 мг, 2,093 ммоль; номер CAS 187968-46-3) и раствор DCAD (769 мг, 2,093 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**172b**) (320 мг, выход 35,5%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 473,1, 475,1 (M+1).

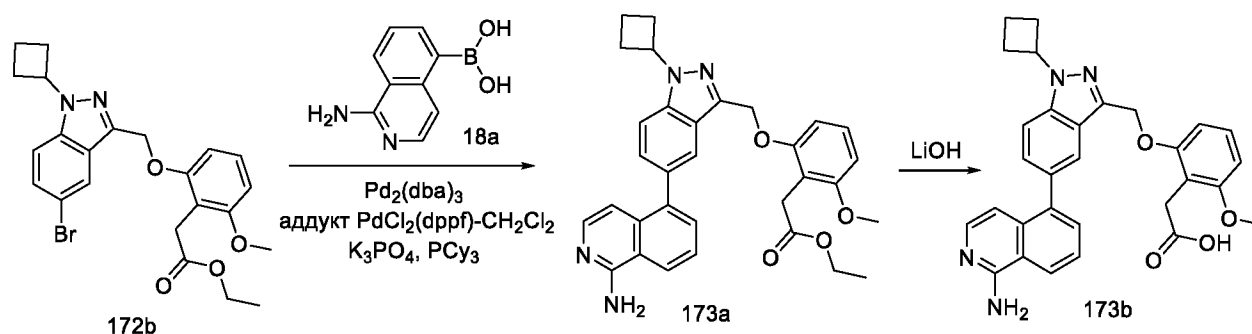
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**172c**)

Соединение **172c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**172b**) (145 мг, 0,306 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (74,7 мг, 0,398 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,306 мл, 1,225 ммоль), PCy₃ (17,18 мг, 0,061 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28,1 мг, 0,031 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (25,02 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**172c**) (110 мг, выход 66,9%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 537,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)уксусной кислоты (**172d**)

Соединение **172d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**172c**) (110 мг, 0,205 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (25,8 мг, 0,615 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)уксусной кислоты (**172d**) (56,8 мг, выход 54,5%) в виде светло-красно-коричневого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,98 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,91 (с, 1H), 8,37 (д, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,06 – 7,95 (м, 2H), 7,88 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (м, 2H), 6,95 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,66 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,44 – 5,25 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 2,78 – 2,56 (м, 2H), 2,52 – 2,45 (м, 2H), 2,00 – 1,81 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,2 (M+1); (ИЭР-): 507,1 (M-1).

Схема 173



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)уксусной кислоты (**173b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**173a**)

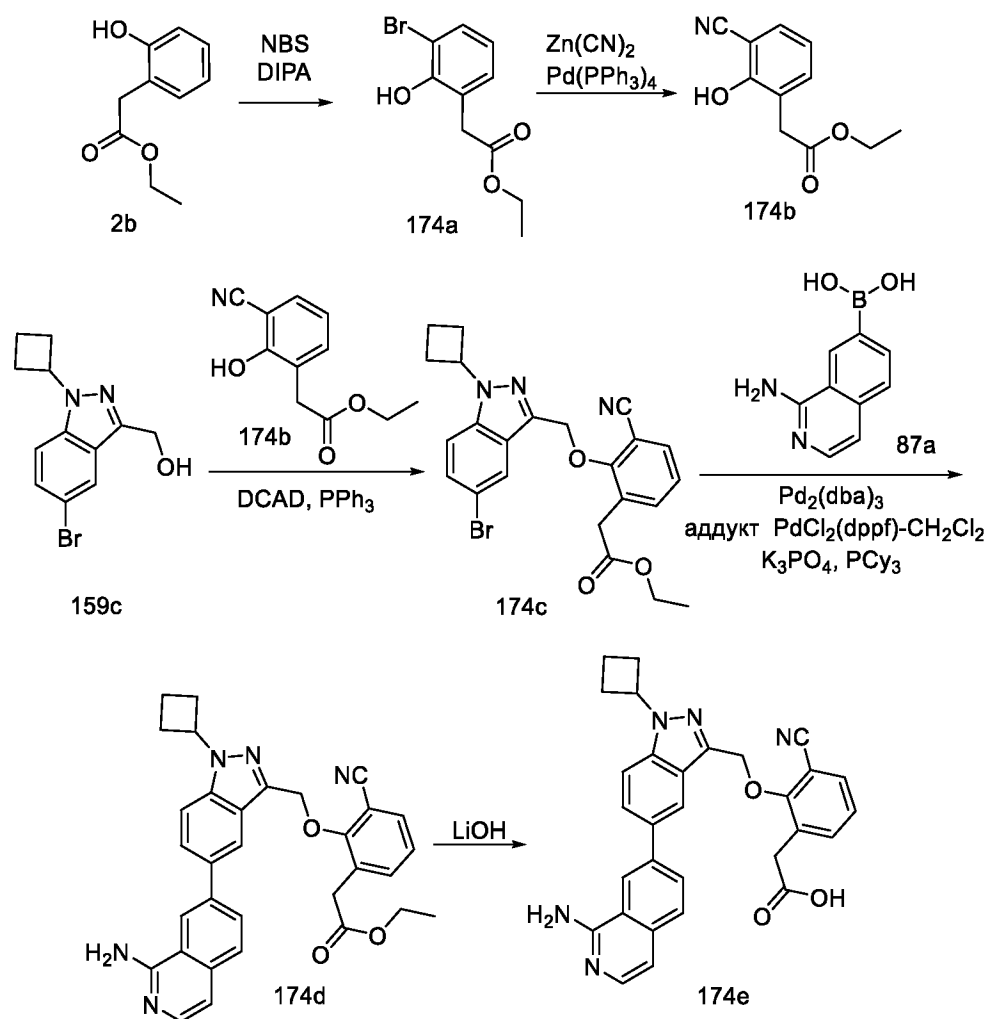
Соединение **173a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**172b**) (145 мг, 0,306 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (74,7 мг, 0,397 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,306 мл, 1,225 ммоль), PCy₃ (17,18 мг, 0,061 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28,1 мг, 0,031 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (25,02 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-

индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**173a**) (75 мг, выход 45,6%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 537,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)уксусной кислоты (**173b**)

- 5 Соединение **173b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)ацетата (**173a**) (75 мг, 0,147 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH.H₂O (18,57 мг, 0,442 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метоксифенил)уксусной кислоты (**173b**) (18,6 мг, выход 24,8%) в
- 10 виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,89 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,07 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,59 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,95 – 7,90 (м, 1H), 7,90 – 7,80 (м, 3H), 7,61 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,94 (дд, *J* = 12,0, 7,8 Гц, 2H), 6,65 (д, *J* = 8,3
- 15 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,42 – 5,30 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,44 (с, 2H), 2,78 – 2,62 (м, 2H), 2,54 – 2,46 (м, 2H), 2,00 – 1,84 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,2 (M+1); (ИЭР-): 507,1 (M-1).

Схема 174



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**174e**)

Стадия-1: Получение этил-2-(3-бром-2-гидроксифенил)ацетата (**174a**)

- 5 К перемешиваемому раствору этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**2b**) (6,0 г, 33,29 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляли диизопропиламин (DIPA, 3,78 г, 37,36 ммоль), с последующим добавлением N-бромсукцинимид (NBS) (порциями) (2,06 г, 11,57 ммоль) при 0 °С и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь выливали в воду (100. мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым
- 10 раствором (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-АУ, с получением этил-2-(3-бром-2-гидроксифенил)ацетата (**174a**) (5,0 г, 57,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,84 (с, 1H), 7,37 – 7,18 (м, 2H), 6,75 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,06 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,17 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

- 15 Стадия-2: Получение этил-2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетата (**174b**)

Соединение **174b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 108, из этил-2-(3-бром-2-гидроксифенил)ацетата (**174a**) (35 г, 135,08 ммоль) в ДМФА (350 мл),

используя $Zn(CN)_2$ (15,86 г, 135,08 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (15,61 г, 13,51 ммоль) и нагревая при 120 °С в течение 16 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-АУ, этил-2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетат (**174b**) (11,1 г, выход 40%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,42 (с, 1H), 7,54 (дд, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,08 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,19 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); ES (MS+): 206,1 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**174c**)

Соединение **174c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (2,5 г, 8,89 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh_3 (2,57 г, 9,78 ммоль), этил-2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетат (**174b**) (2,190 г, 10,67 ммоль) и раствор DCAD (3,59 г, 9,78 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**174c**) (3,1 г, выход 74,4%) в виде белого твердого вещества; MS (ИЭР+): 490,0, 492,1 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**174d**)

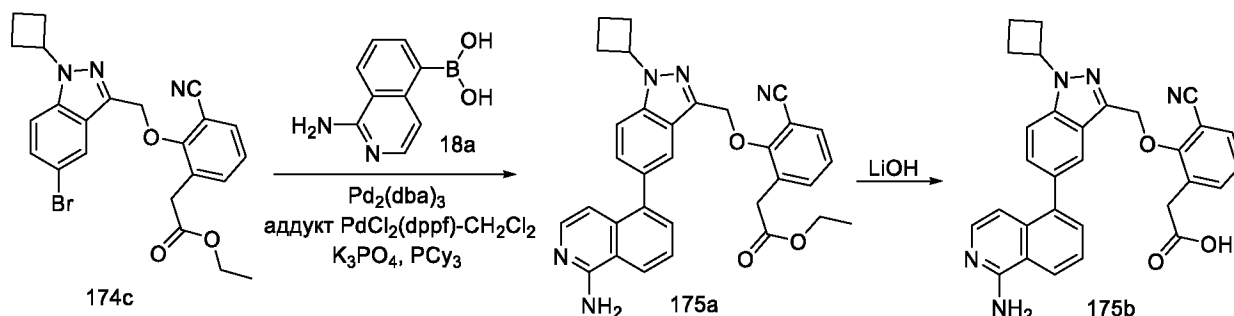
Соединение **174d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**174c**) (1,5 г, 3,20 ммоль) в диоксане/MeTГФ (15 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (0,783 г, 4,16 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 3,20 мл, 12,81 ммоль), PCu_3 (0,180 г, 0,641 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,293 г, 0,320 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,262 г, 0,320 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**174d**) (605 мг, выход 35,5%) в виде желтого твердого вещества; MS (ИЭР+): 532,1 (M-1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**174e**)

Соединение **174e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**174d**) (0,605 мг, 1,14 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (87,5 мг, 3,44 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**174e**) (72,3 мг, 0,144 ммоль) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,97 (с, 1H, D_2O

обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,40 – 8,28 (м, 2H), 8,11 – 7,99 (м, 2H), 7,91 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,82 – 7,61 (м, 3H), 7,35 – 7,22 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 5,45 – 5,28 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,70 – 2,58 (м, 2H), 2,52 – 2,51 (м, 2H), 1,98 – 1,82 (м, 2H); МС (ИЭР+): 504,2 (M+1); (ИЭР-): 502,1 (M-1).

5 Схема 175



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**175b**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**175a**)

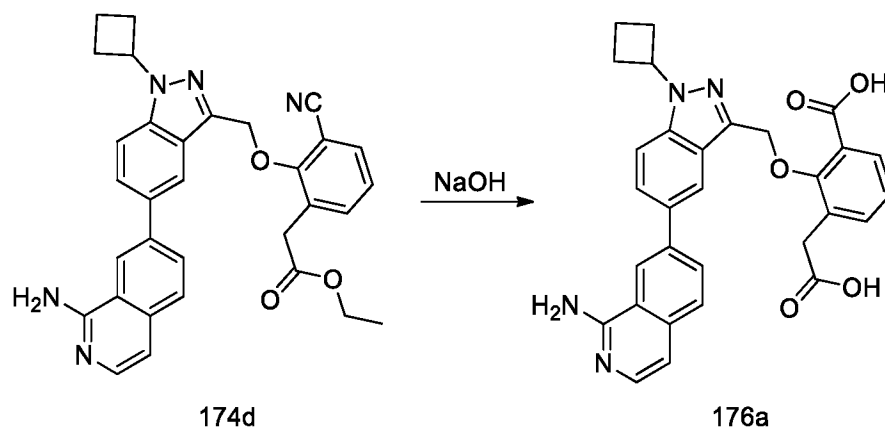
Соединение **175a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**174c**) (1,5 г, 3,20 ммоль) в диоксане/MeTГФ (15 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (0,602 г, 3,2 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 3,20 мл, 12,81 ммоль), PCy₃ (0,180 г, 0,641 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,293 г, 0,320 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,262 г, 0,320 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**175a**) (337 мг, выход 19,79%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 532,2 (M+1).

20 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**175b**)

Соединение **175b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**175a**) (0,337 мг, 0,634 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (47,34 мг, 1,902 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**175b**) (52,7 мг, 0,105 ммоль) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,38 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,64 – 8,52 (м, 1H), 7,86 – 7,75 (м, 4H), 7,65 (дд, *J* = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,60 – 7,52 (м, 2H), 7,39

(дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,41 – 5,23 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,70 – 2,50 (м, 2H), 2,47 – 2,40 (м, 2H), 1,95 – 1,73 (м, 2H); МС (ИЭР+): 504,2 (M+1).

Схема 176

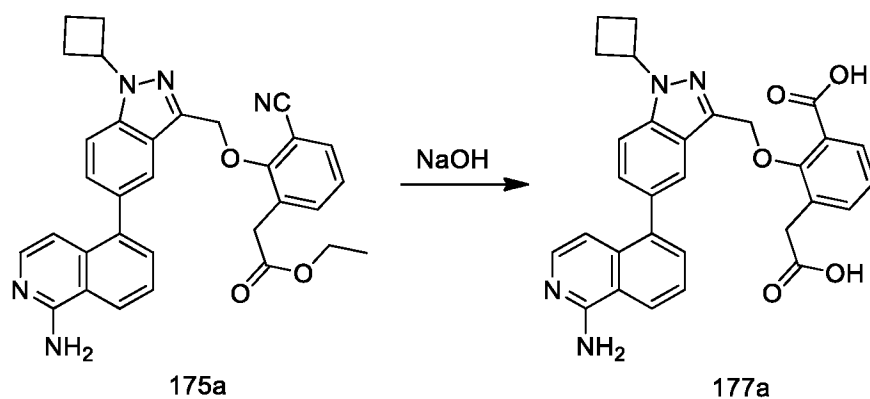


Получение 2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-(карбоксиметил)бензойной кислоты (**176a**)

К раствору этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-цианофенил)ацетата (**174d**) (200 мг, 0,376 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли NaOH (376 мг, 9,41 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли воде (20 мл) и подкисляли конц. HCl. Отделенное твердое вещество фильтровали и сушили с получением HCl соли 2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-(карбоксиметил)бензойной кислоты (**176a**) (11,9 мг, выход 6,05%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,01 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,93 (с, 1H), 8,51 – 8,35 (м, 2H), 8,09 – 7,93 (м, 3H, 1H D₂O обменивающийся), 7,89 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 7,73 – 7,64 (м, 1H), 7,51 (дд, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,43 – 7,30 (м, 1H), 7,30 – 7,23 (м, 1H), 7,18 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,45 – 5,25 (м, 1H), 3,65 (с, 2H), 2,75 – 2,59 (м, 2H), 2,54 – 2,46 (м, 2H), 1,99 – 1,84 (м, 2H); МС (ИЭР+): 523,2 (M+1).

15

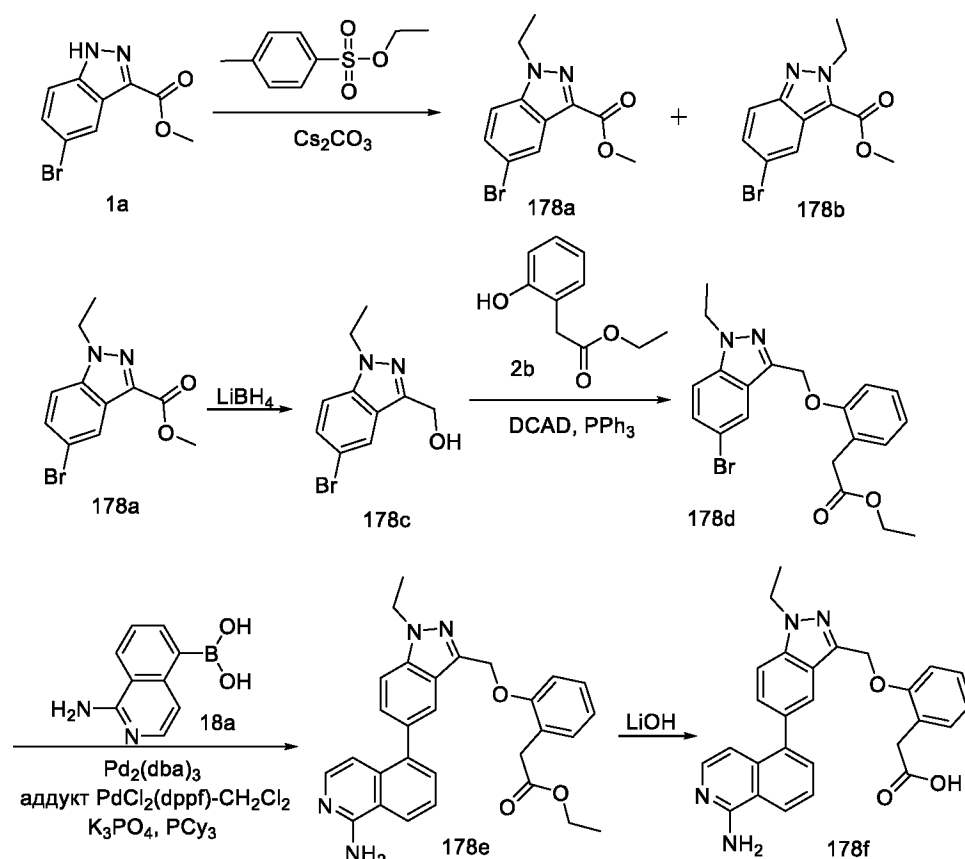
20 Схема 177



Получение 2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-(карбоксиметил)бензойной кислоты (**177a**)

Соединение **177a** получали в соответствии с процедурой, описанной на схеме 176, из этил-
 5 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-
 цианофенил)ацетата (**175a**) (300 мг, 0,564 ммоль) в этаноле (10 мл), используя NaOH (0,705
 мл, 14,11 ммоль), с получением после обработки HCl соли 2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-
 1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-3-(карбоксиметил)бензойной кислоты (**177a**)
 (52,8 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,26
 10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,26 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D₂O
 обменивающийся), 8,61 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,95 – 7,79 (м, 5H, 1H D₂O обменивающийся),
 7,67 – 7,60 (м, 1H), 7,60 – 7,54 (м, 1H, D₂O обменивающийся), 7,50 – 7,43 (м, 2H), 7,39 – 7,32
 (м, 1H), 7,16 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,99 – 6,93 (м, 1H), 5,45 – 5,36 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,58 (с,
 2H), 2,80 – 2,61 (м, 2H), 2,55 – 2,52 (м, 2H), 2,01 – 1,81 (м, 2H); МС (ИЭР+): 523,2 (M+1).

15 Схема 178



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-этил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**178f**)

5 Стадия 1: Получение метил-5-бром-1-этил-1Н-индазол-3-карбоксилата (**178a**) и метил-5-бром-2-этил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**178b**)

Соединения **178a** и **178b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2
 10 схемы 86, из метил-5-бром-1Н-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (1,274 г, 4,99 ммоль) в ДМФА (20 мл), используя Cs₂CO₃ (3,25 г, 9,99 ммоль) и этил-4-метилбензолсульфонат (1 г, 4,99 ммоль; номер CAS 80-40-0), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-этил-1Н-индазол-3-карбоксилата (**178a**) (700 мг, выход 49,5%) в виде
 15 желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 4,56 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,43 (т, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 283,00 и 285,00 (M+1) и метил-5-бром-2-этил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**178b**) (450 мг, выход 31,8%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 4,85 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 1,47 (т, J = 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 283,00 и 285,00 (M+1).

Стадия 2: Получение (5-бром-1-этил-1Н-индазол-3-ил)метанола (**178c**)

Соединение **178c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 119, из метил-5-бром-1-этил-1H-индазол-3-карбоксилата (**178a**) (1,780 г, 6,29 ммоль) в ТГФ (25 мл), используя LiBH₄ (7,86 мл, 15,72 ммоль) и MeOH (0,636 мл, 15,72 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AW, (5-бром-1-этил-1H-индазол-3-ил)метанола (**178c**) (1,335 г, выход 83%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 255,0/257,0 М+1).

Стадия 3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178d**)

Соединение **178d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-этил-1H-индазол-3-ил)метанола (**178c**) (1,300 г, 5,10 ммоль) в ДХМ (25 мл), используя PPh₃ (1,470 г, 5,61 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,102 г, 6,11 ммоль) и раствор DCAD (2,058 г, 5,61 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178d**) (1,062 г, выход 49,9%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 417,0/419,0 (М+1).

Стадия 4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178e**)

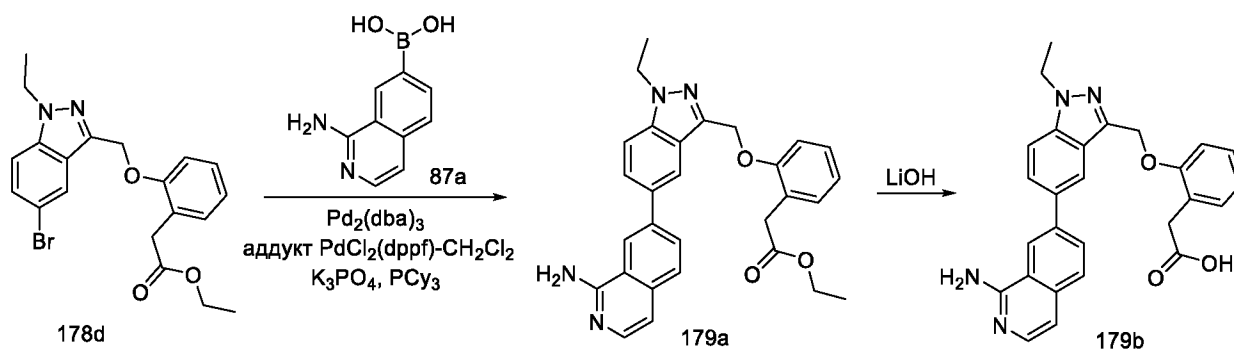
Соединение **178e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178d**) (3 г, 0,719 ммоль) в диоксане/MeТГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (0,135 г, 0,719 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 0,719 мл, 2,88 ммоль), PCu₃ (0,040 г, 0,144 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,066 г, 0,072 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,059 г, 0,072 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178e**) (112 мг, выход 32,4%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 481,3 (М+1).

Стадия 5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**178f**)

Соединение **178f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178e**) (112 мг, 0,233 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (29,3 мг, 0,699 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**178f**) (4,1 мг, выход 3,89%) в виде белого твердого

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,15 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 12,03 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 9,05 – 8,99 (м, 2Н, D_2O обменивающийся), 8,62 – 8,53 (м, 1Н), 7,99 – 7,91 (м, 1Н), 7,90 – 7,84 (м, 3Н), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 7,48 (д, $J = 8,6$ Гц, 1Н), 7,25 (д, $J = 4,1$ Гц, 2Н), 7,18 (д, $J = 7,3$ Гц, 1Н), 6,99 (д, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 6,94 – 6,88 (м, 1Н), 5,45 (с, 2Н), 4,53 (к, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 1,46 (т, $J = 7,1$ Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 453,2 (M+1) (ИЭР-): 451,1 (M-1).

Схема 179



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**179b**)

Стадия 1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**179a**)

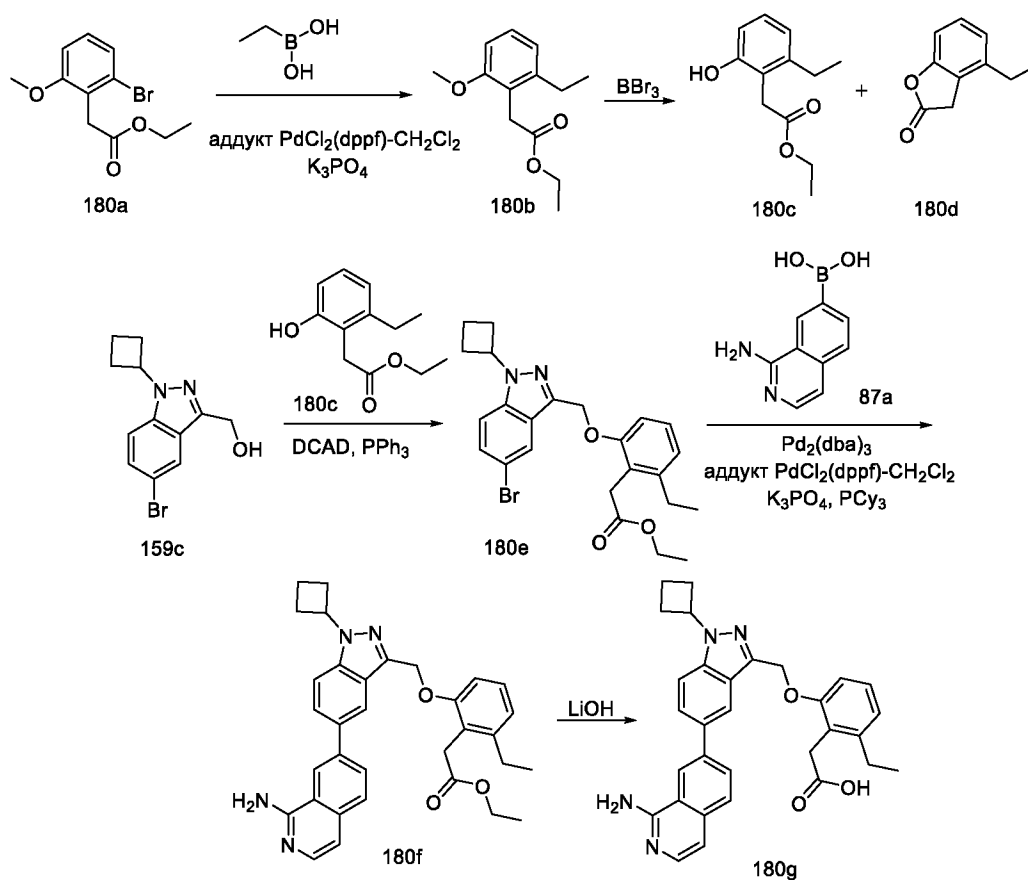
Соединение **179a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**178d**) (300 мг, 0,719 ммоль) в диоксане/МеТГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (176 мг, 0,935 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,719 мл, 2,88 ммоль), PCy_3 (40 мг, 0,144 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,066 г, 0,072 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (59 мг, 0,072 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**179a**) (107 мг, выход 31,0%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 481,3 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**179b**)

Соединение **179b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**179a**) (107 мг, 0,223 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (28,0 мг, 0,668 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-этил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**179b**).

ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**179b**) (11,9 мг, выход 11,81%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,11 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 12,15 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D $_2$ O обменивающийся), 8,93 (д, 1H), 8,40 (дд, $J = 8,5, 1,7$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,06 – 8,00 (м, 1H), 7,98 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 3H), 7,20 (д, 1H), 6,96 – 6,89 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,51 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,45 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 453,2 (M+1); (ИЭР-): 451,1 (M-1).

Схема 180



10 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)уксусной кислоты (**180g**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-этил-6-метоксифенил)ацетата (**180b**)

К раствору этил-2-(2-бром-6-метоксифенил)ацетата (**180a**) (18 г, 65,90 ммоль; номер CAS 1261618-62-5) в 1,4-диоксане (162 мл) добавляли при КТ этилбороновую кислоту (10,95 г, 148,28 ммоль), раствор K_3PO_4 (41,96 г, 197,71 ммоль) в воде (50 мл), продували газообразным N_2 в течение 15 минут, добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,07 г, 1,32 ммоль) и нагревали при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой

целита, а фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали, используя метод-АХ, с получением этил-2-(2-этил-6-метоксифенил)ацетата (**180b**) (12 г, выход 82%) в виде желтой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,31 – 7,16 (м, 1H), 6,91 – 6,84 (м, 1H), 6,77 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,17 (дк, *J* = 7,1, 0,8 Гц, 2H), 3,83 (д, *J* = 0,8 Гц, 3H), 3,72 (с, 2H), 2,65 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,31 – 1,16 (м, 6H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-этил-6-гидроксифенил)ацетата (**180c**) и 4-этилбензофуран-2(3H)-она (**180d**)

Соединения **180c** и **180d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 94, из этил-2-(2-этил-6-метоксифенил)ацетата (**180b**) (11 г, 49,43 ммоль) в ДХМ (165 мл), используя ВВг₃ (12,38 г, 49,43 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-ВА, этил-2-(2-этил-6-гидроксифенил)ацетата (**180c**) (2 г, выход 19,4%) и 4-этилбензофуран-2(3H)-она (**180d**) (5,6 г, нежелательное соединение). Нежелательное соединение 4-этилбензофуран-2(3H)-она (**180d**) (5,6 г) растворяли в этаноле (56 мл), добавляли H₂SO₄ (1 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в EtOAc, промывали 10% раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали, используя метод-ВА с получением дополнительной порции этил-2-(2-этил-6-гидроксифенил)ацетата (**180c**) (1,7 г, выход 16,5%) в виде темно-коричневой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,11 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,20 (дк, *J* = 7,1, 0,9 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 2,68 (к, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,28 (тд, *J* = 7,1, 0,9 Гц, 3H), 1,21 (тд, *J* = 7,6, 0,9 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 209,3 (M+1); (МС-): 207,3 (M-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**180e**)

Соединение **180e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**159c**) (1 г, 3,56 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (1,026 г, 3,91 ммоль), этил-2-(2-этил-6-гидроксифенил)ацетат (**180c**) (0,889 г, 4,27 ммоль) и раствор DCAD (1,437 г, 3,91 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**180e**) (560 мг, выход 33,4%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 471,1 (M+1).

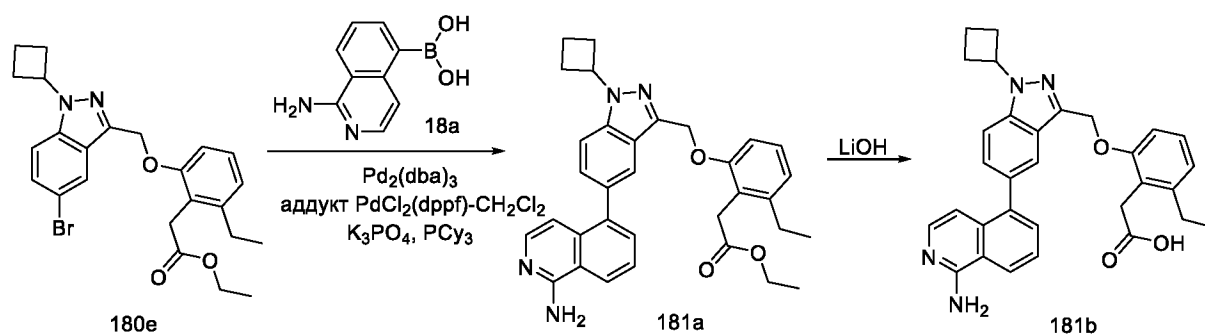
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**180f**)

Соединение **180f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**180e**) (275 мг, 0,583 ммоль) в диоксане/МеТГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (143 мг, 0,758 ммоль), K_3PO_4 (2М водный раствор, 0,583 мл, 2,334 ммоль), PCu_3 (32,7 мг, 0,117 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (53,4 мг, 0,058 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (47,6 мг, 0,058 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**180f**) (75,2 мг, выход 24,11%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 535,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)уксусной кислоты (**180g**)

Соединение **180g** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-6 схемы 7, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**180f**) (76 мг, 0,142 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (17,90 мг, 0,426 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)уксусной кислоты (**180g**) (30,3 мг, выход 42,1%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,28 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,94 (д, 1H), 8,39 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,08 – 7,95 (м, 2H), 7,89 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,31 – 7,16 (м, 2H), 7,20 – 7,11 (м, 1H), 6,84 (дд, $J = 7,4, 1,3$ Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,45 – 5,28 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,78 – 2,62 (м, 2H), 2,58 – 2,51 (м, 2H), 2,54 – 2,46 (м, 2H), 1,99 – 1,81 (м, 2H), 1,09 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 507,3 (M+1).

Схема 181



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)уксусной кислоты (**181b**)

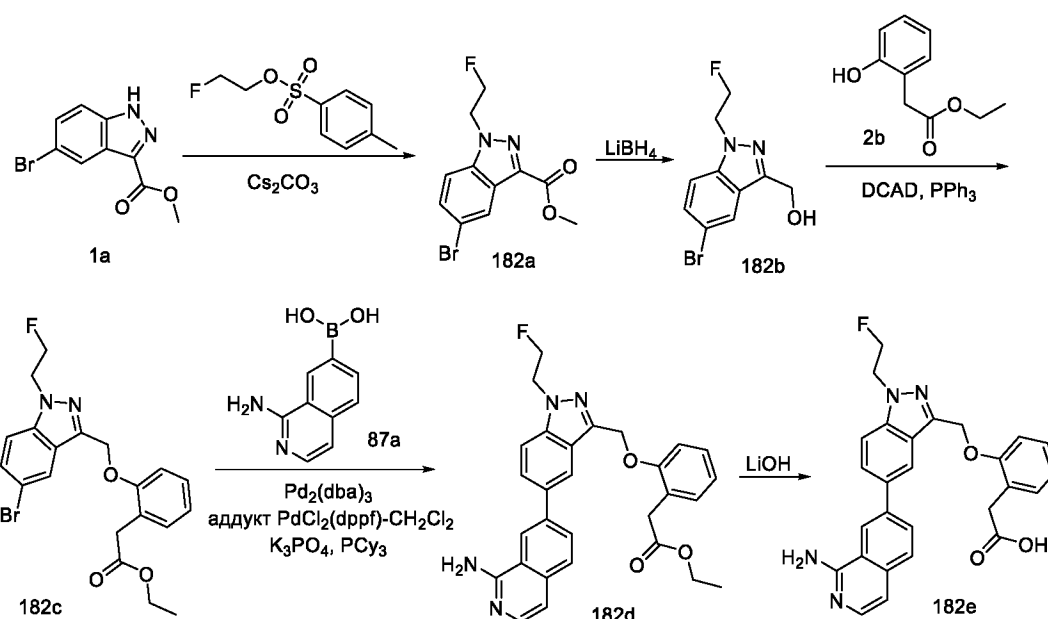
Стадия 1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**181a**)

5 Соединение **181a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**180e**) (275 мг, 0,583 ммоль) в диоксане/MeTГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (110 мг, 0,583 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,583 мл, 2,334 ммоль), PCu_3 (0,033 г, 0,117 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,053 г, 0,058 ммоль) и аддукт
10 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (48 мг, 0,058 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**181a**) (46,3 мг, выход 14,84%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 535,2 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)уксусной кислоты (**181b**)
15

Соединение **181b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)ацетата (**181a**) (46 мг, 0,086 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (10,83 мг, 0,258 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя
20 метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-этилфенил)уксусной кислоты (**181b**) (11,2 мг, выход 25,7%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,99 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,03 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,58 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,97 – 7,79 (м, 4H), 7,61 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,24 – 7,14 (м,
25 1H), 7,14 – 7,07 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,41 – 5,28 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,72 – 2,59 (м, 2H), 2,54 – 2,52 (м, 2H), 2,54 – 2,45 (м, 2H), 1,99 – 1,82 (м, 2H), 1,06 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 507,3 (M+1).

Схема 182



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**182e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**182a**)

5 Соединение **182a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (5,77 г, 22,60 ммоль) в ДМФА (60 мл), используя Cs₂CO₃ (14,73 г, 45,2 ммоль) и 2-фторэтил-4-метилбензолсульфонат (7,4 г, 33,9 ммоль; номер CAS 383-50-6), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**182a**) (2,1 г, 6,97 ммоль, 10 выход 30,9%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 301,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**)

Соединение **182b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 119, из метил-5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**182a**) (2,08 г, 6,91 ммоль) в ТГФ (25 мл), используя LiBH₄ (8,63 мл, 17,27 ммоль) и MeOH (0,699 мл, 17,27 ммоль), с 15 получением после обработки и очистки, используя метод-AW, (5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (1,763 г, выход 93%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 273,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**)

20 Соединение **182c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**182b**) (1,700 г, 6,22 ммоль) в ДХМ (25 мл), используя PPh₃ (1,796 г, 6,85 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,346 г,

7,47 ммоль) и раствор DCAD (2,51 г, 6,85 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**) (1,315 г, выход 48,5%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 435,0 (M+1).

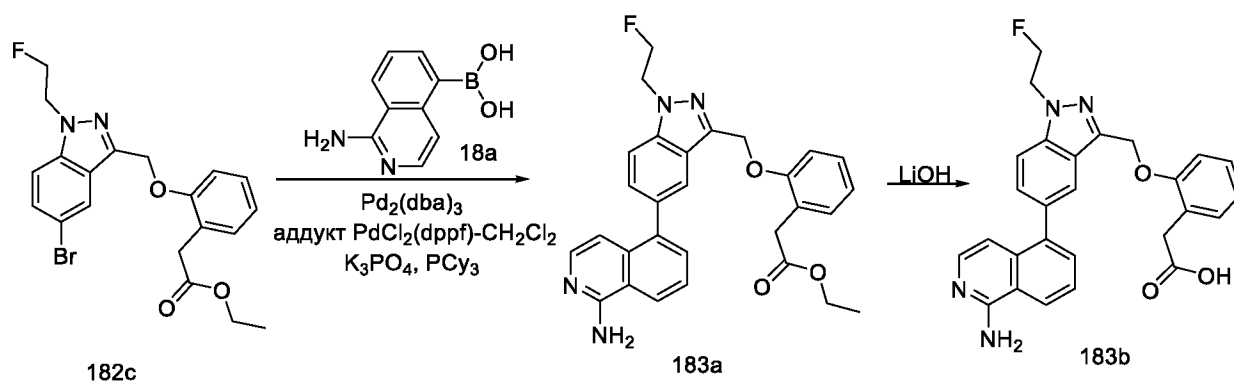
5 Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182d**)

Соединение **182d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (300 мг, 0,689 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (0,168 г, 0,896 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,689 мл, 2,76 ммоль), PCu_3 (0,039 г, 0,138 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (63 мг, 0,069 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (56 мг, 0,069 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182d**) (145 мг, выход 42,2%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 499,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**182e**)

Соединение **182e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182d**) (145 мг, 0,291 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (36,6 мг, 0,873 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**182e**) (40,1 мг, выход 29,3%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,23 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,96 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,42 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H, D_2O обменивающийся), 8,33 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,09 – 7,97 (м, 2H), 7,91 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,36 – 7,16 (м, 4H), 7,00 – 6,89 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,03 – 4,83 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,54 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ 16,30; МС (ИЭР+): 471,2 (M+1); (ИЭР-): 469,1 (M-1).

30 Схема 183



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**183b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**183a**)

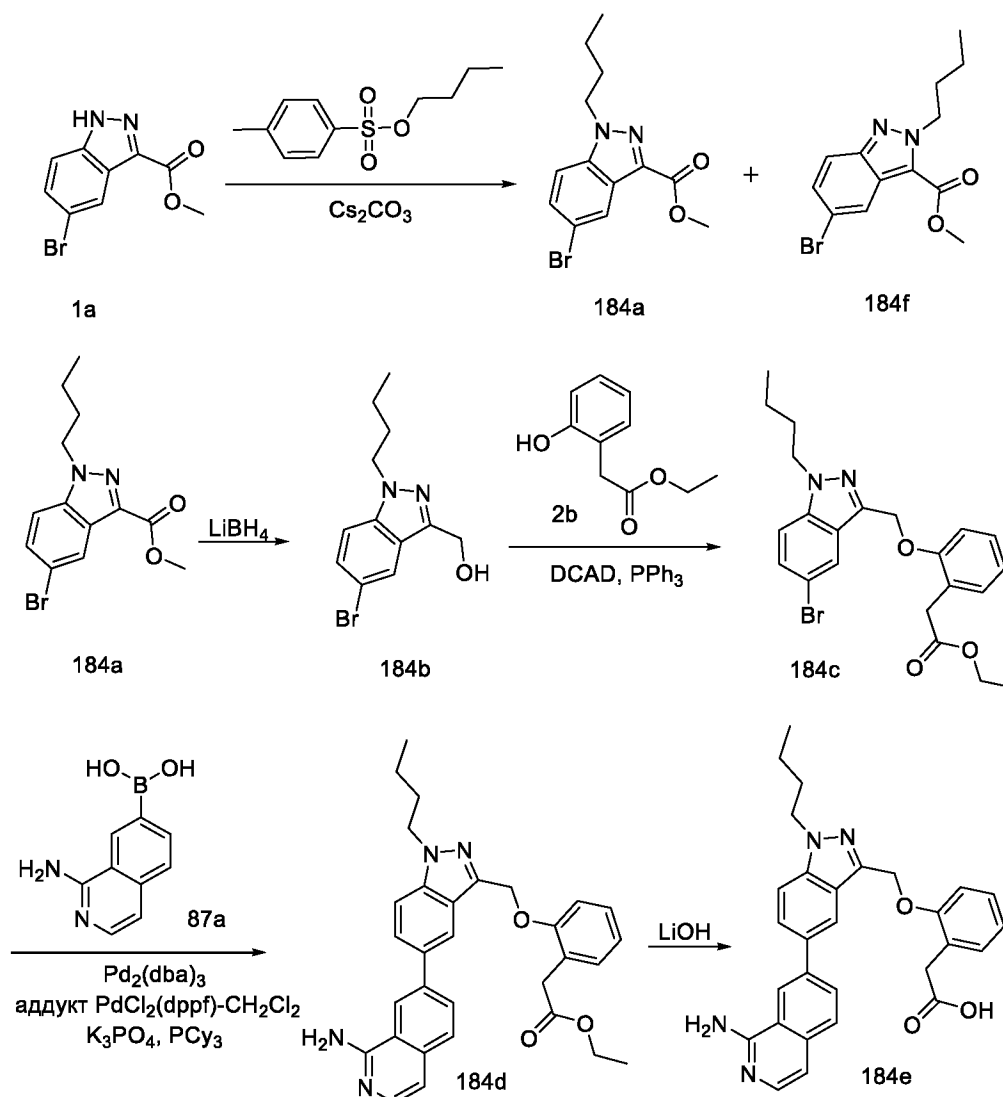
Соединение **183a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**182c**) (300 мг, 0,689 ммоль) в диоксане/MeTГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (130 мг, 0,689 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 0,689 мл, 2,76 ммоль), PCy_3 (0,039 г, 0,138 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (63 мг, 0,069 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (56 мг, 0,069 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**183a**) (127 мг, выход 37,0%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 499,2 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**183b**)

Соединение **183b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**183a**) (127 мг, 0,255 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (19 мг, 0,765 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(2-фторэтил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**183b**) (19,5 мг, 0,041 ммоль) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,19 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,00 – 7,79 (м, 4H), 7,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,11 (м, 1H), 6,99 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,04 – 4,84

(м, 2H), 4,81 (с, 2H), 3,49 (с, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ 16,46; МС (ИЭР+): 471,2 (M+1); (ИЭР-): 469,1 (M-1).

Схема 184



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**184e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-карбоксилата (**184a**) и метил-5-бром-2-бутил-2H-индазол-3-карбоксилата (**184f**)

Соединения **184a** и **184f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2
 10 схемы 86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (5,59 г, 21,90 ммоль) в ДМФА (80 мл), используя Cs_2CO_3 (14,27 г, 43,8 ммоль) и бутил-4-метилбензолсульфонат (10 г, 43,8 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-карбоксилата (**184a**) (3,4 г, выход 49,9%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,19 (дд, $J = 1,9, 0,7$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J = 9,0, 0,7$

Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 4,52 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,90 - 1,72 (м, 2H), 1,31 - 1,10 (м, 2H), 0,86 (т, J = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 311,00 и 313,00 (M+1); 333,00 и 335,00 (M+Na) и метил-5-бром-2-бутил-2H-индазол-3-карбоксилата (**184f**) (2,1 г, выход 30,8%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 4,82 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,97 - 1,76 (м, 2H), 1,27 (гепт., J = 7,3 Гц, 2H), 0,89 (т, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 311,00 и 313,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**184b**)

Соединение **184b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 119, из метил-5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-карбоксилата (**184a**) (3,4 г, 10,93 ммоль) в ТГФ (25 мл), используя LiBH₄ (13,66 мл, 27,3 ммоль) и MeOH (1,105 мл, 27,3 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-К, (5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**184b**) (1,175 г, выход 38,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 283,00/285,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184c**)

Соединение **184c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**184b**) (1,175 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (1,197 г, 4,56 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,897 г, 4,98 ммоль) и раствор DCAD (1,676 г, 4,56 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-АV, этил-2-(2-((5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184c**) (1,303 г, выход 70,5%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 445,1/447,1 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184d**)

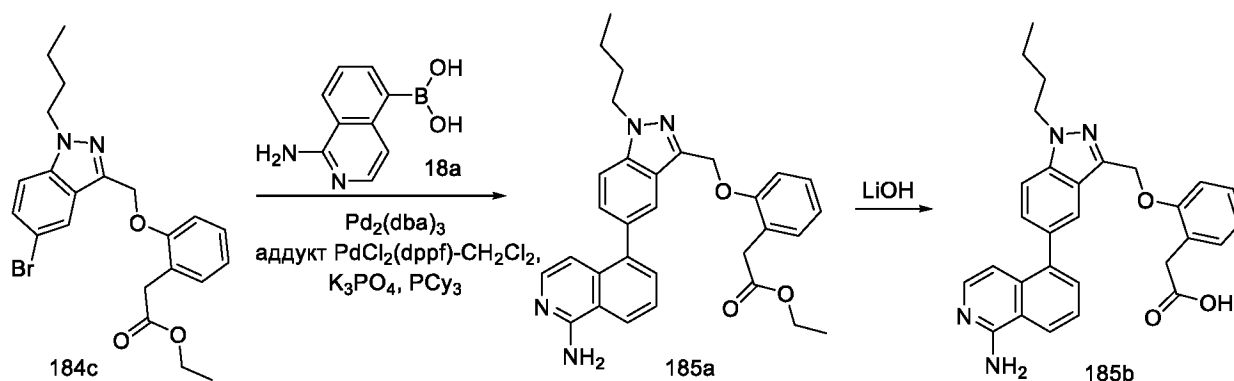
Соединение **184d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184c**) (650 мг, 1,460 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (357 мг, 1,897 ммоль), К₃РO₄ (2М водный раствор, 1,460 мл, 5,84 ммоль), РСu₃ (82 мг, 0,292 ммоль), Pd₂(dba)₃ (134 мг, 0,146 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (119 мг, 0,146 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-бутил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**184d**) (360 мг, выход 48,5%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 509,3 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**184e**)

- 5 Соединение **184e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184d**) (360 мг, 0,708 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (89 мг, 2,123 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**184e**) (27 мг, выход 7,94%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,04 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,37 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,07 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,94 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,40 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,06 – 7,96 (м, 2H), 7,88 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,30 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,17 (м, 1H), 6,95 – 6,88 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,47 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,92 – 1,76 (м, 2H), 1,34 – 1,18 (м, 2H), 0,89 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 481,2 (M+1); (ИЭР-): 479,1 (M-1).

Схема 185



- Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**185b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**185a**)

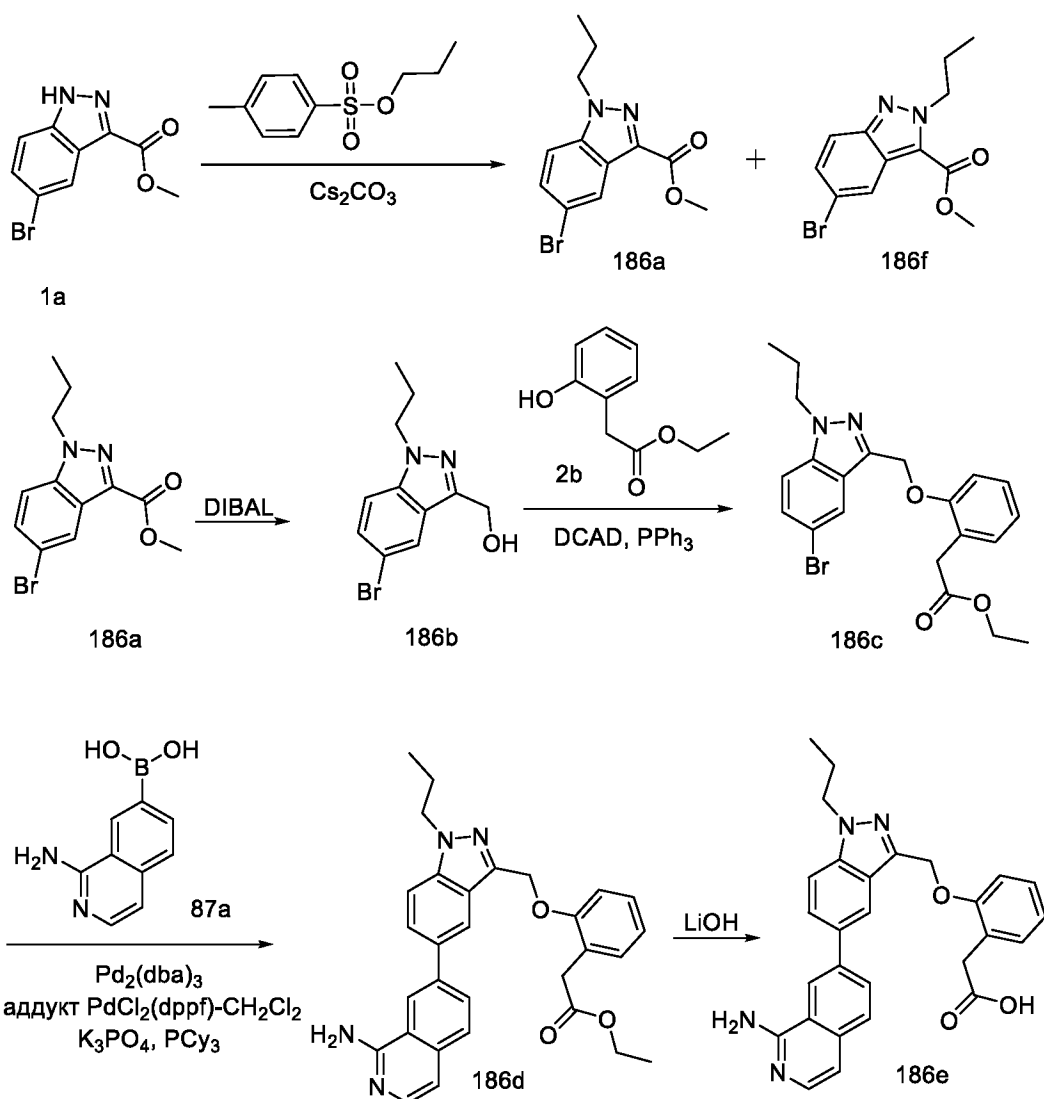
- Соединение **185a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-бутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**184c**) (650 мг, 1,460 ммоль) в диоксане/MeТГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (274 мг, 1,460 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,460 мл,

5,84 ммоль), PCu_3 (82 мг, 0,292 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (134 мг, 0,146 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (119 мг, 0,146 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-бутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**185a**) (630 мг, выход 85%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 509,3 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-бутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**185b**)

Соединение **185b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-бутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**185a**) (630 мг, 1,24 ммоль) в ТГФ (4 мл), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (156 мг, 3,72 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-бутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**185b**) (61 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,24 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 11,99 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 9,07 (с, 2Н, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,3$ Гц, 1Н), 7,95 (дд, $J = 7,4, 1,1$ Гц, 1Н), 7,90 – 7,81 (м, 3Н), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 7,47 (дд, $J = 8,7, 1,6$ Гц, 1Н), 7,26 – 7,21 (м, 2Н), 7,20 – 7,14 (м, 1Н), 6,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1Н), 6,94 – 6,85 (м, 1Н), 5,45 (с, 2Н), 4,48 (т, $J = 6,9$ Гц, 2Н), 3,47 (с, 2Н), 1,94 – 1,78 (м, 2Н), 1,38 – 1,19 (м, 2Н), 0,91 (т, $J = 7,3$ Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 481,2 (М+1); (ИЭР-): 479,1 (М-1); анализ рассчитывали для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot 1,1 \text{HCl}$: С, 64,66; Н, 5,82; Cl, 7,24; N, 10,40; найдено: С, 64,57; Н, 5,71; Cl, 7,28; N, 10,33.

Схема 186



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**186e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-пропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**186a**) и метил-5-бром-2-пропил-2H-индазол-3-карбоксилата (**186f**)

Соединения **186a** и **186f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (5,95 г, 23,33 ммоль) в ДМФА (60 мл), используя Cs₂CO₃ (15,21 г, 46,7 ммоль) и пропил-4-метилбензолсульфонат (5 г, 23,33 ммоль; номер CAS 599-91-7), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-пропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**186a**) (4 г, выход 57,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,22 - 8,10 (м, 1H), 7,88 - 7,79 (м, 1H), 7,63 - 7,54 (м, 1H), 4,47 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,85 (г, J = 7,2 Гц, 2H), 0,81 (т, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 297,00 и 299,00 (M+1); 319,00 и 321,00 (M+Na) и метил-5-бром-2-пропил-2H-индазол-3-карбоксилата (**186f**) (2,7 г, выход 38,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (дд, J = 1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, J

= 9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 4,79 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 1,91 (г, J = 7,3 Гц, 2H), 0,86 (т, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 297,00 и 299,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**186b**)

Соединение **186b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 2,
5 из метил-5-бром-1-пропил-1H-индазол-3-карбоксилата (**186a**) (3,85 г, 12,96 ммоль) в ДХМ (75 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 32,4 мл, 32,4 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, (5-бром-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**186b**) (2,325 г, выход 66,7%) в виде светло-желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,05 (дд, J = 1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,31
10 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 4,7 Гц, 2H), 4,31 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,81 (h, J = 7,2 Гц, 2H), 0,82 (т, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 269,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**186c**)

Соединение **186c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2,
15 из (5-бром-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метанола (**186b**) (2,325 г, 8,64 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя PPh₃ (2,492 г, 9,50 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,868 г, 10,37 ммоль) и раствор DCAD (3,49 г, 9,50 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**186c**) (2,651 г, выход 71,1%) в виде белого твердого вещества.
20 МС (ИЭР+): 431,1/433,0 (M+1).

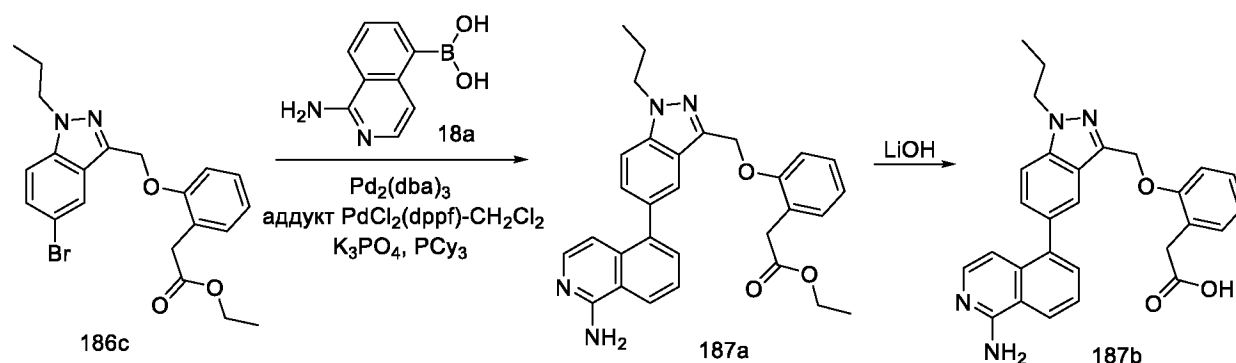
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**186d**)

Соединение **186d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
25 из этил-2-(2-((5-бром-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**186c**) (550 мг, 1,275 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (312 мг, 1,66 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,275 мл, 5,10 ммоль), PCu₃ (71,5 мг, 0,255 ммоль), Pd₂(dba)₃ (117 мг, 0,128 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (104 мг, 0,128 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE,
30 этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**186d**) (203 мг, выход 32,2%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 495,20 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-пропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**186e**)

Соединение **186e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-пропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**186d**) (203 мг, 0,410 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (51,7 мг, 1,231 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-пропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**186e**) (29,4 мг, выход 15,35%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,24 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,07 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,94 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,40 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,08 – 7,95 (м, 2H), 7,89 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 6,97 – 6,86 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,44 (т, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,98 – 1,79 (м, 2H), 0,85 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 467,2 (M+1); (ИЭР-): 465,2 (M-1).

15 Схема 187



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-пропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**187b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-пропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**187a**)

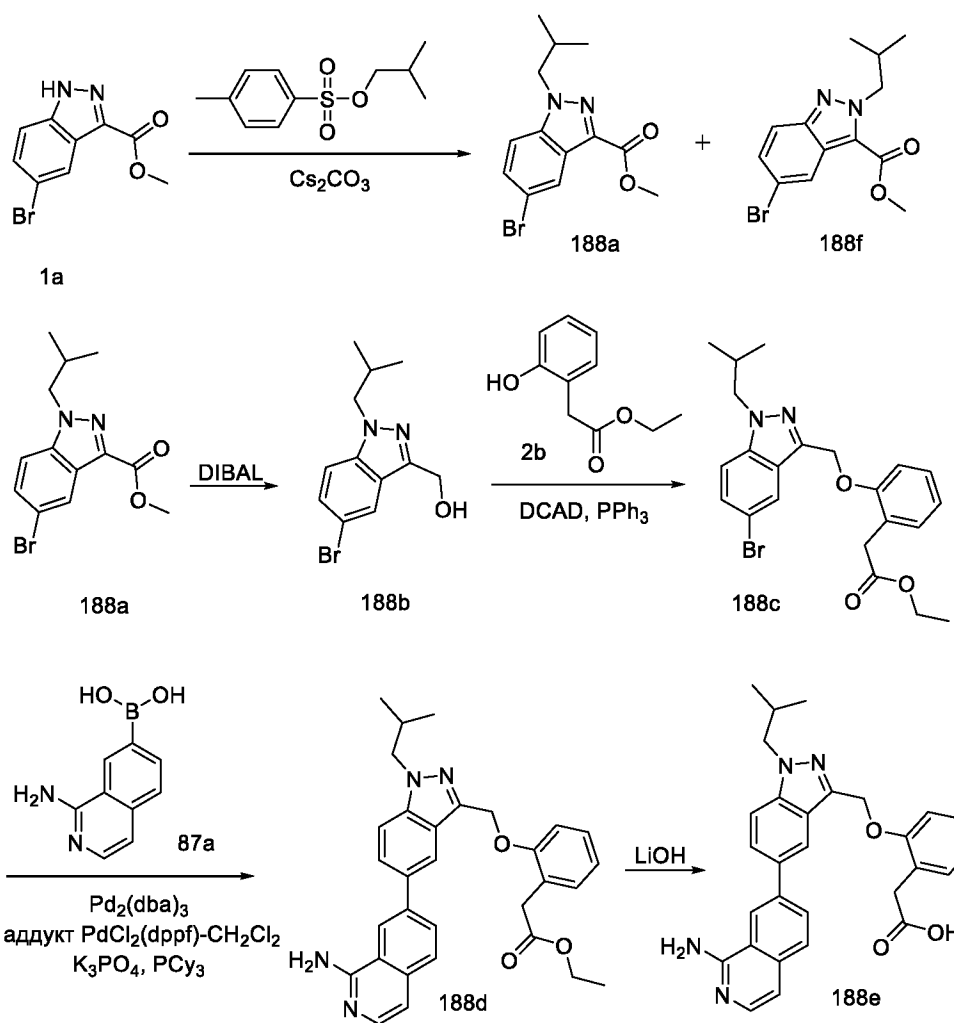
Соединение **187a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-пропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**186c**) (550 мг, 0,128 ммоль) в диоксане/MeТГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (240 мг, 0,128 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,275 мл, 5,101 ммоль), PCy₃ (71,5 мг, 0,256 ммоль), Pd₂(dba)₃ (117 мг, 0,13 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (104 мг, 0,13 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-пропил-1Н-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**187a**) (259 мг, выход 0,041%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,10 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**187b**)

- 5 Соединение **187b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**187a**) (259 мг, 0,524 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH.H₂O (65,9 мг, 1,571 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-пропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**187b**) (78,4 мг, выход 32,1%) в виде белого твердого
- 10 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J* = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,90 – 7,81 (м, 3H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J* = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,27 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,14 (м, 1H), 6,98 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,45 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,00 – 1,81 (м, 2H), 0,88 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 467,2 (M+1); (ИЭР-): 465,1 (M-1).
- 15

Схема 188



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**188e**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-изобутил-1Н-индазол-3-карбоксилата (**188a**) и метил-5-бром-2-изобутил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**188f**)

Соединения **188a** и **188f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 86, из метил-5-бром-1Н-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (5,59 г, 21,90 ммоль) в ДМФА (60 мл), используя Cs₂CO₃ (14,27 г, 43,8 ммоль) и изобутил-4-метилбензолсульфонат (5 г, 21,90 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-изобутил-1Н-индазол-3-карбоксилата (**188a**) (4,2 г, выход 61,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,23 (гепт., J = 6,8 Гц, 1H), 0,84 (д, J = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 311,00 и 313,00 (M+1); 333,00 и 335,00 (M+Na) и метил-5-бром-2-изобутил-2Н-индазол-3-карбоксилата (**188f**) (2,4 г, 7,71 ммоль, выход 35,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 - 8,09 (м, 1H),

7,83 - 7,73 (м, 1H), 7,53 - 7,42 (м, 1H), 4,66 (д, $J = 7,3$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,26 (гепт., $J = 6,8$ Гц, 1H), 0,86 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 311,00 и 313,05 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**188b**)

Соединение **188b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 2,
5 из метил-5-бром-1-изобутил-1H-индазол-3-карбоксилата (**188a**) (4,2 г, 13,50 ммоль) в ДХМ (75 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 33,7 мл, 33,7 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, (5-бром-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**188b**) (2,555 г, выход 66,9%) в виде светло-желтого масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,05 (дд, $J = 1,9, 0,7$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J = 8,9, 0,7$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J = 8,9, 1,9$ Гц, 1H), 5,32
10 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 4,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,18 (дт, $J = 13,6, 6,8$ Гц, 1H), 0,84 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 283,0/285,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188c**)

Соединение **188c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2,
15 из (5-бром-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метанола (**188b**) (2,555 г, 9,02 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя PPh_3 (2,60 г, 9,93 ммоль) и этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,951 г, 10,83 ммоль) и раствор DCAD (3,64 г, 9,93 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188c**) (2,530 г, выход 63,0%) в виде белого твердого вещества;
20 МС (ИЭР+): 445,1/447,1.

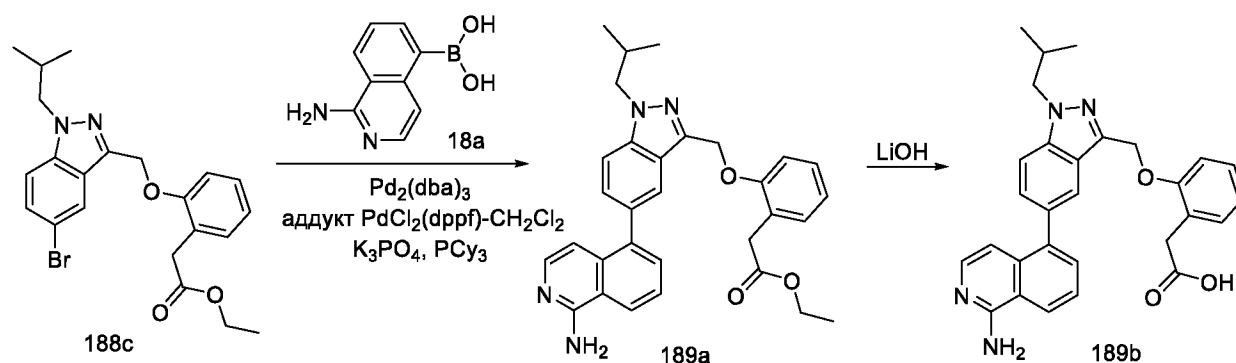
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188d**)

Соединение **188d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
25 из этил-2-(2-((5-бром-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188c**) (550 мг, 1,235 ммоль) в диоксане/MeTГФ (25 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (302 мг, 1,605 ммоль), K_3PO_4 (2M водный раствор, 1,235 мл, 4,94 ммоль), PCu_3 (69,3 мг, 0,247 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (113 мг, 0,123 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (101 мг, 0,123 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188d**) (300 мг, выход 47,8%) в виде желтого твердого вещества;
30 МС (ИЭР+): 509,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**188e**)

Соединение **188e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188d**) (300 мг, 0,590 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (74,3 мг, 1,770 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-изобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**188e**) (83,7 мг, выход 29,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,50 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,99 – 8,90 (м, 1H), 8,40 (дд, *J* = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,34 – 8,27 (м, 1H), 8,08 – 7,94 (м, 2H), 7,89 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,99 – 6,82 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,29 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,35 – 2,16 (м, 1H), 0,88 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 481,2 (M+1); (ИЭР-): 479,2 (M-1).

15 Схема 189



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**189b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**189a**)

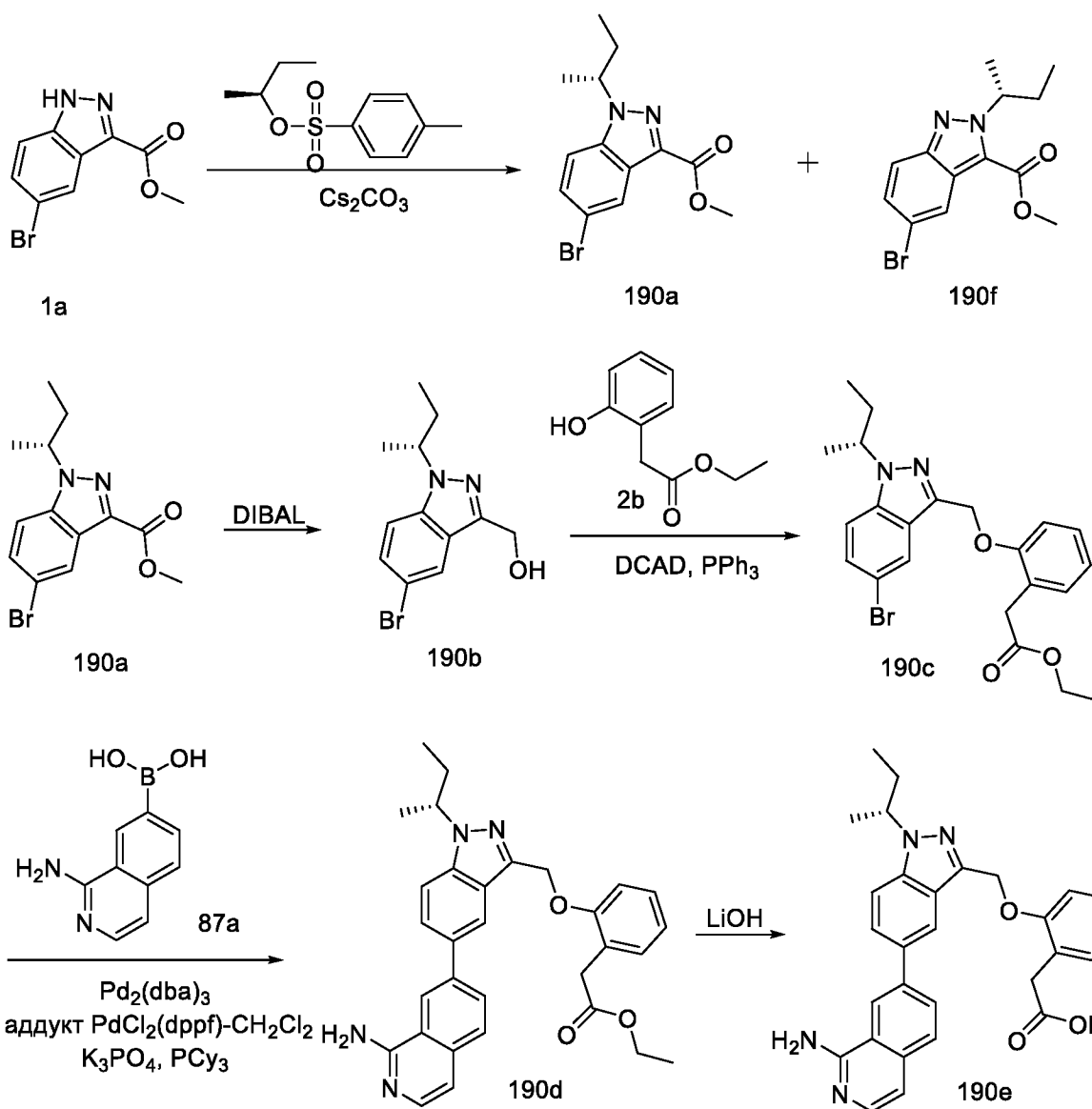
Соединение **189a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-изобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**188c**) (550 мг, 1,235 ммоль) в диоксане/MeТГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (232 мг, 1,235 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 1,235 мл, 4,94 ммоль), PCy₃ (69,3 мг, 0,247 ммоль), Pd₂(dba)₃ (113 мг, 0,123 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (101 мг, 0,123 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изобутил-1Н-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**189a**) (193 мг, выход 30,7%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 509,3 (M+1).

Стадия 2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**189b**)

- 5 Соединение **189b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**189a**) (193 мг, 0,379 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (47,8 мг, 1,138 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-изобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**189b**) (59 мг, выход 32,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J* = 7,3, 1,1 Гц, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 3H), 7,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J* = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 7,17 (дд, *J* = 7,3, 1,4 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,93 – 6,86 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,29 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,37 – 2,17 (м, 1H), 0,91 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 481,2 (M+1); (ИЭР-): 479,2 (M-1).
- 10
- 15

Схема 190



Получение (R)-2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**190e**)

Стадия-1: Получение (R)-метил-5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**190a**) и (R)-метил-5-бром-2-(втор-бутил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**190f**)

Соединения **190a** и **190f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (6,70 г, 26,3 ммоль) в ДМФА (60 мл), используя Cs_2CO_3 (17,13 г, 52,6 ммоль) и (S)-(втор-бутил)-4-метилбензолсульфонат (6 г, 26,3 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, (R)-метил 5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-карбоксилат (**190a**) (4,05 г, выход 49,5%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,22 (дд, $J = 1,9, 0,7$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J = 9,1, 0,7$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J = 9,0, 1,9$ Гц, 1H), 5,03 - 4,79 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,03 - 1,77 (м, 2H), 1,50 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H), 0,67 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 311,00 и 313,00 (M+1); 333,00 и 335,00 (M+Na) и (R)-метил-5-бром-2-(втор-бутил)-

2H-индазол-3-карбоксилата (**190f**) (3,0 г, выход 36,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,16 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 5,79 - 5,59 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,13 - 1,81 (м, 2H), 1,53 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,70 (т, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 311,00 и 313,05 (M+1).

5 Стадия-2: Получение (R)-(5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**190b**)

Соединение **190b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 2, из (R)-метил-5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**190a**) (4,0 г, 12,85 ммоль) в ДХМ (75 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 32,1 мл, 32,1 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-R, (R)-(5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**190b**) (2,125 г, выход 58,4%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 283,00 (M+1).

Стадия-3: Получение (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**190c**)

Соединение **190c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (R)-(5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**190b**) (2,0 г, 7,06 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя PPh₃ (2,038 г, 7,77 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,527 г, 8,48 ммоль) и раствор DCAD (2,85 г, 7,77 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**190c**) (1,258 г, выход 40,0%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+): 445,1/447,1 (M+1); (ИЭР-): 443,0/445,0 (M-1).

Стадия-4: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**190d**)

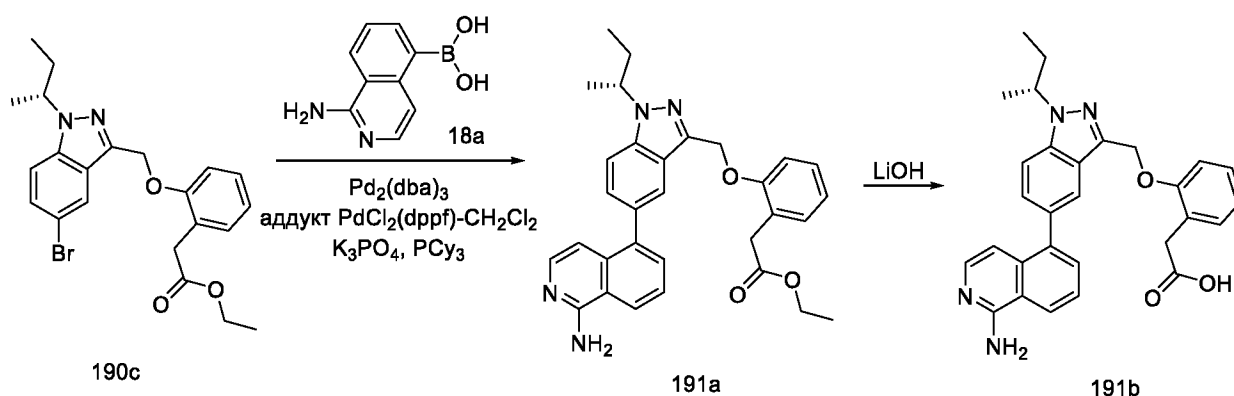
Соединение **190d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**190c**) (600 мг, 1,347 ммоль) в диоксане/MeTГФ (20 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (329 мг, 1,751 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,347 мл, 5,39 ммоль), PCy₃ (76 мг, 0,269 ммоль), Pd₂(dba)₃ (123 мг, 0,135 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (110 мг, 0,135 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**190d**) (270 мг, выход 39,4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 509,30 (M+1).

Стадия-5: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**190e**)

Соединение **190e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из

(R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**190d**) (270 мг, 0,531 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (66,8 мг, 1,593 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**190e**) (11,4 мг, выход 4,47%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,36 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,41 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,07 – 7,98 (м, 1H), 7,98 – 7,86 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,36 – 7,24 (м, 3H), 7,24 – 7,16 (м, 1H), 6,91 (тд, *J* = 7,0, 1,7 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,90 – 4,77 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,08 – 1,81 (м, 2H), 1,52 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 0,69 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 481,2 (M+1); (ИЭР-): 479,1 (M-1); Оптическое вращение: -23,158 [0,095, MeOH].

Схема 191



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**191b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**191a**)

Соединение **191a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**190c**) (600 мг, 1,347 ммоль) в диоксане/MeТГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (253 мг, 1,347 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,347 мл, 5,39 ммоль), PCy₃ (76 мг, 0,269 ммоль), Pd₂(dba)₃ (123 мг, 0,135 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-

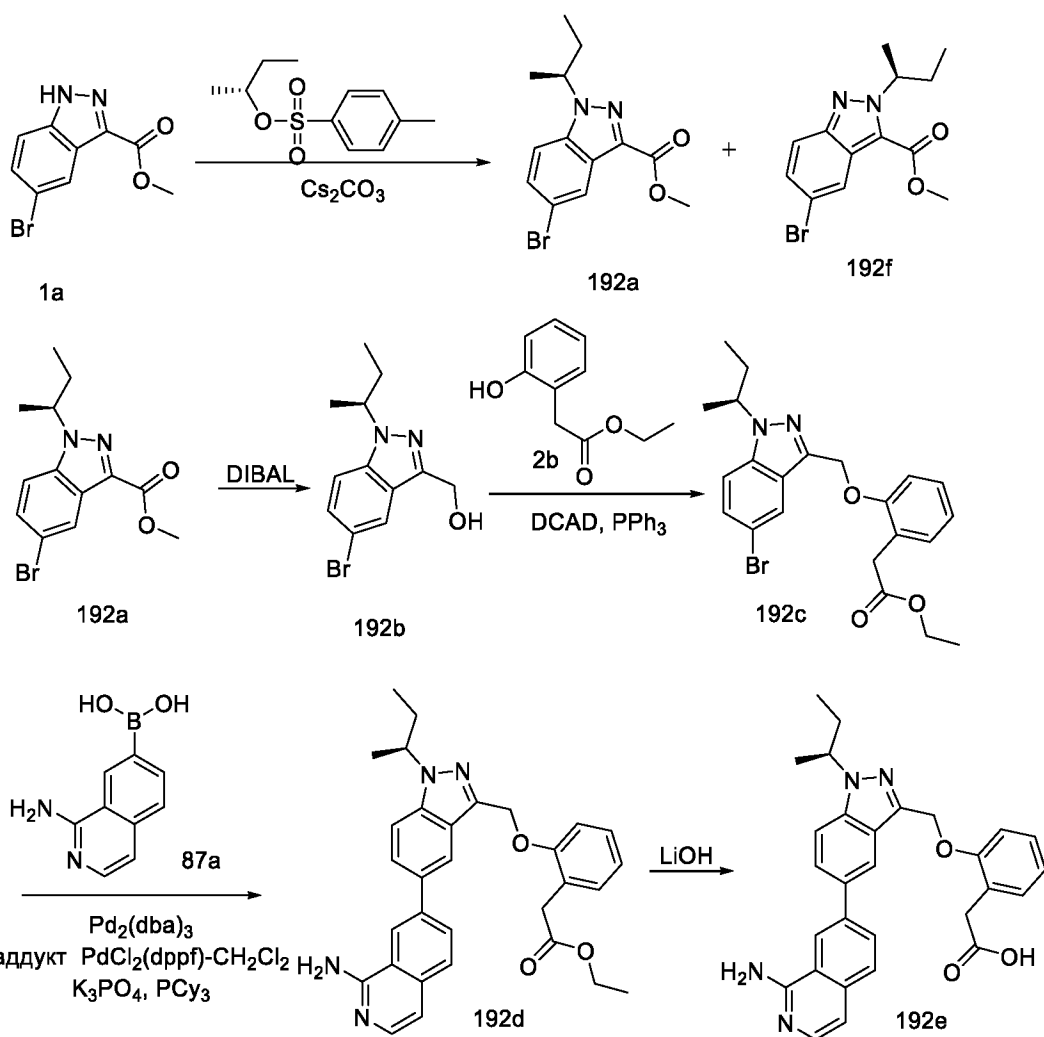
CH₂Cl₂ (110 мг, 0,135 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**191a**) (251 мг, выход 36,6%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 509,20 (M+1).

5 Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**191b**)

Соединение **191b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**191a**) (251 мг, 0,494 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор

10 LiOH·H₂O (62,1 мг, 1,481 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**191b**) (56,8 мг, выход 23,95%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,50 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,26 (с, 2H, D₂O обменивающийся),
15 8,65 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J* = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,92 – 7,81 (м, 3H), 7,63 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,45 (дд, *J* = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,14 (м, 1H), 6,99 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,92 – 6,85 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,90 – 4,75 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,12 – 1,96 (м, 1H), 1,96 – 1,80 (м, 1H), 1,53 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H), 0,72 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 481,2 (M+1); (ИЭР-): 479,1 (M-1); Оптическое вращение: -11,667 [0,12, MeOH].

20 Схема 192



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(*втор*-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**192e**)

Стадия-1: Получение (S)-метил-5-бром-1-(*втор*-бутил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**192a**) и (S)-метил-5-бром-2-(*втор*-бутил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**192f**)

Соединения **192a** и **192f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (6,70 г, 26,3 ммоль) в ДМФА (60 мл), используя Cs₂CO₃ (17,13 г, 52,6 ммоль) и (S)-(*втор*-бутил)-4-метилбензолсульфонат (6 г, 26,3 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, (S)-метил-5-бром-1-(*втор*-бутил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**192a**) (4,03 г, выход 49,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,22 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 9,1, 0,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 4,97 - 4,82 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,05 - 1,78 (м, 2H), 1,50 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,67 (т, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 311,05 и 313,00 (M+1); 333,00 и 335,00 (M+Na) и (S)-метил-5-бром-2-(*втор*-бутил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**192f**) (2,5 г, выход 30,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (дт, J = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,79 (дт, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,46

(ддд, J = 9,0, 1,9, 0,8 Гц, 1H), 5,76 - 5,59 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,11 - 1,77 (м, 2H), 1,53 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,69 (т, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 311,05 и 313,00 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-(5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**192b**)

5 Соединение **192b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 2, из (S)-метил-5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**192a**) (4,0 г, 12,85 ммоль) в ДХМ (75 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 32,1 мл, 32,1 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-R, (S)-(5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**192b**) (2,770 г, выход 76%) в виде светло-желтого масла. МС (ИЭР+): 283,0/285,0 (M+1).

10 Стадия-3: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**192c**)

15 Соединение **192c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (S)-(5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**192b**) (2,650 г, 9,36 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя PPh₃ (2,70 г, 10,29 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (2,024 г, 11,23 ммоль) и раствор DCAD (3,78 г, 10,29 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**192c**) (1,407 г, выход 33,8%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР+): 445,0/447,0 (M+1).

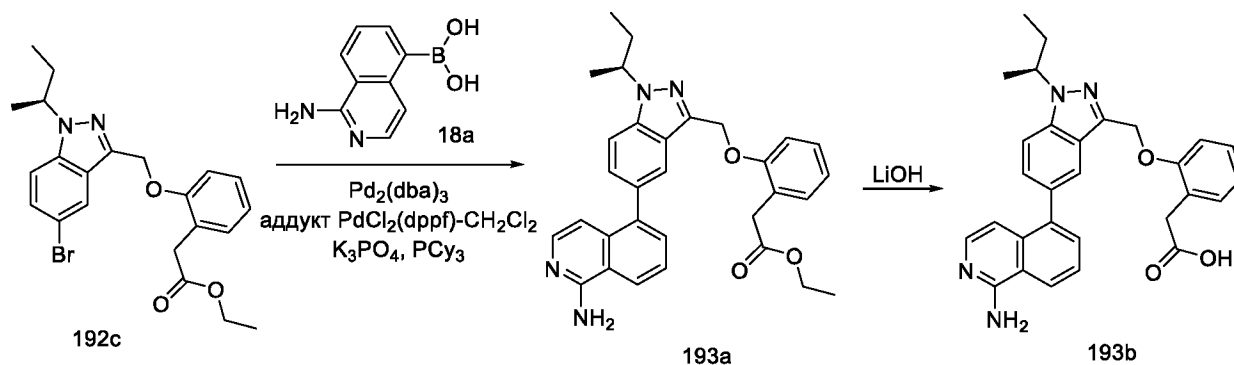
20 Стадия-4: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**192d**)

25 Соединение **192d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**192c**) (600 мг, 1,347 ммоль) в диоксане/MeTГФ (20 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (329 мг, 1,751 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,347 мл, 5,39 ммоль), PCy₃ (76 мг, 0,269 ммоль), Pd₂(dba)₃ (123 мг, 0,135 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (110 мг, 0,135 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**192d**) (283 мг, выход 41,3%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 509,20 (M+1).

30 Стадия-5: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**192e**)

Соединение **192e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**192d**) (283 мг, 0,556 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (70 мг, 1,669 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**192e**) (58,7 мг, выход 21,95%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,39 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,96 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,41 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,07 – 7,99 (м, 1H), 7,99 – 7,88 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,95 – 6,87 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,90 – 4,76 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,10 – 1,79 (м, 2H), 1,53 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,69 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 481,2 (M+1); (ИЭР-): 479,1 (M-1); Оптическое вращение: +20,00 [0,14, MeOH].

Схема 193



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**193b**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**193a**)

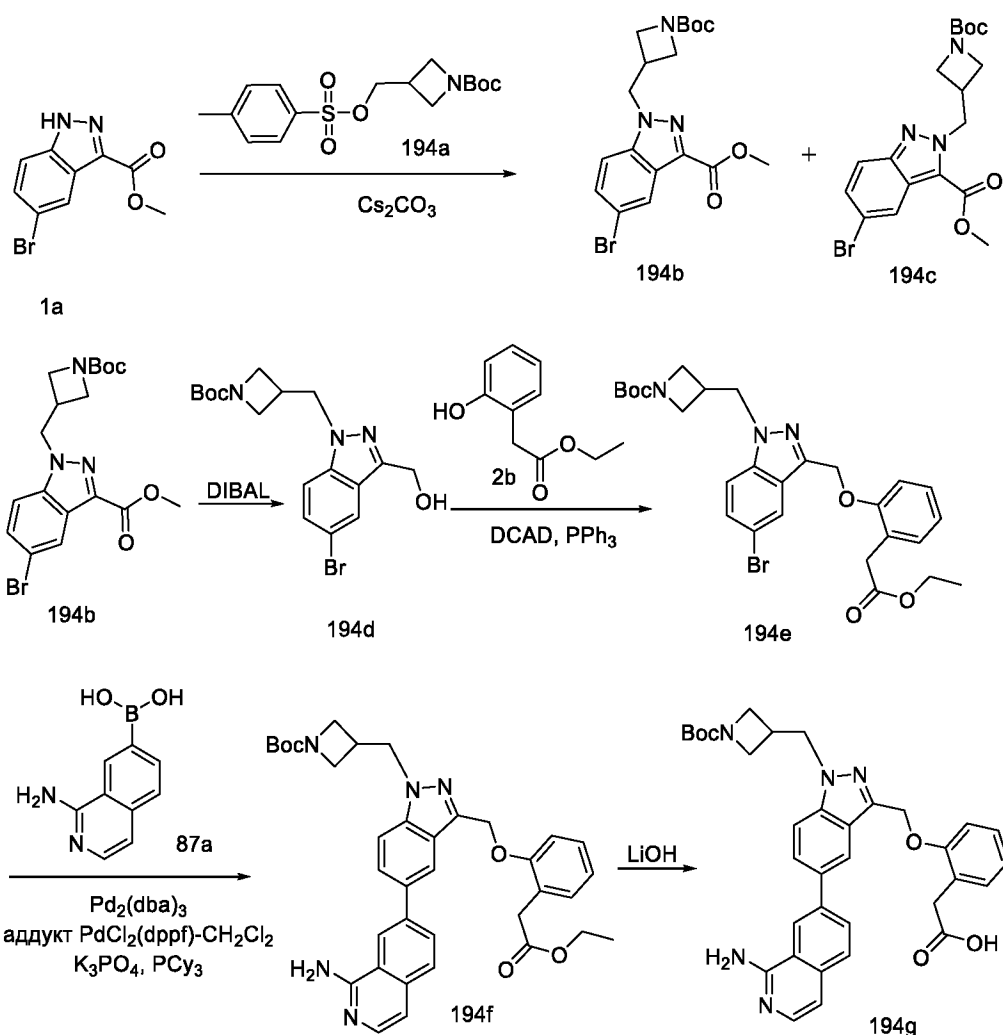
Соединение **193a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**192c**) (600 мг, 1,347 ммоль) в диоксане/MeТГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (253 мг, 1,347 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,347 мл, 5,39 ммоль), PCy₃ (76 мг, 0,269 ммоль), Pd₂(dba)₃ (123 мг, 0,135 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (110 мг, 0,135 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**193a**) (208 мг, выход 30,4%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 509,30 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**193b**)

- 5 Соединение **193b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**193a**) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (51,5 мг, 1,227 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(втор-бутил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**193b**) (55 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,43 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J* = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,92 – 7,81 (м, 3H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, *J* = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,13 (м, 1H), 6,99 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,92 – 6,84 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,92 – 4,75 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,12 – 1,79 (м, 2H), 1,52 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 0,72 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 481,2 (M+1); (ИЭР-): 479,1 (M-1); Оптическое вращение: + 15,00 [0,12, MeOH].
- 10
- 15

Схема 194



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**194g**)

5 Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**194b**) и метил-5-бром-2-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**194c**)

10 Соединения **194b** и **194c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (13,00 г, 51,0 ммоль) в ДМФА (60 мл), используя Cs₂CO₃ (33,2 г, 102 ммоль) и *tert*-бутил-3-((тозилокси)метил)азетидин-1-карбоксилат (**194a**) (17,4 г, 51,0 ммоль, номер CAS 892408-42-3), с получением после
 15 обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**194b**) (8,574 г, выход 39,7%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 424,1 и 426,1 (M+1), 446,1 и 448,0 (M+Na); и метил-5-бром-2-((1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**194c**) (5,27 г, выход 24,37%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 424,1 и 426,1 (M+1), 446,0 и 448,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-3-((5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194d**)

Соединение **194d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 2, из метил-5-бром-1-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**194b**) (8,574 г, 20,21 ммоль) в ДХМ (75 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 50,5 мл, 50,5 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-R, *трет*-бутил-3-((5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194d**) (4,182 г, выход 52%) в виде светло-желтого масла; МС (ИЭР+): 419,00 (M+Na).

10 Стадия-3: Получение *трет*-бутил-3-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194e**)

Соединение **194e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из *трет*-бутил-3-((5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194d**) (3,882 г, 9,80 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя PPh₃ (2,83 г, 10,78 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (2,118 г, 11,76 ммоль) и раствор DCAD (3,96 г, 10,78 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-AV, *трет*-бутил-3-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194e**) (471 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 558,2 (M+1).

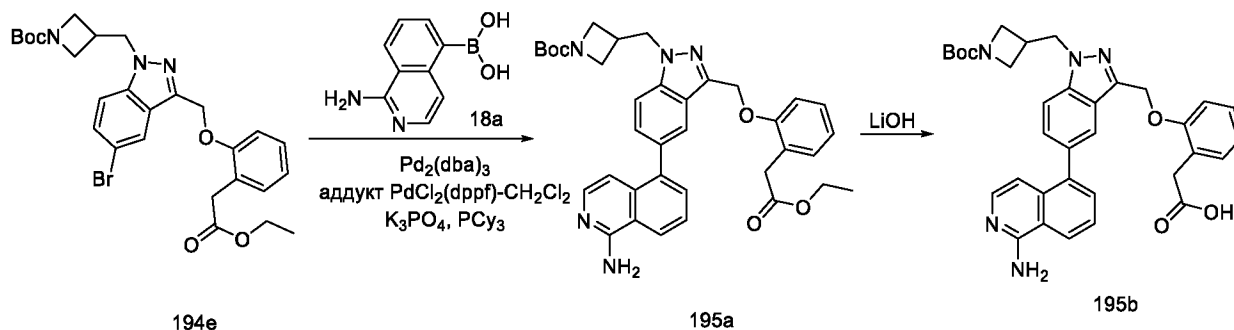
20 Стадия-4: Получение *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194f**)

Соединение **194f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из *трет*-бутил-3-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194e**) (275 мг, 0,492 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (120 мг, 0,640 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,492 мл, 1,970 ммоль), PCu₃ (27,6 мг, 0,098 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45,1 мг, 0,049 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (40,2 мг, 0,049 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194f**) (283 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества; (ИЭР+): 622,30 (M+Na).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**194g**)

Соединение **194g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194f**) (83 мг, 0,133 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (16,81 мг, 0,400 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**194g**) (31,2 мг, выход 39,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,94 (с, 1H), 8,46 – 8,37 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,07 – 7,95 (м, 3H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,31 – 7,24 (м, 3H), 7,24 – 7,16 (м, 1H), 6,96 – 6,87 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,71 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,90 (т, *J* = 8,4 Гц, 2H), 3,75 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,20 – 3,01 (м, 1H), 1,37 (с, 9H); MS (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,2 (M-1).

Схема 195



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**195b**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**195a**)

Соединение **195a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из *трет*-бутил-3-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194e**) (275 мг, 0,492 ммоль) в диоксане/MeТГФ (25 мл, 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (93 мг, 0,492 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,492 мл, 1,970 ммоль), PCy₃ (27,6 мг, 0,098 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45,1 мг, 0,049 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (40,2 мг, 0,049 ммоль), с получением

после обработки и очистки, используя метод-АЕ, *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**195a**) (92 мг, 30,1%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

5 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**195b**)

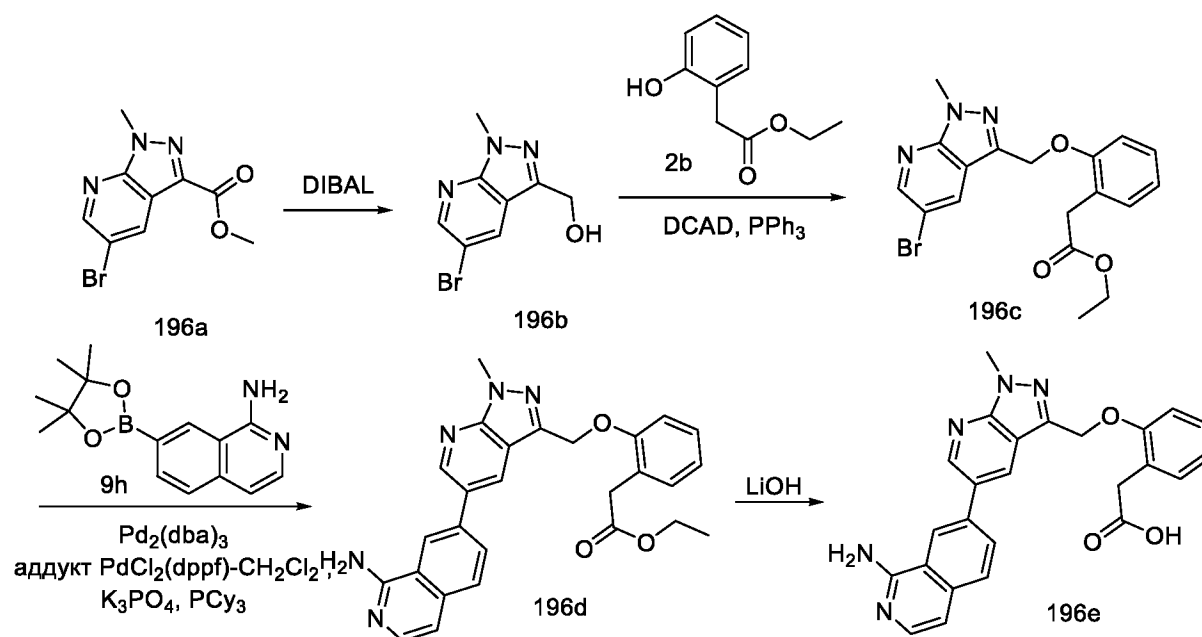
Соединение **195b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из

10 *трет*-бутил-3-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**195a**) (92 мг, 0,148 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (18,63 мг, 0,444 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**195b**) (43,7 мг, выход 49,7%) в виде белого

15 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,23 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,95 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,90 – 7,81 (м, 2H), 7,62 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,53 – 7,47 (м, 1H), 7,27 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,13 (м, 1H), 6,98 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,71 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,00 – 3,85 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,18 – 3,05 (м, 1H),

20 1,38 (с, 9H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,3 (M-1).

Схема 196



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**196e**)

Стадия-1: Получение (5-бром-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)метанола (**196b**)

Соединение **196b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 2, из метил-5-бром-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (**196a**) (600 мг, 2,222 ммоль; номер CAS: 916326-80-2) в ДХМ (20 мл), используя DIBAL (1М раствор в дихлорметане, 5,55 мл, 5,55 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-*J*, (5-бром-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)метанола (**196b**) (400 мг, выход 74,4%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,62 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 8,55 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 5,48 - 5,37 (м, 1Н), 4,74 (д, *J* = 4,9 Гц, 2Н), 4,00 (с, 3Н); МС (ИЭР+): 242,00 и 244,00 (М+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196c**)

Соединение **196c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)метанола (**196b**) (400 мг, 1,652 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя PPh₃ (520 мг, 1,983 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (328 мг, 1,818 ммоль) и раствор DCAD (728 мг, 1,983 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-*N*, этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196c**) (450 мг, выход 67,4%) в виде белого масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,67 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 8,48 (д, *J* = 2,2 Гц, 1Н), 7,29 (ддд, *J* = 8,7, 7,2, 1,7 Гц, 1Н), 7,21 (ддд, *J* = 7,4, 3,3, 1,4 Гц, 2Н), 6,93 (тд, *J* = 7,3, 1,3 Гц, 1Н), 5,37 (с, 2Н), 4,06 (с, 3Н), 3,89 (к, *J* = 7,1 Гц, 2Н), 3,54 (с, 2Н), 0,94 (т, *J* = 7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 404,10 и 406,10 (М+1); 426,00 и 428,00 (М+Na); МС (ИЭР-): 402,10 и 404,00 (М-1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196d**)

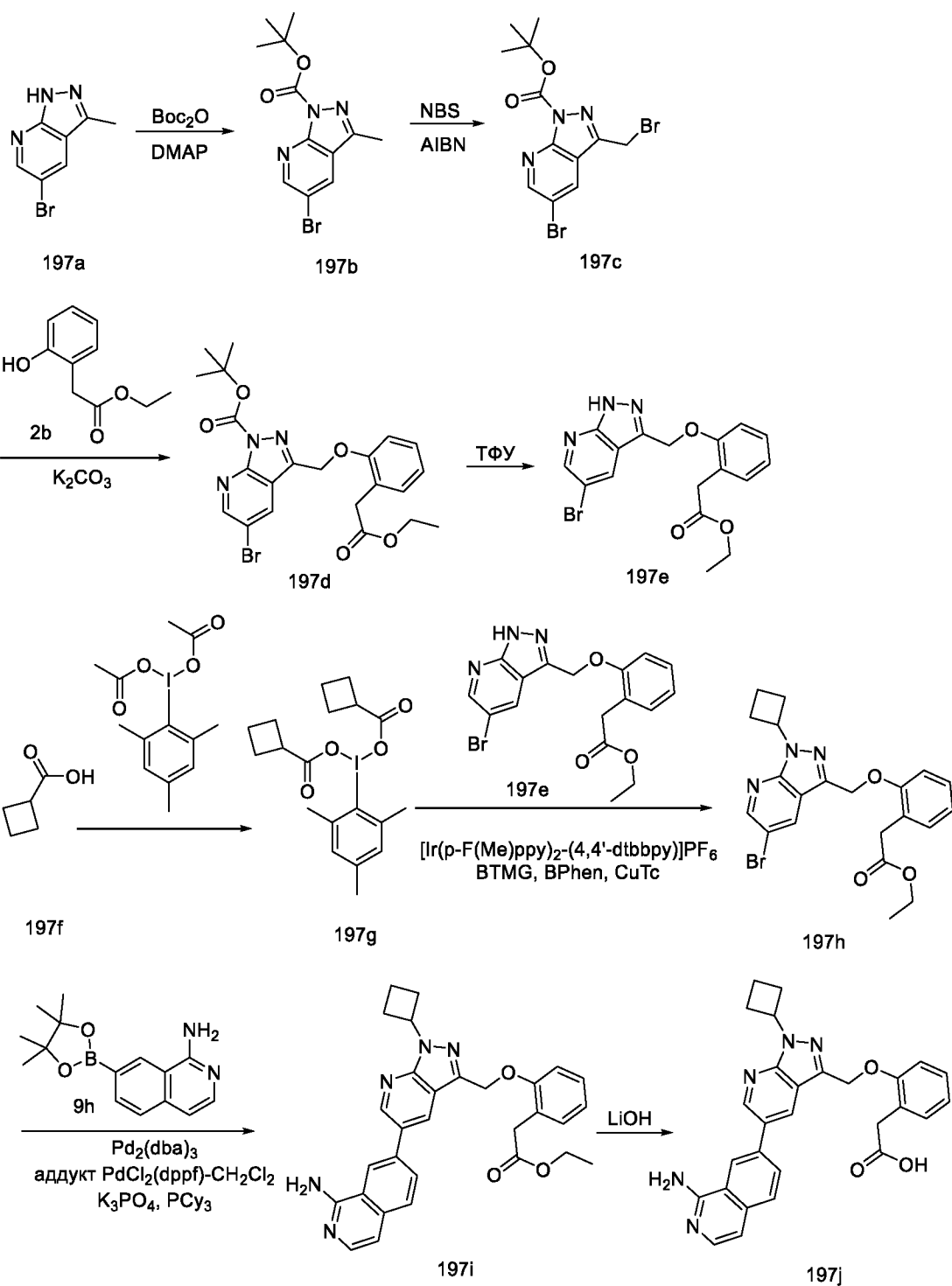
Соединение **196d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196c**) (220 мг, 0,544 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (221 мг, 0,816 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 1,088 мл, 2,177 ммоль), РСu₃ (30,5 мг, 0,109 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (44,4 мг, 0,054 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (49,8 мг, 0,054 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-*AУ*, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196d**) (80 мг, выход

31,4%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,12 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,2 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,87 - 7,78 (м, 2H), 7,34 - 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,03 (с, 2H), 6,99 - 6,88 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,63 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 0,72 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 468,15 (M+1).

5 Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**196e**)

Соединение **196e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**196d**) (80 мг, 0,171 ммоль) в ТГФ/MeOH (4 мл), используя раствор LiOH.H₂O (43,1 мг, 1,027 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**196e**) (32 мг, выход 42,6%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,39 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,16 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,76 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,45 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,09 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 3H), 7,22 (д, 1H), 6,98 - 6,87 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,54 (с, 2H); МС (ИЭР+): 440,15 (M+1); (ИЭР-): 438,10 (M-1).

Схема 197



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**197j**)

5 Стадия-1: Получение *трет*-бутил-5-бром-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (**197b**)

К раствору 5-бром-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (**197a**) (3 г, 14,15 ммоль; номер CAS: 885223-65-4) в ацетонитриле (60 мл) добавляли Вос-ангидрид (3,28 мл, 14,15 ммоль), DMAP (1,728 г, 14,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч.

Смесь выливали в EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-I с получением *трет*-бутил-5-бром-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (**197b**) (4 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,76 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,68 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,61 (с, 9H); МС (ИЭР+): 334,00 и 336,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение *трет*-бутил-5-бром-3-(бромметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (**197c**)

Смесь *трет*-бутил-5-бром-3-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (**197b**) (2 г, 6,41 ммоль), NBS (1,254 г, 7,05 ммоль), AIBN (0,105 г, 0,641 ммоль) в CCl₄ (30 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали, используя метод-I, с получением *трет*-бутил-5-бром-3-(бромметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (**197c**) (1,25 г, выход 49,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,84 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,77 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 1,63 (с, 9H); МС (ИЭР+): 289,80 и 291,85 (M-Вос+1).

Стадия-3: Получение *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (**197d**)

Соединение **197d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 106, из *трет*-бутил-5-бром-3-(бромметил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (**197c**) (1,2 г, 3,07 ммоль) в ДМФА (30 мл), используя K₂CO₃ (1,27 г, 9,21 ммоль) и этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,664 г, 3,68 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-ВВ, *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (**197d**) (500 мг, выход 33,2%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,84 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,31 (тд, J = 7,8, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J = 7,7, 5,2, 3,0 Гц, 2H), 6,96 (тд, J = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,89 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,63 (с, 9H), 0,94 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 390,05 и 392,10 (M-Вос+1); 512,10 и 514,10 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197e**)

Соединение **197e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы 9, из *трет*-бутил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-1H-пиразоло[3,4-

б]пиридин-1-карбоксилата (**197d**) (550 мг, 1,122 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя ТФУ (0,86 мл, 11,22 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Т, этил-2-(2-((5-бром-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197e**) (438 мг, выход 100%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 390,00 и 392,00 (М+1); 412,00 и 414,00 (М+Na); (ИЭР-): 388,00 и 390,00 (М-1).

Стадия-5: Получение иодмезитиленбис(циклобутанкарбоксилата) (**197g**)

Соединение **197g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 9, из иодмезитилендиацетата (2 г, 5,49 ммоль; номер CAS 33035-41-5) в толуоле (40 мл), используя циклобутанкарбоновой кислоты (**197f**) (1,1 г, 10,98 ммоль; номер CAS 3721-95-7), с получением после обработки иодмезитиленбис(циклобутанкарбоксилата) (**197g**) (2,440 г, выход 100%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197h**)

Соединение **197h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы 9, из этил-2-(2-((5-бром-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197e**) (450 мг, 1,153 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), используя иодмезитиленбис(циклобутанкарбоксилат) (**197g**) (1025 мг, 2,306 ммоль), [Ir(p-F(Me)ppy)₂(4,4'-dtbbpy)]PF₆ (11,28 мг, 0,012 ммоль), 2-трет-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (BTMG, 395 мг, 2,306 ммоль), 4,7-дифенил-1,10-фенантролин (BPhen, 115 мг, 0,346 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (CuTC) (44 мг, 0,231 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ј, этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**197h**) (200 мг, выход 39,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 444,10 и 446,10 (М+1).

Стадия-7: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197i**)

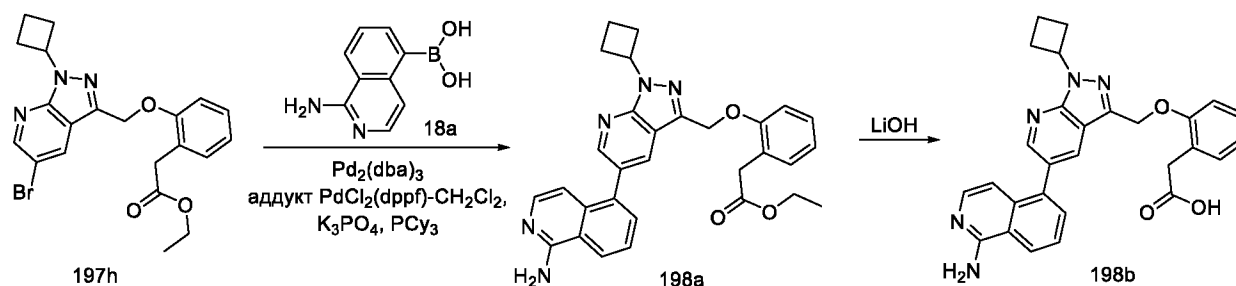
Соединение **197i** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197h**) (100 мг, 0,225 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (73,0 мг, 0,27 ммоль), К₃РO₄ (2М водный раствор, 0,450 мл, 0,900 ммоль), РСu₃ (12,62 мг, 0,045 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (18,38 мг, 0,023 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (20,61 мг, 0,023 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**197i**) (80 мг, выход 70,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 508,20 (M+1).

Стадия-8: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**197j**)

- 5 Соединение **197j** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197i**) (80 мг, 0,158 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (39,7 мг, 0,946 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**197j**) (32 мг, выход 42,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,59 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,32 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,15 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,75 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,44 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,34 – 7,24 (м, 3H), 7,21 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,99 – 6,86 (м, 1H), 5,59 – 5,51 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,85 – 2,64 (м, 2H), 2,59 – 2,50 (м, 2H), 2,01 – 1,84 (м, 2H); МС (ИЭР+): 480,20 (M+1); (ИЭР-): 478,10 (M-1).

Схема 198



- Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**198b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**198a**)

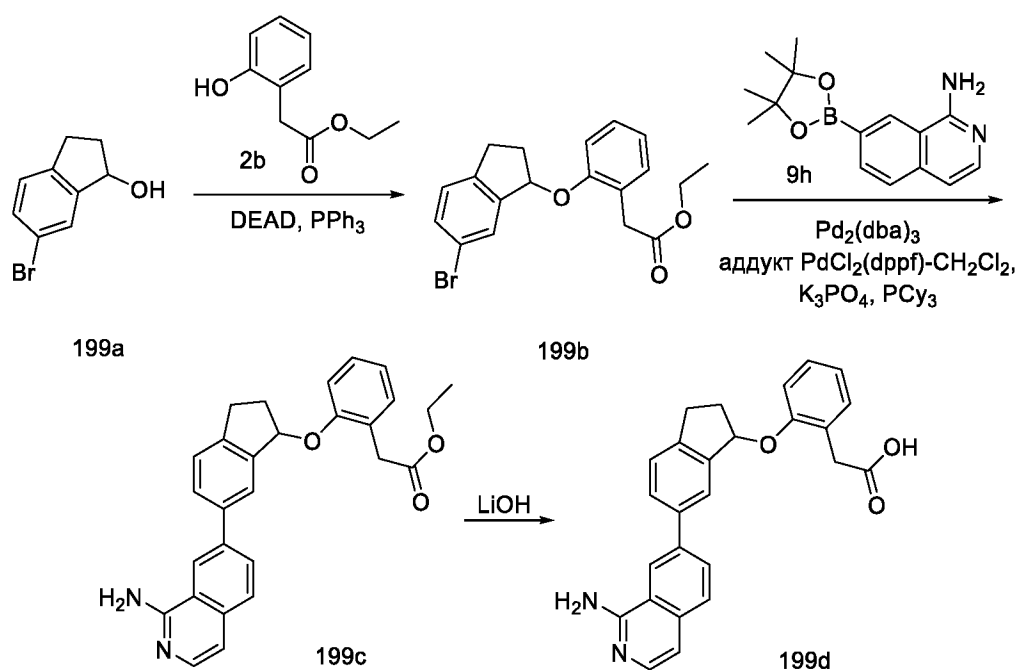
- Соединение **198a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**197h**) (100 мг, 0,225 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (63,5 мг, 0,338 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (18,38 мг, 0,023 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 0,450 мл, 0,900 ммоль), PCy₃ (12,62 мг, 0,045 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (20,61 мг, 0,023 ммоль), с получением

после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**198a**) (80 мг, выход 070,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 508,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**198b**)

Соединение **198b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**198a**) (80 мг, 0,158 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (39,7 мг, 0,946 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**198b**) (20 мг, выход 26,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,68 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,89 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 – 6,88 (м, 1H), 5,64 – 5,51 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,84 – 2,69 (м, 2H), 2,57 – 2,51 (м, 2H), 2,00 – 1,87 (м, 2H); МС (ИЭР+): 480,20 (M+1); (ИЭР-): 478,10 (M-1).

Схема 199



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**199d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**199b**)

Соединение **199b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**199a**) (400 мг, 1,877 ммоль; номер CAS 75476-86-7) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (372 мг, 2,065 ммоль), PPh₃ (591 мг, 2,253 ммоль) и раствор DEAD (392 мг, 2,253 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**199b**) (380 мг, выход 53,9%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 397,00 и 399,00 (M+Na); (ИЭР-): 373,00 и 375,00 (M-1).

10 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**199c**)

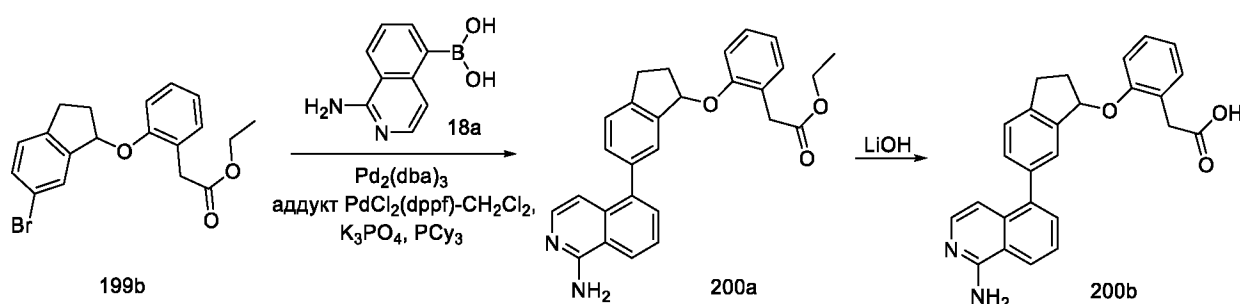
Соединение **199c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**199b**) (190 мг, 0,506 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (205 мг, 0,759 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 1,013 мл, 2,025 ммоль), РСu₃ (28,4 мг, 0,101 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (41,3 мг, 0,051 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (46,4 мг, 0,051 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетат (**199c**) (120 мг, выход 54,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 439,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**199d**)

Соединение **199d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**199c**) (120 мг, 0,274 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (68,9 мг, 1,642 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**199d**) (45 мг, выход 40,1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*₆) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,15 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,91 (с, 1H), 8,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,17 (м, 4H), 6,93 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 5,91 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,18 – 3,04 (м, 1H), 3,02 – 2,87 (м, 1H), 2,77 – 2,61 (м, 1H), 2,11 – 1,95 (м, 1H); МС

(ИЭР+): 411,10 (M+1); (ИЭР-): 409,10 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₆H₂₂N₂O₃.HCl. 1,25H₂O: C, 66,52; H, 5,48; Cl, 7,55; N, 5,97; найдено: C, 66,53; H, 5,41; Cl, 7,29; N, 5,96.

Схема 200



5 Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**200b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**200a**)

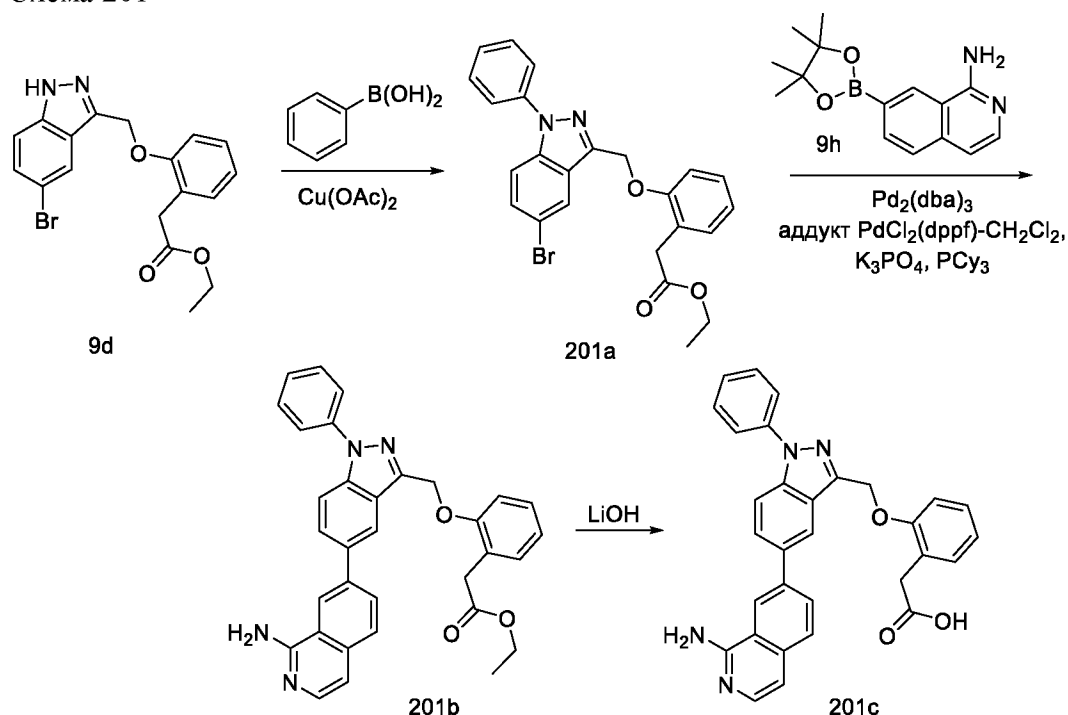
Соединение **200a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
 10 из этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**199b**) (190 мг, 0,506 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (143 мг, 0,759 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,013 мл, 2,025 ммоль), PCy₃ (28,4 мг, 0,101 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (41,3 мг, 0,051 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (46,4 мг, 0,051 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-
 15 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**200a**) (120 мг, выход 54,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 439,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**200b**)

Соединение **200b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1,
 20 из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**200a**) (120 мг, 0,274 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (68,9 мг, 1,642 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**200b**) (30 мг, выход 26,7%) в виде белого
 25 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,16 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,59 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,77 (м, 2H), 7,60 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,99 – 6,86 (м, 2H), 5,90 (т, J = 5,9 Гц, 1H),

3,44 (д, J = 3,3 Гц, 2H), 3,21 – 3,07 (м, 1H), 3,05 – 2,91 (м, 1H), 2,79 – 2,65 (м, 1H), 2,15 – 1,98 (м, 1H).; МС (ИЭР+): 411,15 (M+1); (ИЭР-): 409,10 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₆H₂₂N₂O₃·HCl·2H₂O: С, 64,66; Н, 5,64; N, 5,80; найдено: С, 64,91; Н, 5,43; N, 5,93.

Схема 201



5

Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**201c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**201a**)

10 К раствору этил-2-(2-((5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**9d**) (1 г, 2,57 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (0,626 г, 5,14 ммоль), пиридин (0,208 мл, 2,57 ммоль), ацетат меди(II) (0,233 г, 1,285 ммоль) и 4 °А молекулярные сита (1 г). Смесь нагревали на открытом воздухе в течение 15 ч при 50 °С. Реакционную смесь
15 фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-К, с получением этил-2-(2-((5-бром-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**201a**) (0,85 г, выход 71,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 465,00 и 467,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**201b**)

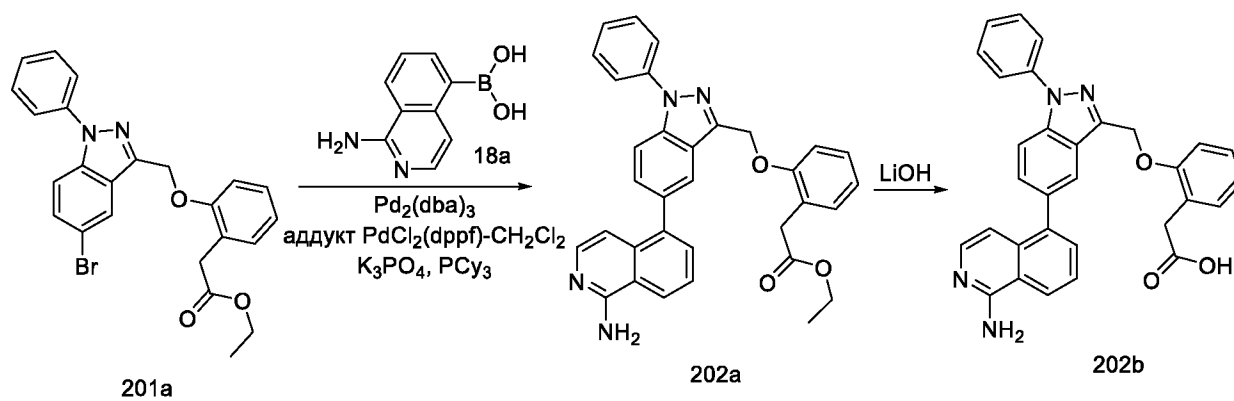
20 Соединение **201b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**201a**) (200 мг, 0,430 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (174 мг, 0,645 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,860 мл, 1,719 ммоль), PCu_3 (24,11 мг, 0,086 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (35,1 мг, 0,043 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (39,4 мг, 0,043 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**201b**) (120 мг, выход 52,8%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,60 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,12 - 8,04 (м, 2H), 8,00 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,88 - 7,78 (м, 4H), 7,65 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,46 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 2H), 7,21 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 6,94 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 3,63 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 0,72 (дд, J = 7,7, 6,5 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 529,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**201c**)

Соединение **201c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**201b**) (120 мг, 0,227 ммоль) в $MeOH/TГФ$ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (57,2 мг, 1,362 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**201c**) (65 мг, выход 57,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,31 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 9,01 (с, 1H), 8,49 - 8,39 (м, 2H), 8,16 - 7,98 (м, 3H), 7,90 - 7,79 (м, 2H), 7,75 - 7,58 (м, 3H), 7,47 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,26 (м, 3H), 7,22 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,94 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 501,20 (M+1); МС (ИЭР-): 499,10 (M-1).

Схема 202



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**202b**)

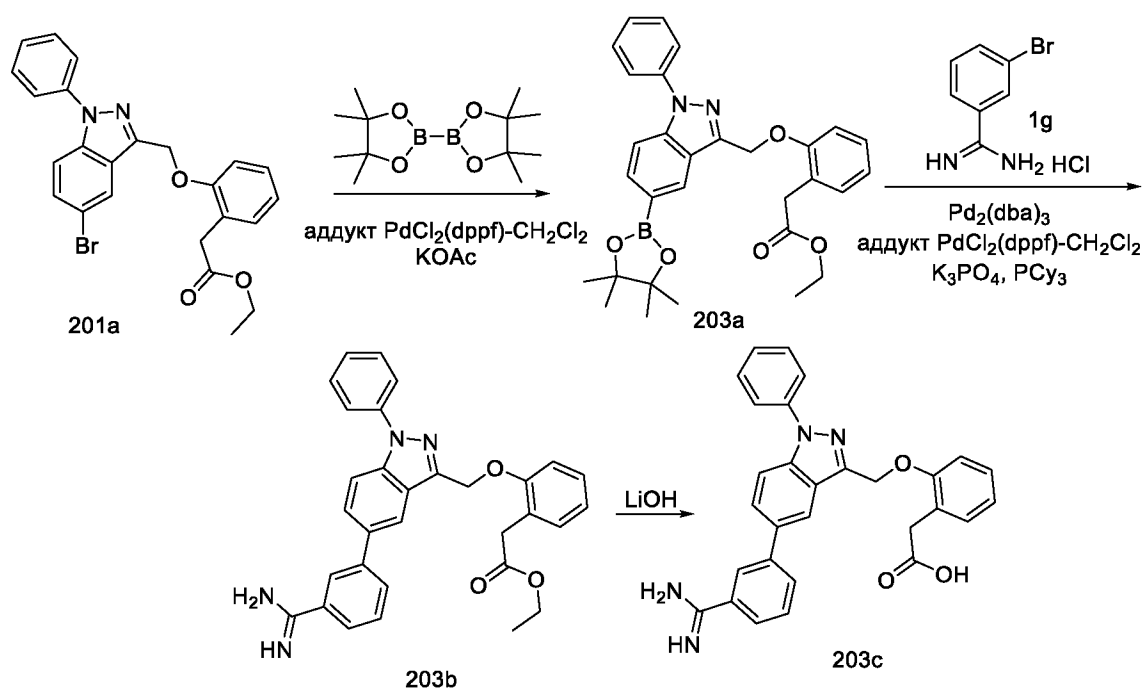
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**202a**)

Соединение **202a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**201a**) (200 мг, 0,430 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (121 мг, 0,645 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,860 мл, 1,719 ммоль), PCu_3 (24,11 мг, 0,086 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (35,1 мг, 0,043 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (39,4 мг, 0,043 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**202a**) (120 мг, выход 52,8%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,02 - 7,92 (м, 2H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,77 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,69 - 7,51 (м, 5H), 7,46 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,33 - 7,24 (м, 2H), 7,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,97 - 6,87 (м, 3H, 2H обменивающийся), 6,84 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,63 - 3,48 (м, 4H), 0,71 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 529,25 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**202b**)

Соединение **202b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**202a**) (120 мг, 0,227 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (57,2 мг, 1,362 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**202b**) (60 мг, выход 52,8%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,64 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,07 - 7,94 (м, 3H), 7,91 - 7,81 (м, 3H), 7,70 - 7,62 (м, 3H), 7,59 (дд, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,34 - 7,22 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,97 - 6,87 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 3,52 (с, 2H); МС (ИЭР+): 501,15 (M+1); МС (ИЭР-): 499,10 (M-1).

Схема 203



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**203c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**)

Соединение **203a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**201a**) (450 мг, 0,967 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (491 мг, 1,934 ммоль), KOAc (237 мг, 2,418 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (47,4 мг, 0,058 ммоль), с получением
 10 после обработки и очистки, используя метод-АА, этил-2-(2-((1-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (400 мг, выход 81%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,29 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,73 (м, 3H), 7,63 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,44 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,99 - 6,90 (м, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,86 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,32 (с, 12H), 0,87 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 513,20 (M+1).
 15

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-фенил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203b**)

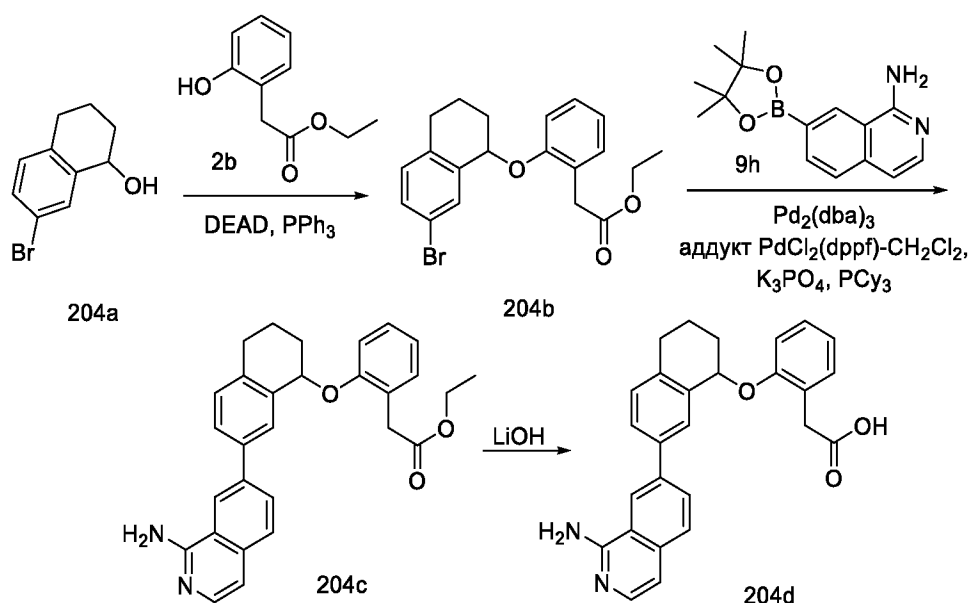
Соединение **203b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-фенил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203a**) (400 мг, 0,781 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 3-бромбензидамида гидрохлорид (**1g**) (368 мг, 1,561 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,561 мл, 3,12 ммоль), PCy₃ (43,8 мг, 0,156 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-

CH₂Cl₂ (63,7 мг, 0,078 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (71,5 мг, 0,078 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АК, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203b**) (200 мг, выход 50,8%) в виде прозрачного масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,09 (с, 4Н), 8,30 (с, 1Н), 8,18 - 8,07 (м, 2Н), 8,01 - 7,96 (м, 1Н), 7,86 - 7,70 (м, 4Н), 7,68 - 7,60 (м, 3Н), 7,46 (т, J = 7,5 Гц, 1Н), 7,36 - 7,26 (м, 2Н), 7,21 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 6,98 - 6,89 (м, 1Н), 5,57 (с, 2Н), 3,67 (к, J = 7,1 Гц, 2Н), 3,59 - 3,54 (м, 2Н), 0,78 (т, J = 7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 505,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**203c**)

10 Соединение **203c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**203b**) (200 мг, 0,396 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (100 мг, 2,378 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-фенил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**203c**) (45 мг, выход 23,82%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,13 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 9,51 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 9,25 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 8,37 (с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,14 (д, J = 7,5 Гц, 1Н), 8,00 (с, 2Н), 7,89 - 7,79 (м, 3Н), 7,73 (т, J = 7,7 Гц, 1Н), 7,64 (т, J = 7,7 Гц, 2Н), 7,46 (т, J = 7,4 Гц, 1Н), 7,38 - 7,26 (м, 2Н), 7,22 (д, J = 7,3 Гц, 1Н), 6,94 (т, J = 7,3 Гц, 1Н), 5,59 (с, 2Н), 3,57 (с, 2Н); МС (ИЭР+): 477,20 (M+1); (ИЭР-): 475,10 (M-1).

Схема 204



Получение 2-(2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**204d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((7-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)фенил)ацетата (**204b**)

5 Соединение **204b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 7-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ола (**204a**) (500 мг, 2,202 ммоль; номер CAS 75693-15-1) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (436 мг, 2,422 ммоль), PPh₃ (693 мг, 2,64 ммоль) и раствор DEAD (460 мг, 2,64 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((7-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)фенил)ацетата (**204b**) (160 мг, выход 18,67%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,44 - 7,36 (м, 2H), 7,33 - 7,25 (м, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 2H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 - 6,88 (м, 1H), 5,53 (т, J = 5,0 Гц, 1H), 3,94 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,81 - 2,65 (м, 2H), 1,99 - 1,73 (м, 4H), 1,06 - 0,97 (м, 3H); МС (ИЭР+): 411,00 и 413,00 (M+Na); МС (ИЭР-): 387,10 и 389,00 (M-1).

15 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)фенил)ацетата (**204c**)

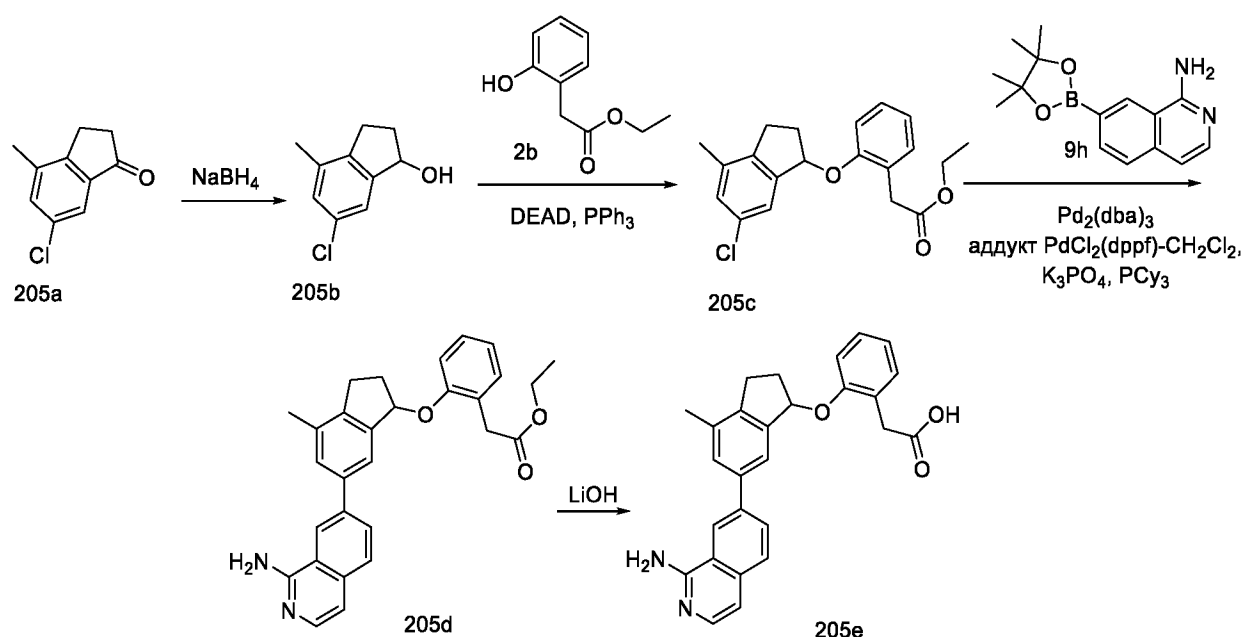
Соединение **204c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((7-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)фенил)ацетата (**204b**) (160 мг, 0,411 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (167 мг, 0,617 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,822 мл, 1,644 ммоль), РСu₃ (23,05 мг, 0,082 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (33,6 мг, 0,041 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (37,6 мг, 0,041 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)фенил)ацетата (**204c**) (140 мг, выход 75%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,46 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,79 - 7,71 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,34 - 7,27 (м, 3H), 7,21 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,97 - 6,86 (м, 4H, 2H обменивающийся), 5,61 (м, 1H), 3,82 - 3,57 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,96 - 2,70 (м, 2H), 2,06 - 1,97 (м, 2H), 1,68 - 1,63 (м, 2H), 0,84 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 453,20 (M+1).

30 Стадия-3: Получение 2-(2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**204d**)

Соединение **204d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)фенил)ацетата (**204c**) (140 мг, 0,309 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя

раствор LiOH·H₂O (78 мг, 1,856 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((7-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**204d**) (55 мг, выход 41,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,98 - 11,45 (м, 2H, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,89 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,05 - 7,96 (м, 1H), 7,86 - 7,76 (м, 2H), 7,73 - 7,63 (м, 1H), 7,40 - 7,27 (м, 3H), 7,27 - 7,18 (м, 2H), 6,97 - 6,84 (м, 1H), 5,67 - 5,55 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,00 - 2,71 (м, 2H), 2,11 - 1,70 (м, 4H).; MS (ИЭР+): 425,20 (M+1); (ИЭР-): 423,10 (M-1).

Схема 205



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**205e**)

Стадия-1: Получение 6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**205b**)

К перемешиваемому раствору 6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**205a**) (900 мг, 4,98 ммоль; номер CAS 938-35-2) в безводном MeOH (30 мл) добавляли NaBH₄ (283 мг, 7,47 ммоль) при 0 °С, малыми порциями в течение периода 10 мин и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали с соевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Органический слой объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**205b**) (830 мг, выход 91%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,13 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,32 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 5,02 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 2,89 - 2,73 (м, 1H), 2,66 - 2,53 (м, 1H), 2,42 - 2,27 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,86 - 1,67 (м, 1H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**205c**)

Соединение **205c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**205b**) (830 мг, 4,54 ммоль) в ТГФ (30 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1638 мг, 9,09 ммоль), PPh₃ (2384 мг, 9,09 ммоль) и раствор DEAD (1583 мг, 9,09 ммоль) в ТГФ, с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**205c**) (600 мг, выход 38,3%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,29 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 - 7,11 (м, 4H), 6,96 - 6,86 (м, 1H), 5,81 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,01 - 3,86 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,98 - 2,85 (м, 1H), 2,84 - 2,70 (м, 1H), 2,70 - 2,57 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,03 - 1,89 (м, 1H), 1,04 (т, J = 7,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 345,10 (M+1); 367,10 и 369,10 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**205d**)

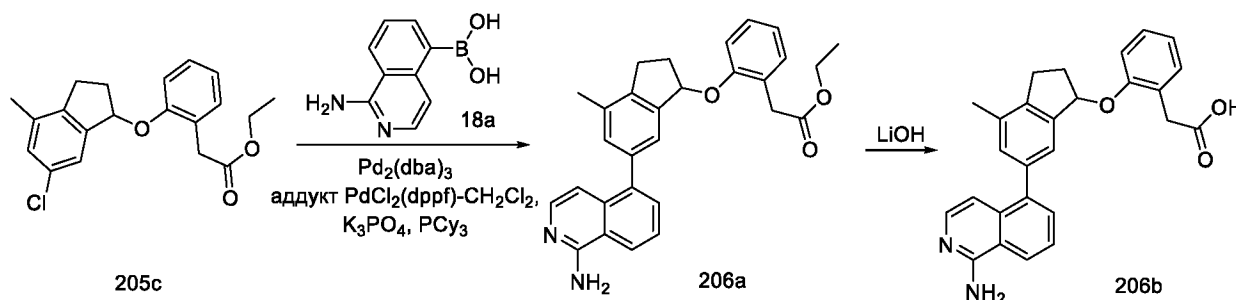
Соединение **205d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**205c**) (200 мг, 0,58 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (235 мг, 0,870 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,160 мл, 2,32 ммоль), РСu₃ (32,5 мг, 0,116 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (47,4 мг, 0,058 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (53,1 мг, 0,058 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**205d**) (200 мг, выход 76%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,50 (с, 1H), 7,93 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 15,2 Гц, 2H), 7,31 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,17 (м, 2H), 7,02 (с, 2H), 6,93 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 5,89 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,78 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,07 - 2,92 (м, 1H), 2,92 - 2,78 (м, 1H), 2,75 - 2,61 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,07 - 1,91 (м, 1H), 0,79 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 453,20 (M+1);

Стадия-4: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**205e**)

Соединение **205e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**205d**) (200 мг, 0,442 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (111 мг, 2,65 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и

очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**205e**) (50 мг, выход 26,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) □ 13,29 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,88 (с, 1H), 8,30 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 – 7,63 (м, 3H), 7,33 – 7,16 (м, 4H), 6,92 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,95 – 5,82 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 3,11 – 2,96 (м, 1H), 2,93 – 2,79 (м, 1H), 2,76 – 2,63 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,10 – 1,95 (м, 1H); МС (ИЭР+): 425,15 (M+1); МС (ИЭР-): 423,10 (M-1).

Схема 206



10

Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**206b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**206a**)

15 Соединение **206a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-хлор-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**205c**) (200 мг, 0,58 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (164 мг, 0,87 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,160 мл, 2,32 ммоль), PCy₃ (32,5 мг, 0,116 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (47,4 мг, 0,058 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (53,1 мг, 0,058 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**206a**) (100 мг, выход 38,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 453,20 (M+1).

20

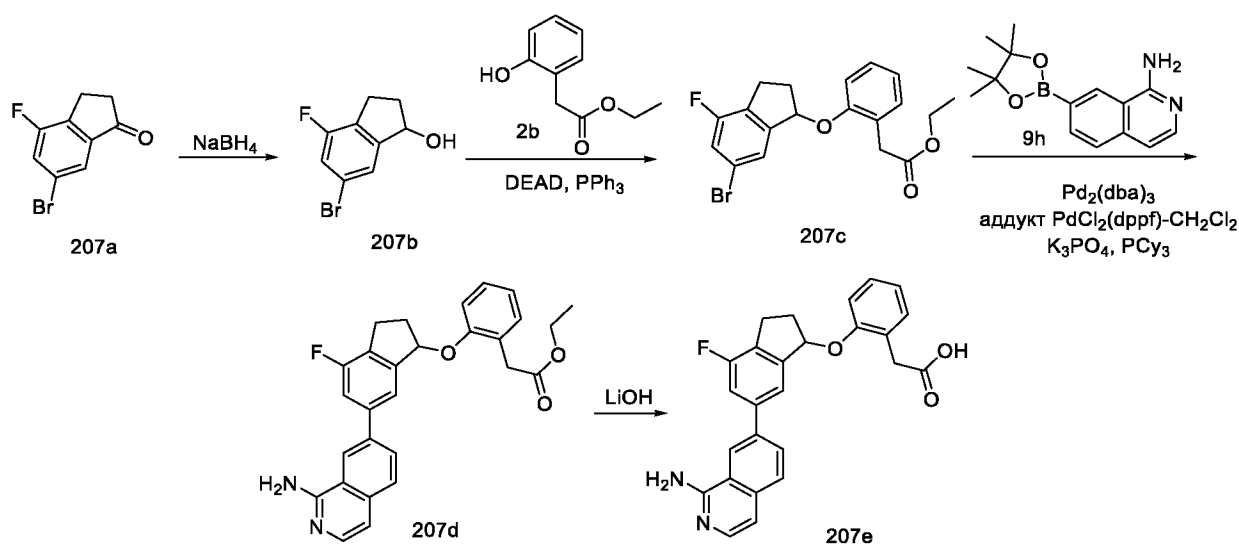
Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**206b**)

25

Соединение **206b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил)окси)фенил)ацетатацетата (**206a**) (100 мг, 0,221 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя LiOH·H₂O (55,6 мг, 1,326 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**206b**) (26 мг, выход 27,7%) в виде
 5 белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,17 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,58 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,76 (м, 2H), 7,60 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,30 – 7,13 (м, 5H), 6,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,90 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,94 – 5,83 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,13 – 3,00 (м, 1H), 2,96 – 2,82 (м, 1H), 2,81 – 2,66 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,12 – 1,97 (м, 1H).; МС (ИЭР+): 425,20
 10 (M+1); (ИЭР-): 423,10 (M-1).

Схема 207



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**207e**)

15 Стадия-1: Получение 6-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**207b**)

Соединение **207b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 205, из 6-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**207a**) (950 мг, 4,15 ммоль) в безводном MeOH (20 мл), используя NaBH₄ (235 мг, 6,22 ммоль) с получением после обработки реакционной смеси, 6-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**207b**) (840 мг, выход 88%)
 20 в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,34 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,50 (дд, J = 5,9, 1,6 Гц, 1H), 5,07 (к, J = 6,5 Гц, 1H), 2,98 - 2,79 (м, 1H), 2,75 - 2,59 (м, 1H), 2,43 - 2,29 (м, 1H), 1,91 - 1,70 (м, 1H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**207c**)

Соединение **207c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 6-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**207b**) (840 мг, 3,64 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1310 мг, 7,27 ммоль), PPh₃ (1907 мг, 7,27 ммоль) и раствор DEAD (1266 мг, 7,27 ммоль) в ТГФ, с получением после обработки и
5 очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((6-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**207c**) (800 мг, выход 56,0%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,25 (м, 2H), 7,20 (т, J = 8,6 Гц, 2H), 6,93 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 5,88 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 3,96 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,06 - 2,94 (м, 1H), 2,94 - 2,78 (м, 1H), 2,73 - 2,59 (м, 1H), 2,07 - 1,93 (м, 1H), 1,05 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+):
10 393,00 и 395,00 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**207d**)

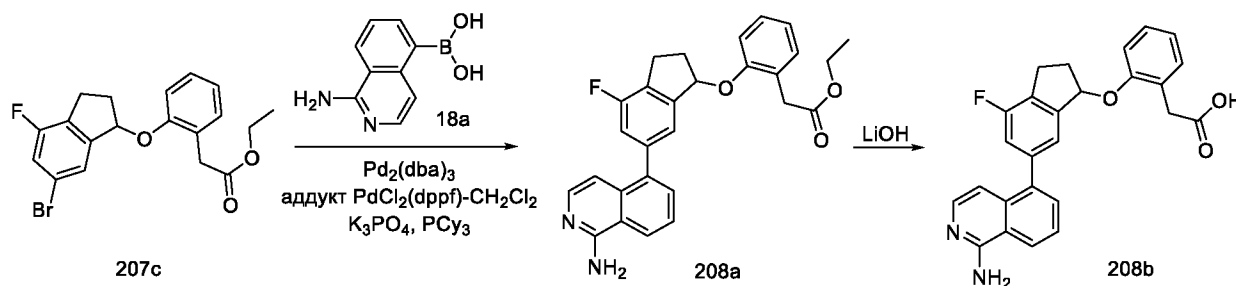
Соединение **207d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетат (**207c**) (200 мг,
15 0,509 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (206 мг, 0,763 ммоль), K₃PO₄ (2 M водный раствор, 1,017 мл, 2,034 ммоль), PCu₃ (28,5 мг, 0,102 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (41,5 мг, 0,051 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (46,6 мг, 0,051 ммоль), с получением после обработки и
20 очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**207d**) (100 мг, выход 43,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 457,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**207e**)

Соединение **207e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1,
25 из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**207d**) (100 мг, 0,219 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (55,2 мг, 1,314 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и
очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**207e**) (65 мг, выход 69,3%) в виде
30 белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,41 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,16 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,35 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,71 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,36 - 7,17 (м, 4H), 6,94 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,95 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,20 - 3,06

(м, 1H), 3,03 - 2,90 (м, 1H), 2,81 - 2,65 (м, 1H), 2,15 - 2,00 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -117,55; МС (ИЭР+): 429,10 (M+1); (ИЭР-): 427,05 (M-1).

Схема 208



5 Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**208b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**208a**)

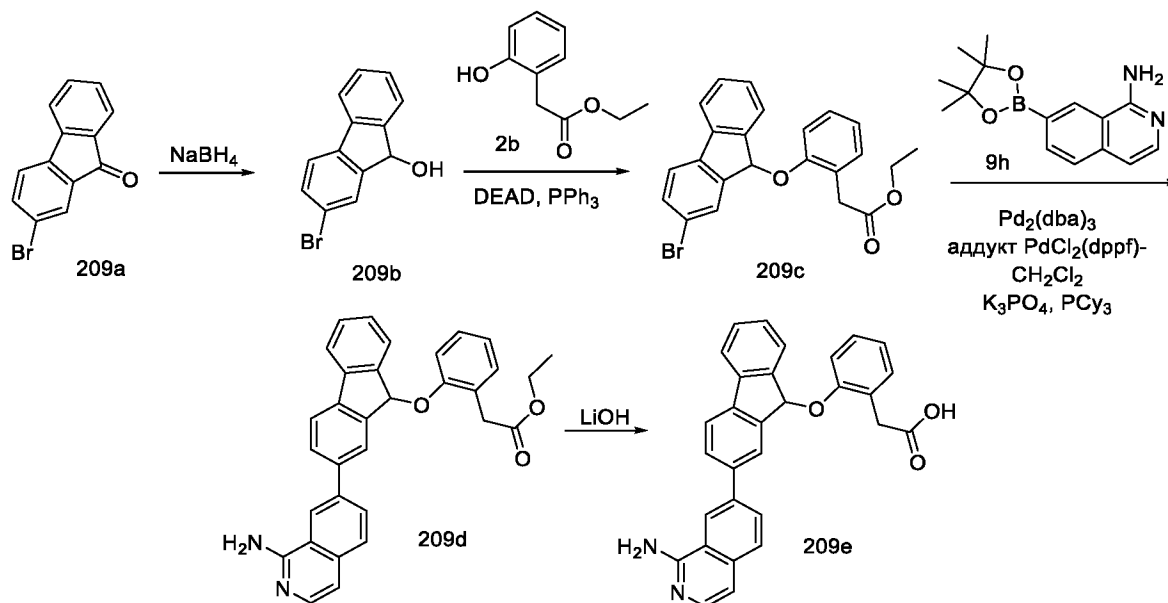
Соединение **208a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
10 из этил-2-(2-((6-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**207c**) (200 мг, 0,509 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (143 мг, 0,763 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,017 мл, 2,034 ммоль), PCy_3 (28,5 мг, 0,102 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (41,5 мг, 0,051 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46,6 мг, 0,051 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя
15 метод-У, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**208a**) (100 мг, выход 43,1%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 457,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**208b**)

20 Соединение **208b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из
этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**208a**) (100 мг, 0,219 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{ТГФ}$ (6 мл, 1:1), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (55,2 мг, 1,314 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**208b**) (80 мг, выход 85%) в виде
25 белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,39 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,24 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,85 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H),

7,32 – 7,22 (м, 4H), 7,20 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,00 – 6,85 (м, 2H), 5,94 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,44 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,23 – 3,10 (м, 1H), 3,07 – 2,93 (м, 1H), 2,85 – 2,69 (м, 1H), 2,19 – 2,02 (м, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -117,57; МС (ИЭР+): 429,10 (M+1); (ИЭР-): 427,00 (M-1).

5 Схема 209



Получение 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)-9H-флуорен-9-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**209e**)

Стадия-1: Получение 2-бром-9H-флуорен-9-ола (**209b**)

10 Соединение **209b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 205, из 2-бром-9H-флуорен-9-она (**209a**) (3 г, 11,58 ммоль) в безводном MeOH (50 мл), используя NaBH₄ (0,657 г, 17,37 ммоль), с получением после обработки, 2-бром-9H-флуорен-9-ол (**209b**) (2,7 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,87 - 7,68 (м, 3H), 7,64 - 7,52 (м, 2H), 7,46 - 7,29 (м, 2H), 6,06 - 5,78 (м, 1H), 5,58 - 5,40 (м, 1H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((2-бром-9H-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**209c**)

20 Соединение **209c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из 2-бром-9H-флуорен-9-ола (**209b**) (1000 мг, 3,83 ммоль) в ТГФ (30 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1380 мг, 7,66 ммоль), PPh₃ (2009 мг, 7,66 ммоль) и раствор DEAD (1334 мг, 7,66 ммоль) в ТГФ, с получением после обработки и очистки, используя метод-АО, этил-2-(2-((2-бром-9H-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**209c**) (200 мг, выход 12,34%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,93 - 7,83 (м, 2H), 7,70 - 7,62

(м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51 - 7,40 (м, 3H), 7,34 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,27 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,99 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,91 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 0,96 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 423,00 и 425,00 (M+1); 445,00 и 447,00 (M+Na); МС (ИЭР-): 421,00 и 423,00 (M-1).

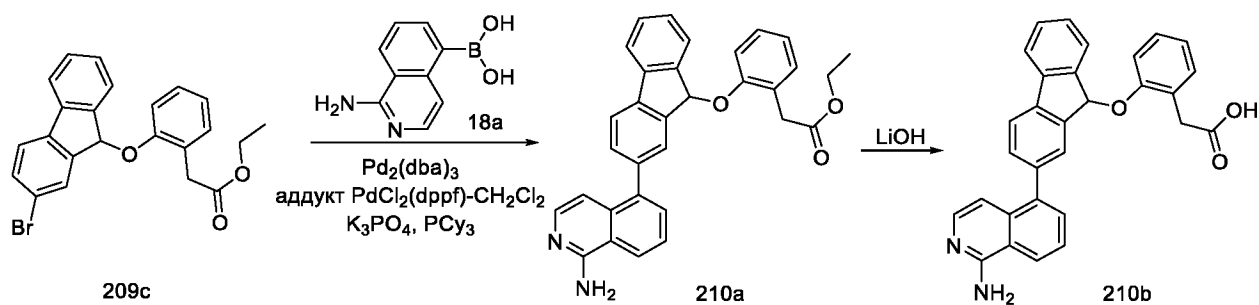
5 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)-9H-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**209d**)

Соединение **209d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((2-бром-9H-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**209c**) (100 мг, 0,236 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (96 мг, 0,354 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,472 мл, 0,945 ммоль), РСu₃ (13,25 мг, 0,047 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (19,29 мг, 0,024 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (21,63 мг, 0,024 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)-9H-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**209d**) (80 мг, выход 69,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 15 487,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)-9H-флуорен-9-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**209e**)

Соединение **209e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)-9H-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**209d**) (80 мг, 0,164 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (41,4 мг, 0,987 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)-9H-флуорен-9-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**209e**) (10 мг, выход 13,26%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,15 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,20 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,33 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,12 – 8,00 (м, 4H), 7,98 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,58 - 7,46 (м, 2H), 7,36 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,32 – 7,22 (м, 3H), 6,96 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 459,10 (M+1); (ИЭР-): 457,00 (M-1).

Схема 210



Получение 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)-9Н-флуорен-9-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**210b**)

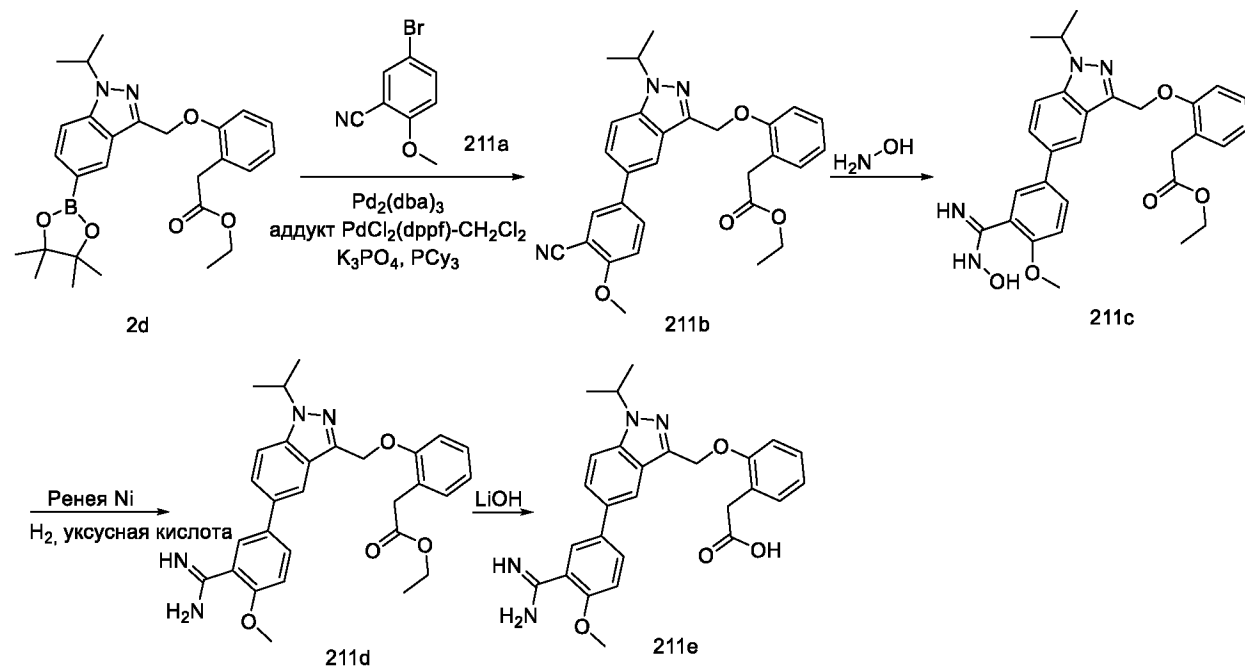
Стадия-1: Получение 5 этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)-9Н-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**210a**)

Соединение **210a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((2-бром-9Н-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**209c**) (100 мг, 0,236 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (66,6 мг, 0,354 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,472 мл, 0,945 ммоль), PCy_3 (13,25 мг, 0,047 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (19,29 мг, 0,024 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (21,63 мг, 0,024 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)-9Н-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**210a**) (80 мг, выход 69,6%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,21 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,56 - 7,45 (м, 7H), 7,38 - 7,21 (м, 3H), 6,94 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,88 (с, 2H), 6,77 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,79 - 3,60 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 0,81 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 487,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)-9Н-флуорен-9-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**210b**)

Соединение **210b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)-9Н-флуорен-9-ил)окси)фенил)ацетата (**210a**) (80 мг, 0,164 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (41,4 мг, 0,987 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)-9Н-флуорен-9-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**210b**) (8 мг, выход 10,61%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,59 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,02 - 7,91 (м, 2H), 7,84 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,62 - 7,49 (м, 5H), 7,43 - 7,31 (м, 2H), 7,29 - 7,20 (м, 2H), 6,99 - 6,90 (м, 2H), 6,65 (с, 1H), 3,48 (с, 2H); МС (ИЭР+): 459,10 (M+1); МС (ИЭР-): 457,10 (M-1).

Схема 211



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-4-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**211e**)

5 Стадия-1: Получение этил-4-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**211b**)

Соединение **211b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (500 мг, 1,045 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, соотношение: 10 1:1), используя 5-бром-2-метоксибензонитрил (**211a**) (332 мг, 1,568 ммоль; номер CAS 144649-99-0), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 2,090 мл, 4,18 ммоль), PCy_3 (58,6 мг, 0,209 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (85 мг, 0,105 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96 мг, 0,105 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-(3-циано-4-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**211b**) (340 мг, 15 выход 67,3%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,13 - 7,97 (м, 3H), 7,86 - 7,65 (м, 2H), 7,39 - 7,23 (м, 3H), 7,19 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,97 - 6,84 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,03 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,68 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,50 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 0,79 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 484,15 (M+1).

20 Стадия-2: Получение этил-4-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**211c**)

Соединение **211c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-4-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**211b**) (340 мг, 0,703 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,464 мл, 7,03 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-4-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**211c**) (250 мг, выход 68,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,44 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,62 (м, 3H), 7,28 (д, J = 3,9 Гц, 2H), 7,23 - 7,10 (м, 2H), 6,91 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 5,66 (с, 2H), 5,42 (с, 2H), 5,03 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,67 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 1,50 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 0,77 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 517,25 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-4-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**211d**)

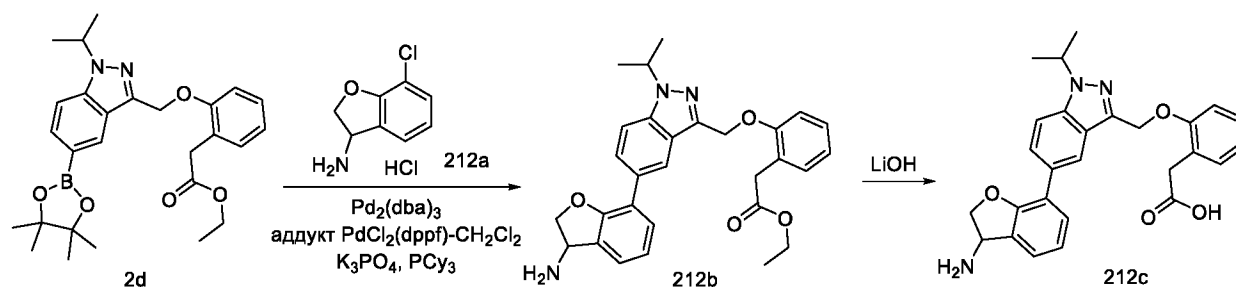
Соединение **211d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 24, из этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-4-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**211c**) (250 мг, 0,484 ммоль) в EtOH (10 мл), используя уксусную кислоту (0,028 мл, 0,484 ммоль), никель Ренея (0,484 ммоль) и водород из баллона (1 атм.), с получением после обработки и очистки, используя метод-АI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-4-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**211d**) (200 мг, выход 83%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 501,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-4-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**211e**)

Соединение **211e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил-4-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**211d**) (200 мг, 0,400 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (101 мг, 2,397 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-4-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**211e**) (85 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,07 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,99 (м, 2H, D₂O обменивающийся), 8,06 (с, 1H), 8,01 - 7,93 (м, 1H), 7,89 - 7,82 (м, 1H), 7,82 - 7,72 (м, 2H), 7,33 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,97 - 6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,11 - 4,92

(м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,52 (с, 2H), 1,51 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 473,20 (M+1); (ИЭР-): 471,10 (M-1).

Схема 212



5 Получение 2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (212с)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (212b)

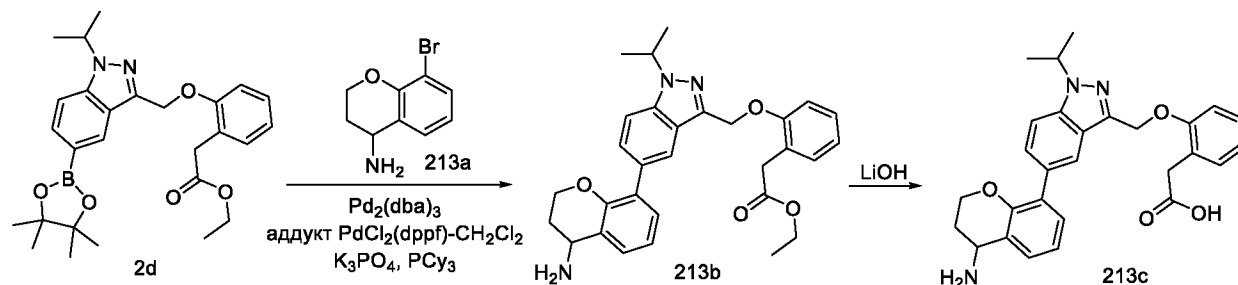
Соединение **212b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-хлор-2,3-дигидробензофуран-3-амина гидрохлорид (**212a**) (129 мг, 0,627 ммоль; номер CAS 1384265-56-8), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**212b**) (180 мг, выход 89%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 486,20 (M+1); 508,20 (M+Na).

20 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (212с)

Соединение **212c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**212b**) (180 мг, 0,371 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (93 мг, 2,224 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(3-амино-2,3-дигидробензофуран-7-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**212c**) (40 мг, выход 23,58%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,81 – 8,60 (м, 3H, D₂O обменивающийся), 8,10 (с, 1H), 7,82 – 7,70 (м,

2H), 7,59 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,29 – 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 – 6,82 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,16 – 5,06 (м, 1H), 5,01 (м, 1H), 4,82 – 4,69 (м, 1H), 4,65 – 4,49 (м, 1H), 3,56 (с, 2H), 1,51 (д, J = 6,6 Гц, 6H).; МС (ИЭР+): 458,20 (M+1); (ИЭР-): 456,10 (M-1).

5 Схема 213



Получение 2-(2-((5-(4-аминохроман-8-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**213c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(4-аминохроман-8-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**213b**)

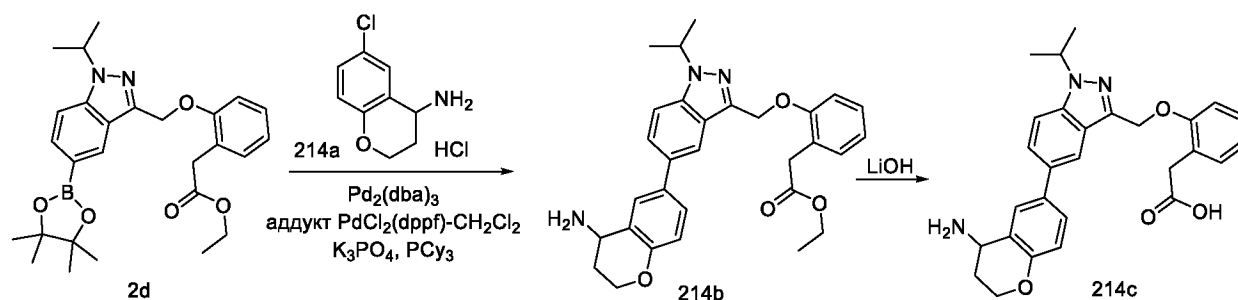
Соединение **213b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 8-бромхроман-4-амин (**213a**) (143 мг, 0,627 ммоль; номер CAS 886762-91-0), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(4-аминохроман-8-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**213b**) (180 мг, выход 86%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 500,20 (M+1).

20 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(4-аминохроман-8-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**213c**)

Соединение **213c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4-аминохроман-8-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**213b**) (180 мг, 0,360 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (91 мг, 2,162 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(4-аминохроман-8-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**213c**) (80 мг, выход 47,1%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся),

8,81 – 8,57 (м, 3H, D₂O обменивающийся), 7,84 – 7,76 (м, 1H), 7,72 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,60 – 7,43 (м, 2H), 7,38 – 7,30 (м, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,14 (м, 1H), 7,06 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,95 – 6,84 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,01 (м, 1H), 4,62 – 4,48 (м, 1H), 4,30 – 4,16 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,40 – 2,24 (м, 1H), 2,24 – 2,09 (м, 1H), 1,51 (д, J = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 472,20 (M+1); (ИЭР-): 470,10 (M-1).

Схема 214



Получение 2-(2-((5-(4-аминохроман-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**214c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(4-аминохроман-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**214b**)

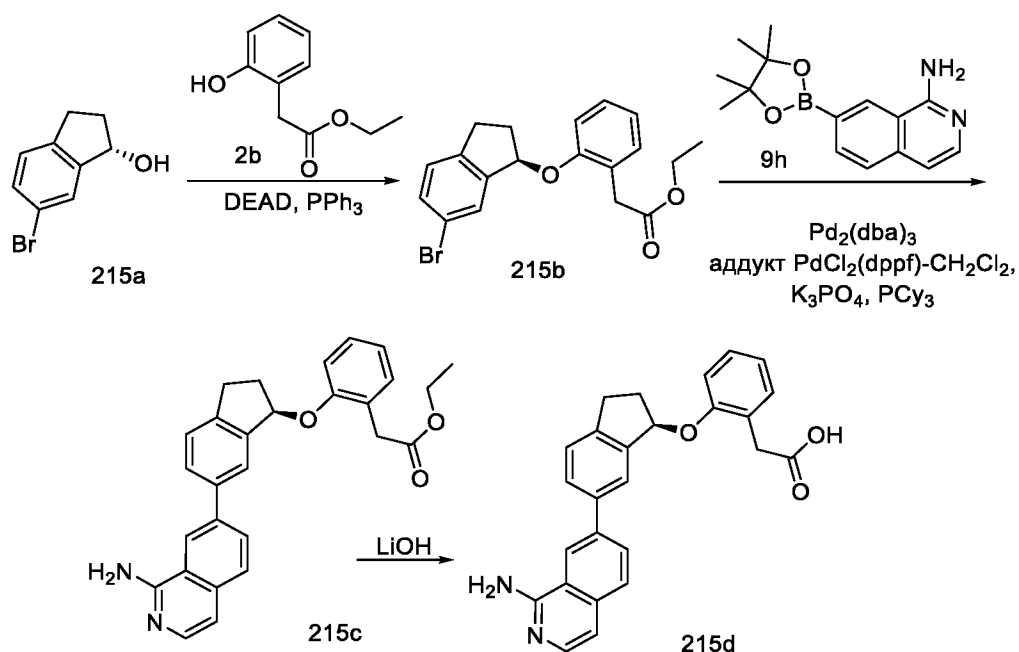
Соединение **214b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 6-хлорхроман-4-амин гидрохлорид (**214a**) (138 мг, 0,627 ммоль; номер CAS 191608-09-0), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy₃ (23,45 мг, 0,084 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,1 мг, 0,042 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (38,3 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(4-аминохроман-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**214b**) (180 мг, выход 86%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 500,20 (M+1); 522,20 (M+Na).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(4-аминохроман-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**214c**)

Соединение **214c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(4-аминохроман-6-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**214b**) (180 мг, 0,360 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (91 мг, 2,162 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(4-аминохроман-6-ил)-1-изопропил-1H-

индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**214c**) (15 мг, выход 8,83%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,52 (с, 3H, D₂O обменивающийся), 8,03 – 7,98 (м, 1H), 7,90 – 7,85 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,68 – 7,60 (м, 1H), 7,30 – 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,98 – 6,88 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,10 – 4,94 (м, 1H), 4,65 – 4,52 (м, 1H), 4,36 – 4,21 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,32 – 2,24 (м, 1H), 2,18 – 2,09 (м, 1H), 1,51 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 472,20 (M+1); (ИЭР-): 470,10 (M-1).

Схема 215



10 Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**215d**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**215b**)

Соединение **215b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (500 мг, 2,347 ммоль; номер CAS 1096537-29-9) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (846 мг, 4,69 ммоль), PPh₃ (1231 мг, 4,69 ммоль) и раствор DEAD (817 мг, 4,69 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-L, (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетат (**215b**) (360 мг, выход 40,9%) в виде желтого масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,49 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,46 - 7,43 (м, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 2H), 7,23 - 7,16 (м, 2H), 6,95 - 6,89 (м, 1H), 5,89 - 5,78 (м, 1H), 4,00 - 3,90 (м, 2H),

3,49 (с, 2H), 3,04 - 2,92 (м, 1H), 2,88 - 2,78 (м, 1H), 2,68 - 2,56 (м, 1H), 2,04 - 1,89 (м, 1H), 1,09 - 0,99 (м, 3H); МС (ИЭР+): 375,00 и 377,00 (M+1); 397,00 и 399,00 (M+Na).

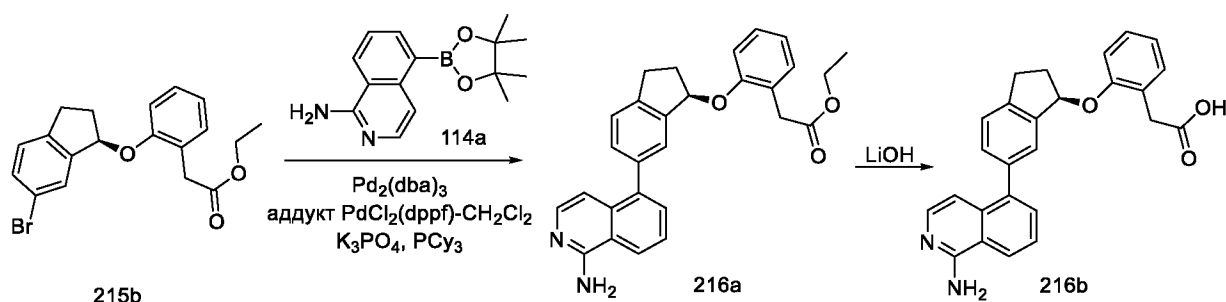
Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**215c**)

5 Соединение **215c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**215b**) (180 мг, 0,480 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (194 мг, 0,720 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,959 мл, 1,919 ммоль), PCy₃ (26,9 мг, 0,096 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (39,2 мг, 0,048 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (43,9 мг, 0,048 ммоль), с получением после обработки и
10 очистки, используя метод-У, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**215c**) (120 мг, выход 57,0%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,51 (с, 1H), 7,97 - 7,90 (м, 1H), 7,85 - 7,73 (м, 4H), 7,46 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,25 (м, 2H), 7,25 - 7,17 (м, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,95 - 6,88 (м, 2H),
15 5,97 - 5,86 (м, 1H), 3,78 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,15 - 3,01 (м, 1H), 3,01 - 2,87 (м, 1H), 2,76 - 2,60 (м, 1H), 2,09 - 1,93 (м, 1H), 0,79 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 439,20 (M+1);

Стадия-3: (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусная кислота (**215d**)

Соединение **215d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1,
20 из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**215c**) (120 мг, 0,274 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (68,9 мг, 1,642 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**215d**) (32 мг, выход 28,5%) в
25 виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,15 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,97 (дд, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,87 - 7,73 (м, 4H), 7,46 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,17 (м, 3H), 7,04 (с, 2H), 6,98 - 6,86 (м, 2H), 5,90 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,47 (с, 2H), 3,16 - 3,03 (м, 1H), 3,01 - 2,85 (м, 1H), 2,77 - 2,57 (м, 1H), 2,11 - 1,95 (м, 1H); МС (ИЭР+): 411,20 (M+1); МС (ИЭР-): 409,10 (M-1).

30 Схема 216



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**216b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**216a**)

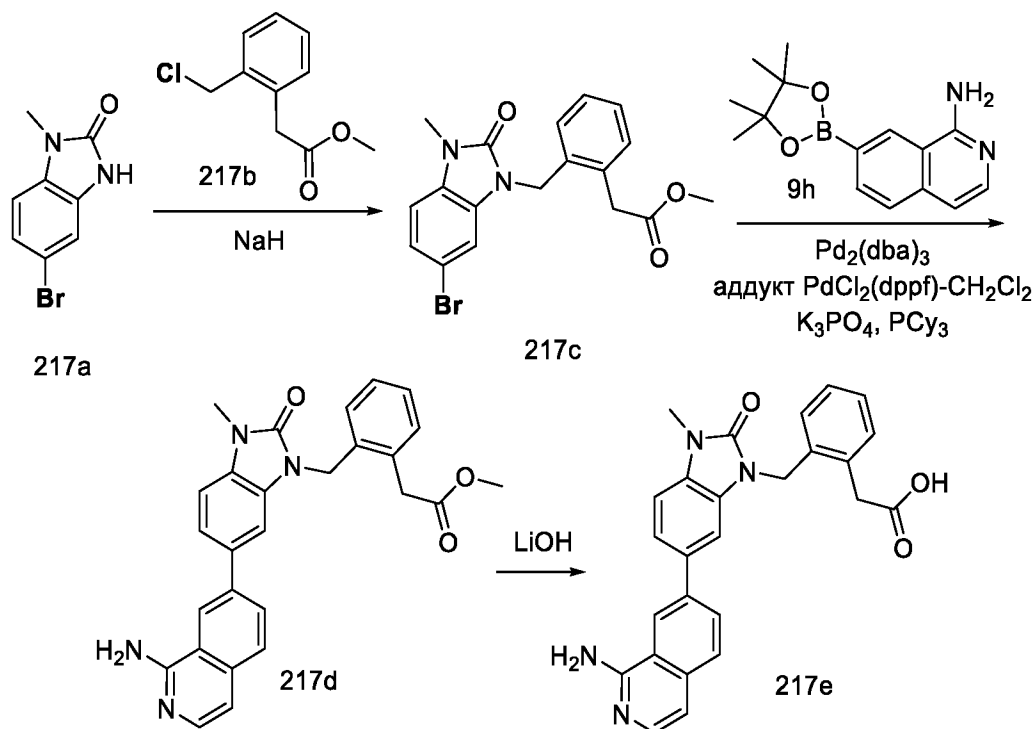
Соединение **216a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**215b**) (180 мг, 0,480 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (194 мг, 0,72 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,959 мл, 1,919 ммоль), PCy_3 (26,9 мг, 0,096 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (39,2 мг, 0,048 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (43,9 мг, 0,048 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**216a**) (140 мг, выход 66,6%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,26 - 8,15 (м, 1H), 7,73 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,53 - 7,49 (м, 2H), 7,46 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,40 - 7,35 (м, 1H), 7,35 - 7,32 (м, 1H), 7,32 - 7,22 (м, 2H), 7,22 - 7,16 (м, 1H), 6,94 - 6,89 (м, 1H), 6,87 (с, 2H), 6,78 - 6,74 (м, 1H), 5,91 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,80 - 3,55 (м, 2H), 3,47 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,19 - 3,05 (м, 1H), 3,05 - 2,89 (м, 1H), 2,79 - 2,64 (м, 1H), 2,11 - 1,97 (м, 1H), 0,78 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 439,20 (M+1); (ИЭР-): 437,10 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**216b**)

Соединение **216b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**216a**) (120 мг, 0,274 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (68,9 мг, 1,642 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**216b**) (25 мг, выход 22,26%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,25 - 8,16 (м, 1H), 7,73 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 2H), 7,49 - 7,43 (м, 1H), 7,40 - 7,33

(м, 2H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,95 – 6,84 (м, 3H, 2H D₂O обменивающийся), 6,79 – 6,73 (м, 1H), 5,91 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,21 – 3,07 (м, 1H), 3,04 – 2,88 (м, 1H), 2,76 – 2,61 (м, 1H), 2,15 – 1,98 (м, 1H); МС (ИЭР+): 411,10 (M+1); (ИЭР-): 409,10 (M-1).

5 Схема 217



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**217e**)

Стадия-1: Получение метил-2-(2-((6-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**217c**)

Соединение **217c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 1, из 5-бром-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (**217a**) (500 мг, 2,202 ммоль; номер CAS 84712-08-3) в ДМФА (15 мл), используя гидрид натрия (132 мг, 3,30 ммоль) и метил-2-(2-(хлорметил)фенил)ацетат (**217b**) (437 мг, 2,202 ммоль; номер CAS 95360-33-1), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, метил-2-(2-((6-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**217c**) (360 мг, выход 42,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,30 - 7,24 (м, 2H), 7,24 - 7,19 (м, 2H), 7,19 - 7,16 (м, 1H), 7,16 - 7,10 (м, 1H), 6,96 - 6,88 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,37 (с, 3H); МС (ИЭР+): 389,00 и 411,00 (M+1).

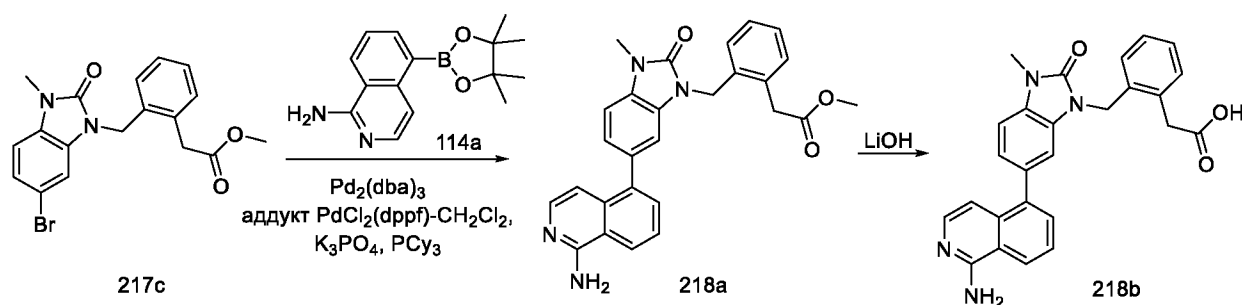
Стадия-2: Получение метил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**217d**)

Соединение **217d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из метил-2-(2-((6-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**217c**) (180 мг, 0,462 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (187 мг, 0,694 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,925 мл, 1,850 ммоль), PCu_3 (25,9 мг, 0,092 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (37,8 мг, 0,046 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (42,3 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, метил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**217d**) (120 мг, выход 57,3%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,46 - 8,38 (м, 1H), 7,90 - 7,83 (м, 1H), 7,80 - 7,69 (м, 2H), 7,64 - 7,58 (м, 1H), 7,46 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 1H), 7,24 - 7,18 (м, 2H), 7,06 - 7,00 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,89 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,44 (с, 3H); МС (ИЭР+): 453,20 (M+1); (ИЭР-): 451,10 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**217e**)

Соединение **217e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из метил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**217d**) (120 мг, 0,265 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (66,8 мг, 1,591 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**217e**) (50 мг, выход 43%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,91 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,92 (с, 1H), 8,20 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,37 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,23 - 7,09 (м, 3H), 6,92 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,45 (с, 3H); МС (ИЭР+): 439,10 (M+1); МС (ИЭР-): 437,10 (M-1).

30 Схема 218



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**218b**)

Стадия-1: Получение метил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**218a**)

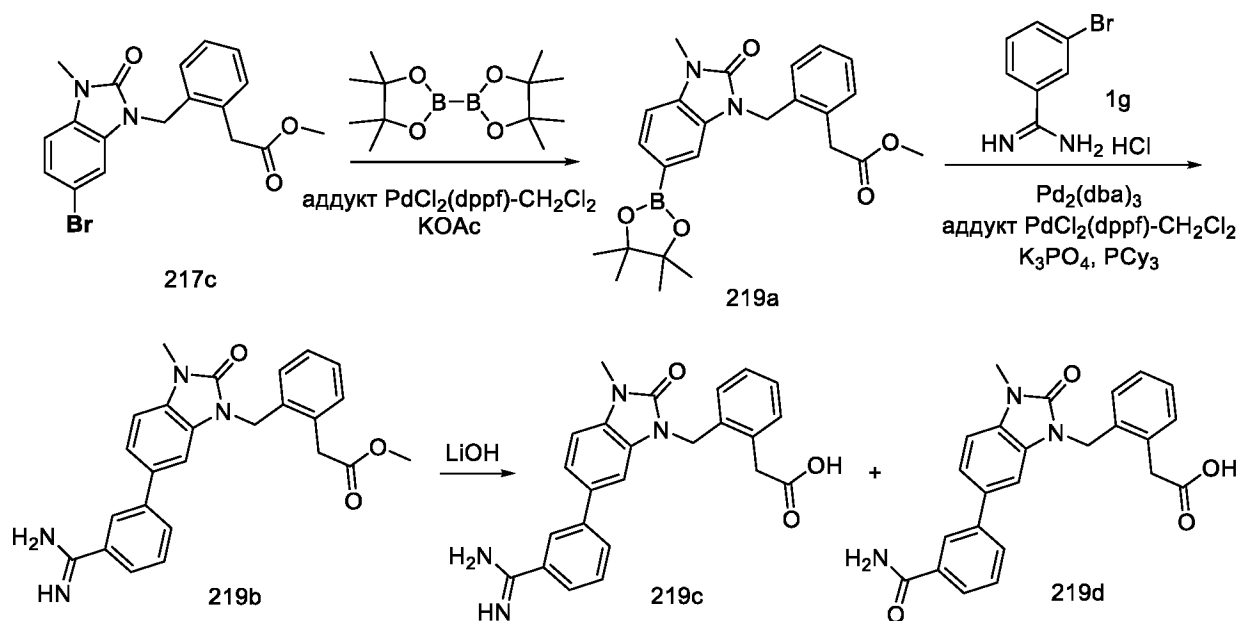
Соединение **218a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из метил-2-(2-((6-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**217c**) (180 мг, 0,462 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (187 мг, 0,694 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,925 мл, 1,850 ммоль), PCy_3 (25,9 мг, 0,092 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (37,8 мг, 0,046 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (42,3 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, метил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**218a**) (150 мг, выход 71,7%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,21 - 8,11 (м, 1H), 7,63 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,51 - 7,40 (м, 2H), 7,31 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (м, 2H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 7,12 (дд, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,83 (с, 2H), 6,61 (дд, $J = 6,1, 0,8$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,45 (с, 3H); МС (ИЭР+): 453,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**218b**)

Соединение **218b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из метил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**218a**) (150 мг, 0,331 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (83 мг, 1,989 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**218b**) (85 мг, выход 58,5%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,43 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,42 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,21 (с, 2H,

D₂O обменивающийся), 8,69 – 8,44 (м, 1H), 7,84 – 7,72 (м, 2H), 7,53 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,27 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,15 (м, 1H), 7,15 – 7,09 (м, 1H), 7,03 – 6,95 (м, 1H), 6,93 – 6,86 (м, 1H), 6,81 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,46 (с, 3H); МС (ИЭР+): 439,10 (M+1); (ИЭР-): 437,10 (M-1).

5 Схема 219



Получение 2-(2-((6-(3-карбамимидоилфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**219c**) и 2-(2-((6-(3-карбамоилфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-

10 ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**219d**)

Стадия-1: Получение метил-2-(2-((3-метил-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**219a**)

Соединение **219a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы 1, из метил-2-(2-((6-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**217c**) (360 мг, 0,925 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (470 мг, 1,850 ммоль), KOAc (227 мг, 2,312 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (45,3 мг, 0,055 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-
L, метил-2-(2-((3-метил-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**219a**) (340 мг, выход 84%) в виде
20 прозрачного масла; МС (ИЭР+): 437,20 (M+1); 459,20 (M+Na).

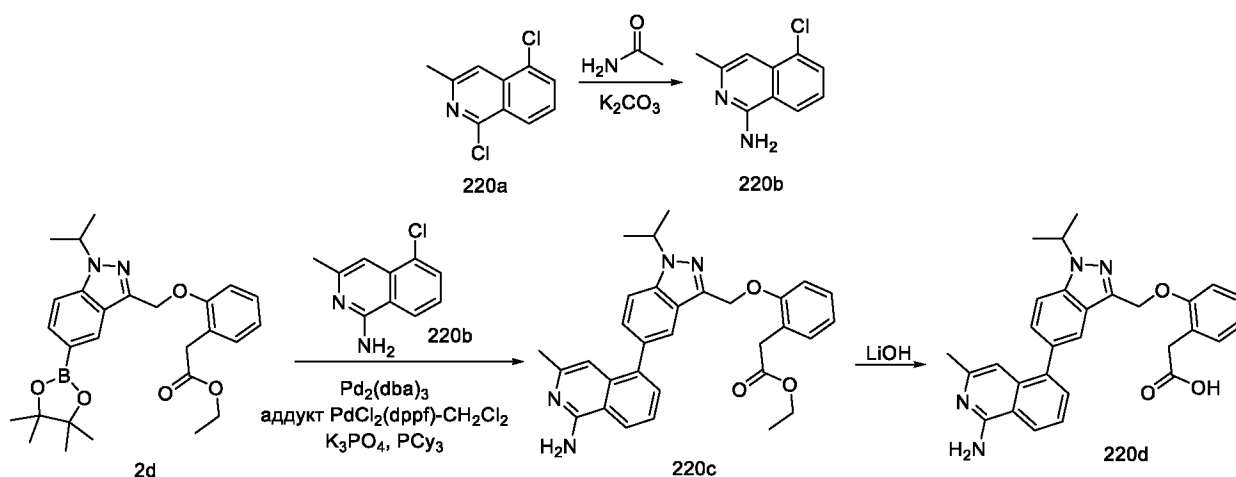
Стадия-2: Получение метил-2-(2-((6-(3-карбамимидоилфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**219b**)

Соединение **219b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из метил-2-(2-((3-метил-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**219a**) (340 мг, 0,779 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (367 мг, 1,559 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,559 мл, 3,12 ммоль), PCu_3 (43,7 мг, 0,156 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (63,6 мг, 0,078 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (71,4 мг, 0,078 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АI, метил-2-(2-((6-(3-карбамимидоилфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**219b**) (200 мг, выход 59,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 429,20 (M+1); (ИЭР-): 427,10 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((6-(3-карбамимидоилфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**219c**) и 2-(2-((6-(3-карбамоилфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**219d**)

Соединения **219c** и **219d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из метил-2-(2-((6-(3-карбамимидоилфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетата (**219b**) (200 мг, 0,467 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (118 мг, 2,80 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(3-карбамимидоилфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**219c**) (22 мг, выход 11,37%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,02 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,91 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,21 (с, 1H), 7,97 – 7,89 (м, 1H), 7,75 – 7,68 (м, 1H), 7,65 – 7,56 (м, 2H), 7,56 – 7,49 (м, 1H), 7,30 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,25 – 7,19 (м, 1H), 7,19 – 7,04 (м, 2H), 6,90 – 6,80 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,45 (с, 3H); МС (ИЭР+): 415,20 (M+1); (ИЭР-): 413,10 (M-1) и свободного основания 2-(2-((6-(3-карбамоилфенил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**219d**) (10 мг, выход 5,16%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,50 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,10 – 8,02 (м, 2H, 1H D₂O обменивающийся), 7,81 – 7,74 (м, 1H), 7,74 – 7,65 (м, 1H), 7,51 – 7,40 (м, 3H, 1H D₂O обменивающийся), 7,35 – 7,29 (м, 2H), 7,28 – 7,24 (м, 1H), 7,24 – 7,11 (м, 2H), 6,92 – 6,84 (м, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,43 (с, 3H); МС (ИЭР+): 416,10 (M+1); (ИЭР-): 414,10 (M-1).

Схема 220



Получение 2-(2-((5-(1-амино-3-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**220d**)

Стадия-1: Получение 5-хлор-3-метилизохинолин-1-амина (**220b**)

5 Соединение **220b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 74, из 1,5-дихлор-3-метилизохинолина (**220a**) (500 мг, 2,358 ммоль; номер CAS 1206973-83-2), используя ацетамид (2785 мг, 47,2 ммоль) и K_2CO_3 (978 мг, 7,07 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, 5-хлор-3-метилизохинолин-1-амина (**220b**) (230 мг, выход 50,6%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,14 (дт, $J = 8,4, 1,0$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J = 7,6, 1,0$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J = 8,4, 7,5$ Гц, 1H), 7,00 (с, 2H), 6,93 (т, $J = 0,9$ Гц, 1H), 2,37 (д, $J = 0,7$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 193,05 и 195,05 (M+1).

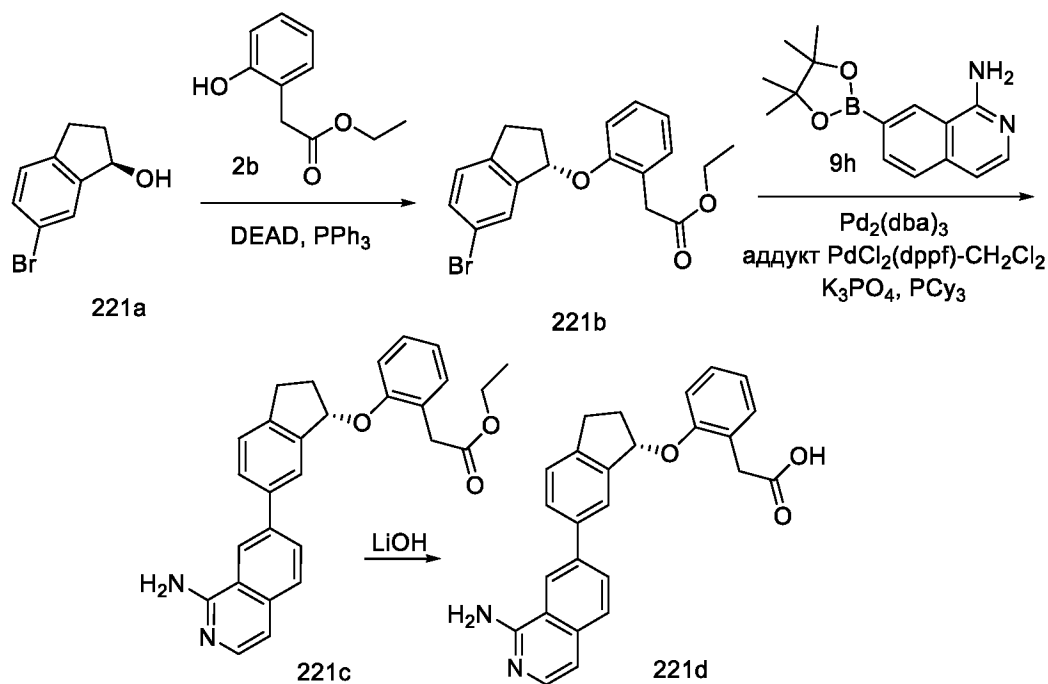
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-амино-3-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**220c**)

15 Соединение **220c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-хлор-3-метилизохинолин-1-амин (**220b**) (161 мг, 0,836 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,836 мл, 1,672 ммоль), PCy_3 (23,45 мг, 0,084 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,3 мг, 0,042 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-(1-амино-3-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**220c**) (150 мг, выход 70,5%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 509,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-амино-3-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**220d**)

Соединение **220d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-амино-3-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**220c**) (150 мг, 0,295 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (74,3 мг, 1,770 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, свободного основания 2-(2-((5-(1-амино-3-метилизохинолин-5-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**220d**) (15 мг, выход 10,58%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,87 – 7,77 (м, 2H), 7,67 – 7,58 (м, 1H), 7,56 – 7,34 (м, 4H, 2H D₂O обменивающийся), 7,30 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,11 (м, 1H), 6,95 – 6,82 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,14 – 4,95 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,55 (д, J = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 481,20 (M+1); (ИЭР-): 479,20 (M-1).

Схема 221



Получение (S)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**221d**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**221b**)

Соединение **221b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 8, из (R)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**221a**) (500 мг, 2,347 ммоль; номер CAS 1270291-42-3) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (846 мг, 4,69 ммоль), PPh₃ (1231 мг, 4,69 ммоль) и раствор DEAD (817 мг, 4,69 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-L, (S)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-468

дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**221b**) (310 мг, выход 35,2%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,52 - 7,42 (м, 2H), 7,35 - 7,25 (м, 2H), 7,25 - 7,15 (м, 2H), 6,96 - 6,88 (м, 1H), 5,88 - 5,77 (м, 1H), 4,01 - 3,87 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,05 - 2,91 (м, 1H), 2,91 - 2,76 (м, 1H), 2,69 - 2,56 (м, 1H), 2,03 - 1,89 (м, 1H), 1,04 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+):
5 397,00 и 399,00 (M+Na);

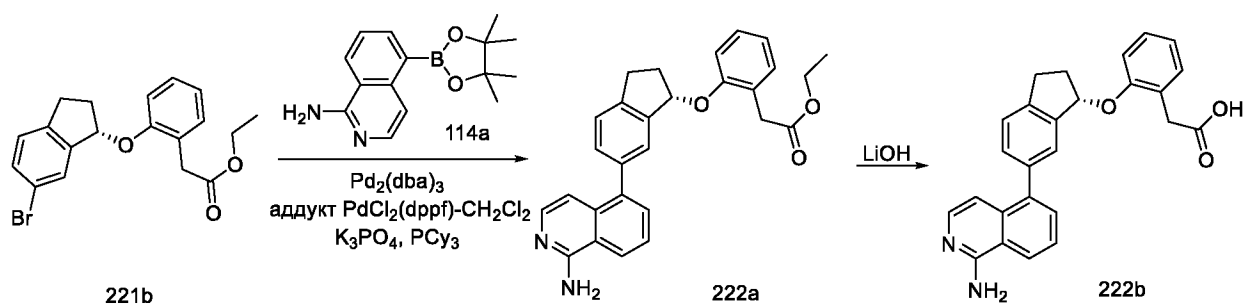
Стадия-2: Получение (S)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**221c**)

Соединение **221c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**221b**) (200 мг,
10 0,533 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (216 мг, 0,799 ммоль), К₃РО₄ (2 М водный раствор, 1,066 мл, 2,132 ммоль), РСu₃ (29,9 мг, 0,107 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (43,5 мг, 0,053 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (48,8 мг, 0,053 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, (S)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**221c**) (150 мг, выход 64,2%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,51 (с, 1H), 7,96 - 7,90 (м, 1H), 7,86 - 7,74 (м, 4H), 7,46 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,18 (м, 3H), 7,00 - 6,88 (м, 4H, 2H D₂O обменивающийся), 5,92 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,78 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,15 - 3,02 (м, 1H), 3,02 - 2,84 (м, 1H), 2,76 - 2,61 (м, 1H), 2,07 - 1,93 (м, 1H), 0,79 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 439,20 (M+1).

20 Стадия-3: Получение (S)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**221d**)

Соединение **221d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**221c**) (200 мг, 0,456 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя
25 раствор LiOH·H₂O (115 мг, 2,74 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли (S)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**221d**) (30 мг, выход 16,03%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,23 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,57 - 8,45 (м, 1H), 8,01 - 7,92 (м, 1H), 7,86 - 7,74 (м, 4H), 7,49 - 7,42 (м, 1H), 7,33 - 7,25 (м,
30 2H), 7,25 - 7,17 (м, 1H), 7,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 6,98 - 6,87 (м, 2H), 5,90 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,47 (с, 2H), 3,16 - 3,03 (м, 1H), 3,01 - 2,87 (м, 1H), 2,76 - 2,60 (м, 1H), 2,11 - 1,96 (м, 1H); МС (ИЭР+): 411,15 (M+1); (ИЭР-): 409,10 (M-1).

Схема 222



Получение (S)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**222b**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**222a**)

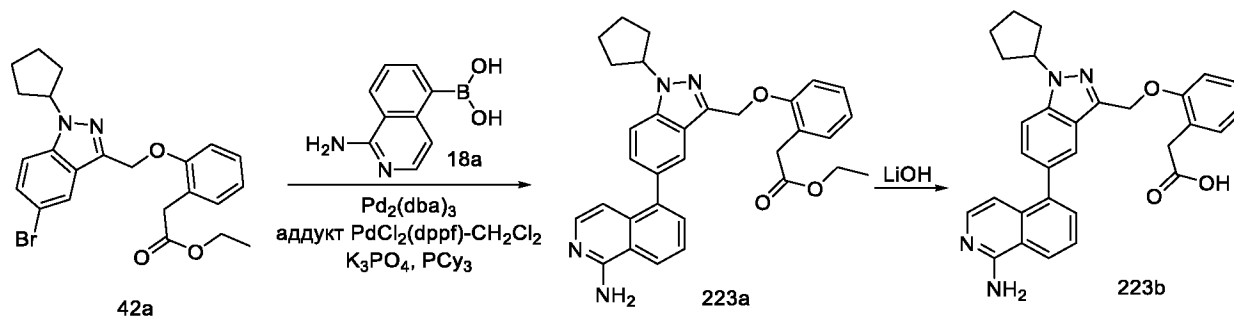
Соединение **222a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**221b**) (200 мг, 0,533 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (216 мг, 0,799 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,066 мл, 2,132 ммоль), PCy_3 (29,9 мг, 0,107 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (43,5 мг, 0,053 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (48,8 мг, 0,053 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, (S)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**222a**) (150 мг, выход 64,2%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,27 - 8,15 (м, 1H), 7,73 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,54 - 7,42 (м, 3H), 7,43 - 7,31 (м, 2H), 7,31 - 7,16 (м, 3H), 6,95 - 6,81 (м, 3H, 2H D_2O обменивающийся), 6,81 - 6,73 (м, 1H), 5,91 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,75 - 3,57 (м, 2H), 3,47 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,19 - 3,05 (м, 1H), 3,05 - 2,89 (м, 1H), 2,80 - 2,63 (м, 1H), 2,12 - 1,95 (м, 1H), 0,78 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 439,20 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**222b**)

Соединение **222b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (S)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**222a**) (200 мг, 0,456 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (115 мг, 2,74 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли (S)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**222b**) (65 мг, выход 34,7%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,27 - 8,18 (м, 1H), 7,72 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,59 - 7,51 (м, 2H), 7,49 - 7,43 (м, 1H), 7,42 - 7,33

(м, 2H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,14 (м, 1H), 7,07 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 6,93 – 6,86 (м, 1H), 6,78 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 5,90 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,20 – 3,05 (м, 1H), 3,04 – 2,89 (м, 1H), 2,78 – 2,62 (м, 1H), 2,15 – 1,98 (м, 1H).; МС (ИЭР+): 411,10 (M+1); (ИЭР-): 409,10 (M-1).

5 Схема 223



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**223b**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**223a**)

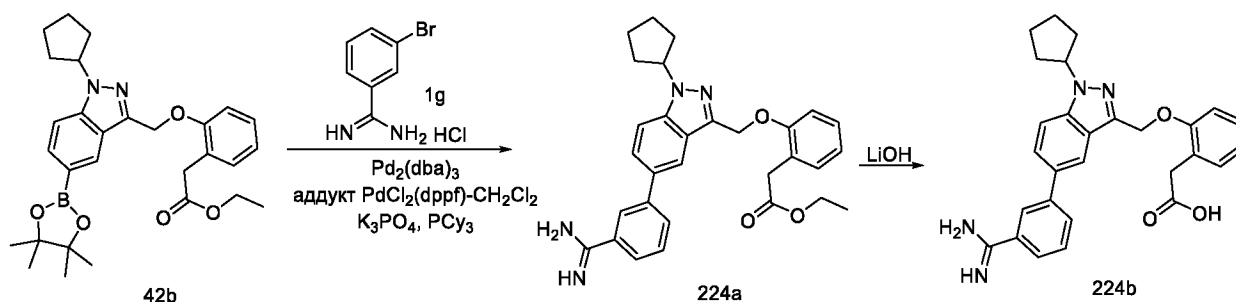
Соединение **223a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42a**) (200 мг, 0,437 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (123 мг, 0,656 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,875 мл, 1,749 ммоль), PCy₃ (24,53 мг, 0,087 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (35,7 мг, 0,044 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (40,0 мг, 0,044 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**223a**) (150 мг, выход 65,9%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,22 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,88 - 7,70 (м, 3H), 7,61 - 7,46 (м, 3H), 7,25 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 7,15 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,94 - 6,85 (м, 3H), 6,82 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,23 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,52 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,23 - 2,13 (м, 2H), 2,13 - 2,03 (м, 2H), 1,96 - 1,87 (м, 2H), 1,68 - 1,60 (м, 2H), 0,70 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 521,25 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**223b**)

25 Соединение **223b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**223a**) (150 мг, 0,288 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя

раствор LiOH·H₂O (72,5 мг, 1,729 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**223b**) (45 мг, выход 31,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,30 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 3H), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,51 – 7,42 (м, 1H), 7,31 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,13 (м, 1H), 6,99 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 – 6,83 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,32 – 5,13 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,25 – 2,11 (м, 2H), 2,11 – 1,99 (м, 2H), 1,99 – 1,83 (м, 2H), 1,82 – 1,62 (м, 2H).; МС (ИЭР+): 493,20 (M+1); (ИЭР-): 491,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₃₀H₂₈N₄O₃·HCl·1,75H₂O: С, 64,28; Н, 5,84; Cl, 6,32; N, 9,99; найдено: С, 64,22; Н, 5,72; Cl, 6,09; N, 9,94.

Схема 224



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**224b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**224a**)

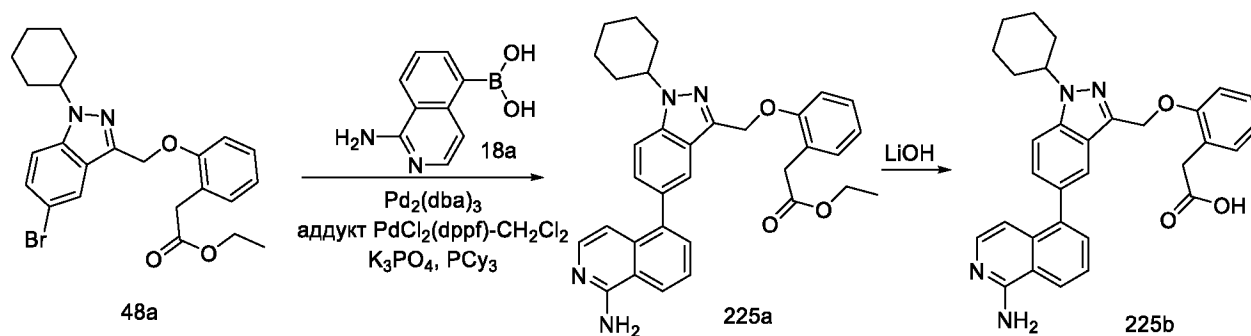
Соединение **224a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42b**) (500 мг, 0,991 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бромбензидамида гидрохлорид (**1g**) (467 мг, 1,982 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,982 мл, 3,96 ммоль), PCy₃ (55,6 мг, 0,198 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (81 мг, 0,099 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (91 мг, 0,099 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**224a**) (300 мг, выход 60,9%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,39 (с, 3H), 8,22 - 8,05 (м, 3H), 7,91 - 7,84 (м, 2H), 7,81 - 7,74 (м, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 1H), 7,34 - 7,25 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,97 - 6,88 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,23 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 3,66 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,21 - 2,09

(м, 2H), 2,09 - 1,98 (м, 2H), 1,94 - 1,85 (м, 2H), 1,76 - 1,69 (м, 2H), 0,78 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 497,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**224b**)

5 Соединение **224b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**224a**) (300 мг, 0,604 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (152 мг, 3,62 ммоль в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**224b**) (55 мг, выход 19,43%) в виде
10 белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,48 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,23 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,18 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 8,09 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,92 - 7,82 (м, 2H), 7,82 - 7,74 (м, 1H), 7,70 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,33 - 7,23 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 1H), 6,99 - 6,83 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,30 -
15 5,10 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,26 - 2,10 (м, 2H), 2,10 - 1,97 (м, 2H), 1,97 - 1,82 (м, 2H), 1,80 - 1,63 (м, 2H); МС (ИЭР+): 469,20 (M+1); (ИЭР-): 467,20 (M-1).

Схема 225



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**225b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**225a**)

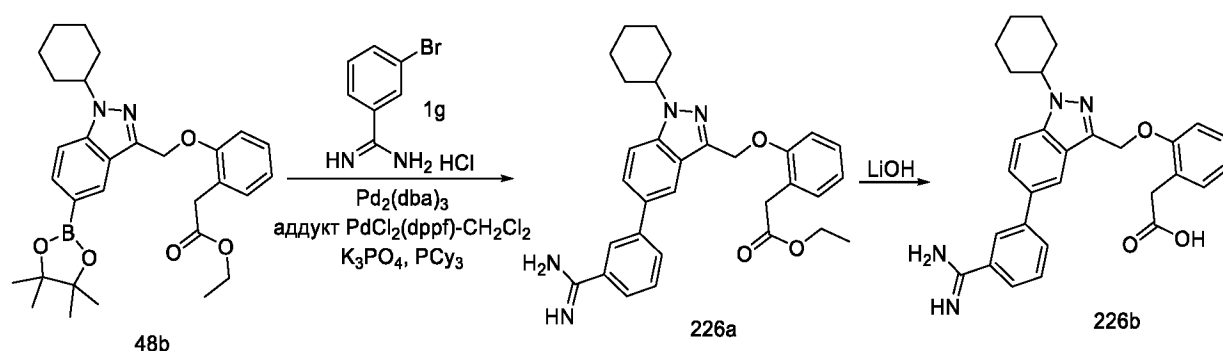
Соединение **225a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**48a**) (300 мг, 0,636 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (179 мг, 0,955 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,273 мл, 2,55 ммоль), PCy₃ (35,7 мг, 0,127 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (52,0 мг, 0,064 ммоль)

и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (58,3 мг, 0,064 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**225a**) (250 мг, выход 73,5%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,22 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,62 - 7,44 (м, 3H), 7,28 - 7,24 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,96 - 6,86 (м, 3H), 6,83 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,78 - 4,59 (м, 1H), 3,58 - 3,46 (м, 4H), 2,04 - 1,68 (м, 10H), 0,69 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 535,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**225b**)

Соединение **225b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**225a**) (250 мг, 0,468 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{TГФ}$ (6 мл, 1:1), используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (118 мг, 2,81 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**225b**) (75 мг, выход 31,7%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,29 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,00 - 7,89 (м, 2H), 7,89 - 7,80 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J = 8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,28 - 7,20 (м, 2H), 7,20 - 7,13 (м, 1H), 7,00 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,94 - 6,85 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,78 - 4,58 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,07 - 1,81 (м, 6H), 1,81 - 1,64 (м, 1H), 1,64 - 1,43 (м, 2H), 1,43 - 1,19 (м, 1H).; МС (ИЭР+): 507,20 (M+1); (ИЭР-): 505,20 (M-1).

Схема 226



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**226b**)

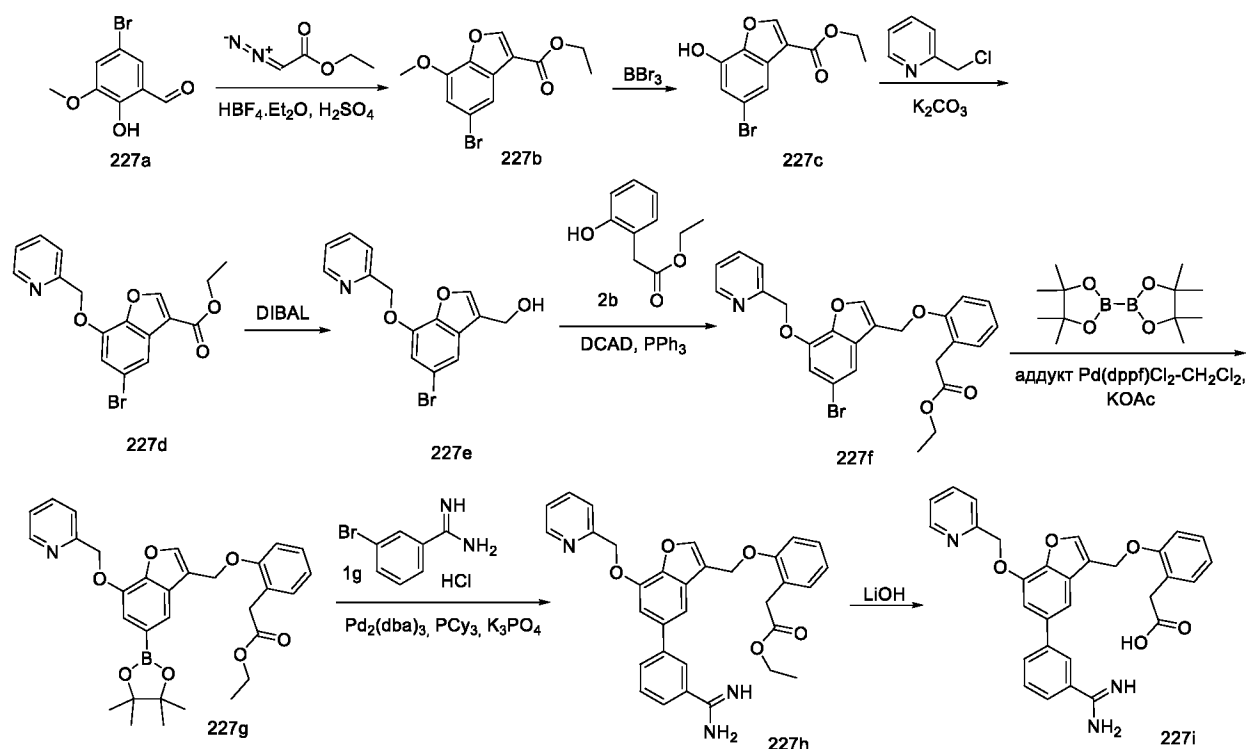
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклогексил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**226a**)

Соединение **226a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-циклогексил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**48b**) (430 мг, 0,829 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (391 мг, 1,659 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,659 мл, 3,32 ммоль), PCu_3 (46,5 мг, 0,166 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (67,7 мг, 0,083 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (76 мг, 0,083 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**226a**) (160 мг, выход 37,8%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,24 (с, 3H), 8,19 - 8,01 (м, 3H), 7,92 - 7,81 (м, 2H), 7,81 - 7,73 (м, 1H), 7,73 - 7,64 (м, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 2H), 7,19 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,98 - 6,86 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,76 - 4,58 (м, 1H), 3,70 - 3,62 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 1,96 - 1,69 (м, 10H), 0,77 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 511,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**226b**)

Соединение **226b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**226a**) (160 мг, 0,313 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (79 мг, 1,880 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-1-циклогексил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**226b**) (60 мг, выход 39,7%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,54 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 9,33 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,23 - 8,14 (м, 2H), 8,09 (дт, 1H), 7,89 (д, 2H), 7,83 - 7,75 (м, 1H), 7,69 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,32 - 7,23 (м, 2H), 7,23 - 7,13 (м, 1H), 6,98 - 6,84 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,77 - 4,55 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,05 - 1,79 (м, 6H), 1,79 - 1,16 (м, 4H); МС (ИЭР+): 483,20 (M+1); (ИЭР-): 481,20 (M-1).

Схема 227



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**227i**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-метоксибензофуран-3-карбоксилата (**227b**)

- 5 К раствору 5-бром-2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (**227a**) (10 г, 43,3 ммоль; номер CAS 5034-74-2) в ДХМ (50 мл) добавляли $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,071 мл, 4,33 ммоль), с последующим раствором этилдиазоацетата (15% в толуоле, 62,9 мл, 91 ммоль) при КТ (газ выделился после добавления). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при КТ и концентрировали досуха с получением коричневого густого масла. К полученному маслу
- 10 медленно добавляли концентрированную серную кислоту (5,77 мл, 108 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин при КТ. Смесь разбавляли ДХМ (100 мл) и порциями добавляли NaHCO_3 (20 г). Смесь перемешивали в течение 20 ч при КТ, фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-АО, с получением этил-5-бром-7-метоксибензофуран-3-карбоксилата
- 15 (**227b**) (5,9 г, выход 45,6%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (с, 1H), 7,65 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 4,35 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,34 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**227c**)

- Соединение **227c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-94, из этил-5-бром-7-метоксибензофуран-3-карбоксилата (**227b**) (2 г, 6,69 ммоль) в ДХМ (50
- 20 мл), используя трибромид бора (1,454 мл, 15,38 ммоль), с получением после обработки и

очистки, используя метод-К, этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**227c**) (1,25 г, выход 66%) в виде бесцветного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,34 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

5 Стадия-3: Получение этил-5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**227d**)

Соединение **227d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**227c**) (450 мг, 1,578 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя 2-(хлорметил)пиридин. HCl (259 мг, 1,578 ммоль), K_2CO_3 (654 мг, 10 4,74 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 14 ч. Это дало после обработки этил-5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилат (**227d**) (568 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (с, 1H), 8,62 (ддд, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,89 (тд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,45 – 7,34 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,36 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,35 (т, 15 $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 376,0 (M+1).

Стадия-4: Получение (5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**227e**)

Соединение **227e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из этил-5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**227d**) (500 мг, 1,329 ммоль) в ДХМ (2,66 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,99 мл, 3,99 ммоль), с 20 получением после обработки и очистки, используя метод-BC, (5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**227e**) (0,141 г, выход 32%); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 – 8,59 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,88 (тд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,42 – 7,35 (м, 1H), 7,21 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,22 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,59 (дд, $J = 5,6, 1,1$ Гц, 2H); МС (ИЭР+): 334,0 (M+1).

25 Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**227f**)

Соединение **227f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**227e**) (130 мг, 0,389 ммоль) в ДХМ (3 мл), используя PPh_3 (117 мг, 0,447 ммоль), этил-2-(2-30 гидроксифенил)ацетат (**2b**) (77 мг, 0,428 ммоль) и раствор DCAD (164 мг, 0,447 ммоль) в ДХМ (3 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AV, этил-2-(2-((5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**227f**) (148 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 496,1 (M+1).

35 Стадия-6: Получение этил-2-(2-((7-(пиридин-2-илметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**227g**)

Соединение **227g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**227f**) (0,3 г, 0,604 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (0,307 г, 1,209 ммоль), KOAc (0,178 г, 1,813 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,074 г, 0,091 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BB, этил-2-(2-((7-(пиридин-2-илметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**227g**) (245 мг, выход 74,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 543,7 (M+1).

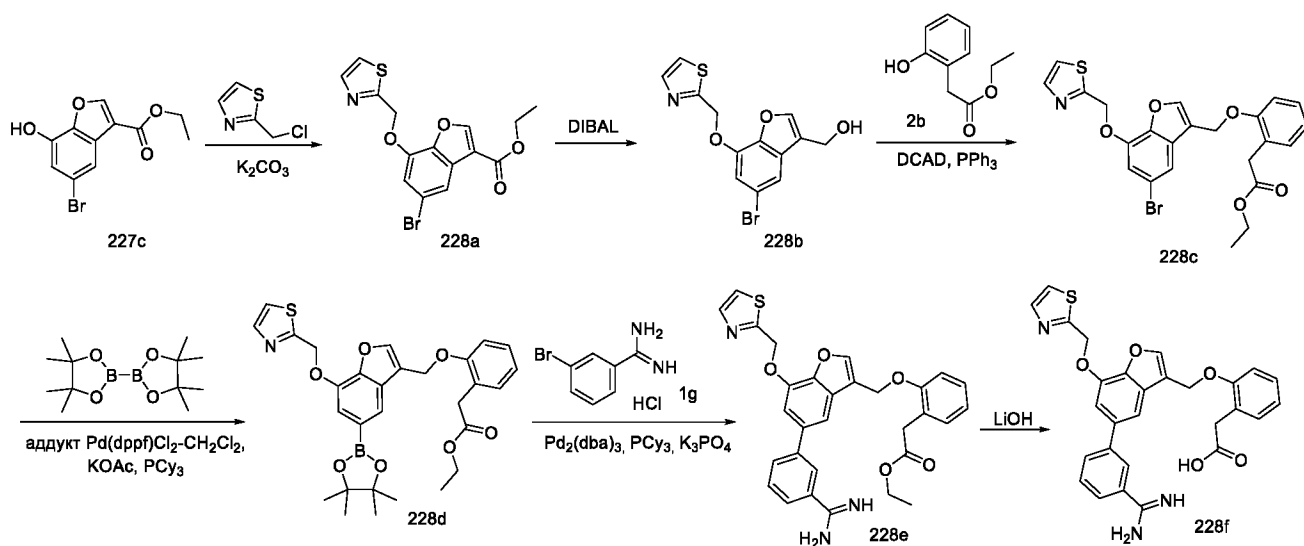
Стадия-7: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**227h**)

Соединение **227h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((7-(пиридин-2-илметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**227g**) (240 мг, 0,442 ммоль) в диоксане (15 мл), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (156 мг, 0,662 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 0,442 мл, 1,767 ммоль), PCu₃ (37,2 мг, 0,132 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (40,4 мг, 0,044 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**227h**) (95 мг, 0,177 ммоль, выход 40,2%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 535,7 (M+1).

Стадия-8: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**227i**)

Соединение **227i** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**227h**) (90 мг, 0,168 ммоль) в ТГФ (1 мл), ACN (0,5 мл), используя 1N раствор LiOH.H₂O (0,504 мл, 0,504 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-7-(пиридин-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**227i**) (16 мг, выход 18,76%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,44 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,65 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 2H), 8,09 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,96 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,82 – 7,66 (м, 4H), 7,53 (с, 1H), 7,45 (т, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,32 – 7,16 (м, 3H), 6,93 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 3,54 (с, 2H). МС (ИЭР+): 508,2 (M+1); (ИЭР-): 506,1 (M-1).

Схема 228



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидаилфенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**228f**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**228a**)

5

Соединение **228a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из этил-5-бром-7-гидроксибензофуран-3-карбоксилата (**227c**) (450 мг, 1,578 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя 2-(хлорметил)тиазол (211 мг, 1,578 ммоль; номер CAS 3364-78-1), K_2CO_3 (654 мг, 4,74 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 14 ч. Это дало после обработки этил-5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилат (**228a**) (587 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (с, 1H), 7,90 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,36 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 381,98 (M+1).

10

15 Стадия-2: Получение (5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**228b**)

Соединение **228b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-1 схемы-2, из

этил-5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-карбоксилата (**228a**) (500 мг, 1,308 ммоль) в ДХМ (2,61 мл), используя 1,0 М раствор DIBAL в ДХМ (3,92 мл, 3,92 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BC, (5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**228b**) (0,243 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (с, 1H), 7,89 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,23 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,59 (дд, $J = 5,6, 1,1$ Гц, 2H); МС (ИЭР+): 339,9 (M+1).

20

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**228c**)

Соединение **228c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы-2, из

- 5 (5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метанола (**228b**) (235 мг, 0,691 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя PPh₃ (208 мг, 0,794 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (137 мг, 0,760 ммоль) и раствор DCAD (292 мг, 0,794 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AV, этил-2-(2-((5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**228c**) (285 мг, выход 82%) в виде
- 10 белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (с, 1H), 7,89 (д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,33 – 7,26 (м, 1H), 7,23 – 7,15 (м, 2H), 6,97 – 6,88 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,94 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,99 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 502,0 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**228d**)

15 Соединение **228d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-4 схемы-1, из

- этил-2-(2-((5-бром-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**228c**) (0,3 г, 0,597 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (0,303 г, 1,194 ммоль),
- 20 KOAc (0,176 г, 1,791 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,073 г, 0,090 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BB, этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**228d**) (203 мг, выход 61,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 549,7 (M+1).

- 25 Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**228e**)

Соединение **228e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из

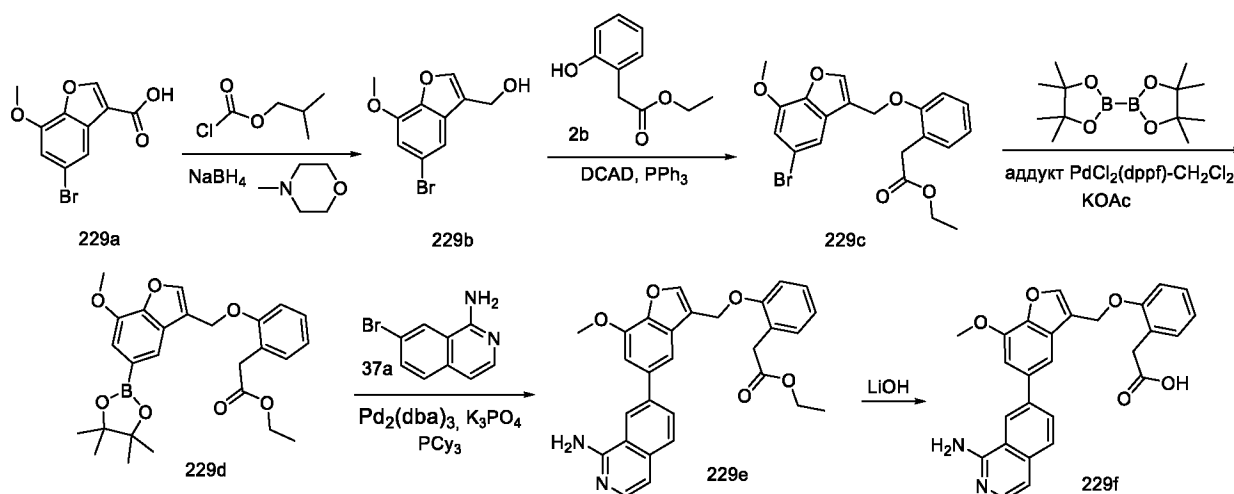
- этил-2-(2-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**228d**) (190 мг, 0,346 ммоль) в
- 30 диоксане (12 мл), используя 3-бромбензимидамида гидрохлорид (**1g**) (122 мг, 0,519 ммоль), 4 М раствор K₃PO₄ (0,346 мл, 1,383 ммоль), РСu₃ (29,1 мг, 0,104 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (31,7 мг, 0,035 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**228e**) (43 мг, выход 23%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,90 – 7,79 (м, 3H), 7,75 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,55 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,28 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,25 – 7,15 (м, 2H), 6,93 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,29 (с, 2H), 3,73 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,85 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 541,7 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**228f**)

Соединение **228f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**228e**) (40 мг, 0,074 ммоль) в ТГФ (0,5 мл), ацетонитриле (0,25 мл), используя 1N раствор LiOH·H₂O (0,222 мл, 0,222 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-(тиазол-2-илметокси)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**228f**) (18 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,44 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,20 - 8,14 (м, 2H), 8,11 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,81 – 7,67 (м, 3H), 7,59 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,32 – 7,18 (м, 3H), 6,98 – 6,87 (м, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,32 (с, 2H), 3,54 (с, 2H). МС (ИЭР+): 514,1 (M+1); (ИЭР-): 512,1 (M-1).

Схема 229



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**229f**)

Стадия-1: Получение (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**229b**)

Соединение **229b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-1 схемы-12, из 5-бром-7-метоксибензофуран-3-карбоновой кислоты (**229a**) (880

мг, 3,25 ммоль; номер CAS: 1875597-44-6) в ТГФ (20 мл), используя N-метилморфолин (0,428 мл, 3,90 ммоль), изобутилхлорформиат (0,512 мл, 3,90 ммоль), раствор NaBH₄ (368 мг, 9,74 ммоль) в воде (2,0 мл). Это дало после обработки и очистки, используя метод-AW, (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанол (**229b**) (458 мг, выход 55%) в виде белого
5 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 (с, 1H), 7,46 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,20 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,57 (дд, *J* = 5,6, 1,1 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229c**)

Соединение **229c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными
10 на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**229b**) (300 мг, 1,167 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (352 мг, 1,342 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (231 мг, 1,284 ммоль) и раствор DCAD (493 мг, 1,342 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BD, этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229c**) (365 мг, выход 74,6%) в
15 виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,42 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,36 – 7,12 (м, 4H), 6,97 – 6,89 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,01 – 3,90 (м, 5H), 3,56 (с, 2H), 1,01 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 441,1/443,0 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229d**)

Соединение **229d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными
20 на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229c**) (350 мг, 0,835 ммоль) в безводном диоксане (30 мл), используя BISPIN (424 мг, 1,670 ммоль), KOAc (246 мг, 2,504 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (102 мг, 0,125 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-
25 L, этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229d**) (217 мг, выход 55,7%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 489,2 (M+Na).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229e**)

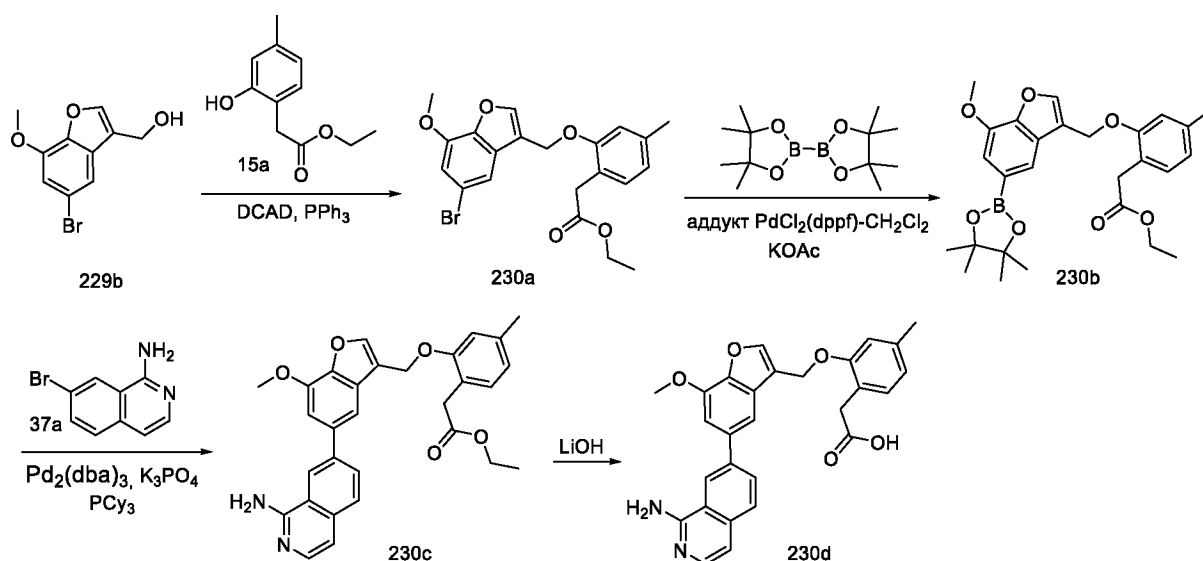
Соединение **229e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112,
30 из этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229d**) (200 мг, 0,429 ммоль) в диоксане (15 мл), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (191 мг, 0,858 ммоль), K₃PO₄ (4М водный раствор, 0,429 мл, 1,716 ммоль), РСu₃ (36,1 мг, 0,129 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (58,9 мг, 0,064 ммоль), с получением
35 после обработки и очистки, используя метод-E, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-

метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**229e**) (195 мг, выход 94%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 483,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**229f**)

5 Соединение **229f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из
этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229e**) (190 мг, 0,394 ммоль) в ТГФ (2,4 мл), АСН (1,2 мл), используя 1N раствор LiOH·H₂O (1,181 мл, 1,181 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, гидрохлоридной соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**229f**) (50 мг, выход 27,9%) в
10 виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,19 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,19 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,42 (дд, *J* = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,06 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,79 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,48 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,33 – 7,16 (м, 4H), 7,05 – 6,73 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,55 (с, 2H). МС (ИЭР+): 455,1 (M+1); (ИЭР-): 453,1 (M-1).

Схема 230



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**230d**)

20 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230a**)

Соединение **230a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**229b**) (300 мг, 1,167 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (352 мг, 1,342 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (**15a**) (249 мг, 1,284 ммоль) и раствора DCAD (493 мг, 1,342 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением
25

после обработки и очистки, используя метод-BD, этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230a**) (430 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 433,0/435,0 (M+1); 455,0/457,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230b**)

Соединение **230b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230a**) (380 мг, 0,877 ммоль) в безводном диоксане (30 мл), используя BISPIN (445 мг, 1,754 ммоль), KOAc (258 мг, 2,63 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (107 мг, 0,132 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-L, этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230b**) (320 мг, выход 76%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 503,2 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230c**)

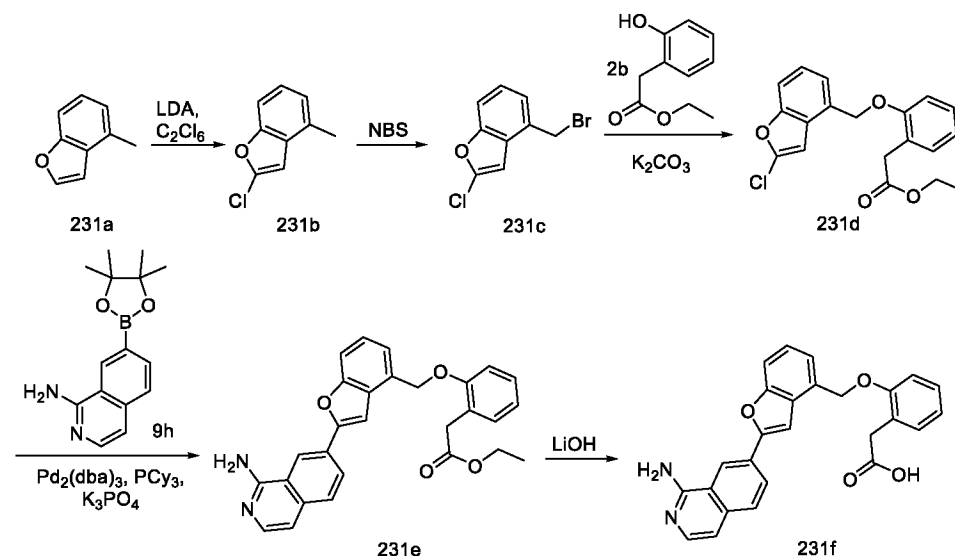
Соединение **230c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230b**) (0,3 г, 0,625 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (0,223 г, 0,999 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 0,625 мл, 2,498 ммоль), PCu₃ (0,053 г, 0,187 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,086 г, 0,094 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AM, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230c**) (245 мг, выход 79%) в виде прозрачного масла. МС (ИЭР+): 497,2 (M+1).

Стадия 4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**230d**)

Соединение **230d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)ацетата (**230c**) (240 мг, 0,483 ммоль) в ТГФ (3 мл), ACN (1,5 мл), используя 1N раствор LiOH·H₂O (1,45 мл, 1,45 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, гидрохлоридной соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**230d**) (116 мг, выход 51,2%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,29 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,00 (с, 1H), 8,43 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 7,0

Гц, 1H), 7,12 – 7,04 (м, 2H), 6,75 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 2,32 (с, 3H). МС (ИЭР+): 469,1 (M+1); (ИЭР-): 467,1 (M-1).

Схема 231



5 Получение 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**231f**)

Стадия-1: Получение 2-хлор-4-метилбензофурана (**231b**)

К раствору 4-метилбензофурана (**231a**) (620 мг, 4,69 ммоль; номер CAS 5670-23-5) в ТГФ (12 мл), охлажденному до -78 °С в атмосфере N_2 по каплям добавляли диизопропиламид лития (LDA) (1,5 М в гексанах, 4,69 мл, 7,04 ммоль) и перемешивали при -78 °С в течение 1,5 ч. Раствор перхлорэтана (1666 мг, 7,04 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляли при -78 °С, а смесь оставляли нагреваться до КТ в течение ночи. Растворитель выпаривали, а остаток гасили 2 М HCl и экстрагировали эфиром. Органические слои объединяли промывали солевым раствором, сушили фильтровали и концентрировали под вакуумом.

15 Полученный остаток очищали, используя метод-ВЕ, с получением 2-хлор-4-метилбензофурана (**231b**) в виде бесцветного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,40 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,29 – 7,25 (м, 1H), 7,23 – 7,20 (м, 1H), 7,12 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 2,45 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 4-(бромметил)-2-хлорбензофурана (**231c**)

К раствору 2-хлор-4-метилбензофурана (**231b**) (780 мг, 4,68 ммоль) в CCl_4 (10 мл) добавляли NBS (917 мг, 5,15 ммоль) и бензоилпероксид (170 мг, 0,702 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрацией и промывали CCl_4 . Растворитель удаляли в вакууме с получением 4-(бромметил)-2-хлорбензофурана (**231c**) (1,14 г, выход 99%) в виде желтого масла, которое использовали в таком виде на следующей стадии без дальнейшей очистки; МС (ИЭР+):

25 245,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**231d**)

Соединение **231d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из 4-(бромметил)-2-хлорбензофурана (**231c**) (1,1 г, 4,48 ммоль) в ацетоне (12 мл), используя K_2CO_3 (1,858 г, 13,44 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,888 г, 4,93 ммоль) и нагревая при 45 °С в течение 2 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-ВФ, этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетат (**231d**) (188 мг, 12,17% выход) в виде оранжевого масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,62 - 7,55 (м, 1H), 7,39 - 7,34 (м, 2H), 7,28 - 7,20 (м, 2H), 7,16 - 7,09 (м, 2H), 6,93 (тд, $J = 7,4, 1,2$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,97 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 1,06 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

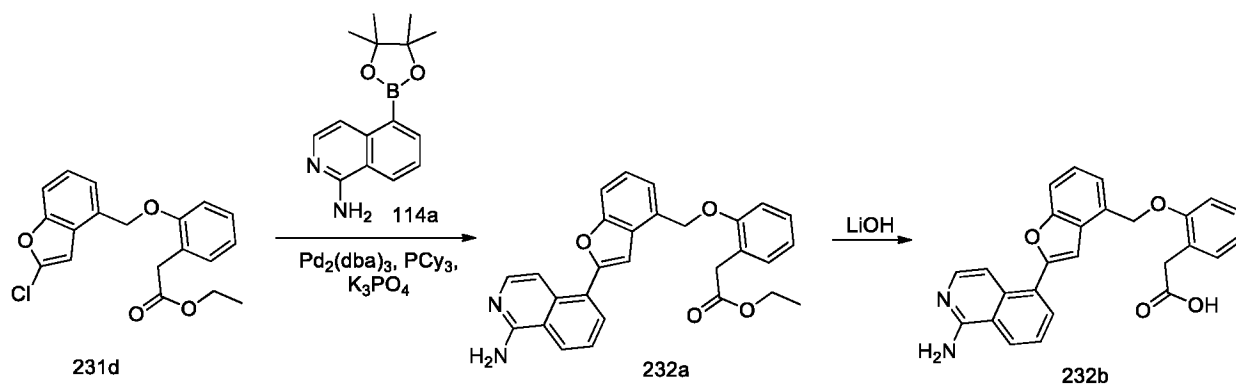
10 Стадия-4: Получение этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**231e**)

Соединение **231e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**231d**) (180 мг, 0,522 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (9 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (212 мг, 0,783 ммоль), K_3PO_4 (4M водный раствор, 0,522 мл, 2,088 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (96 мг, 0,104 ммоль) и PCu_3 (58,6 мг, 0,209 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-ВГ, этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**231e**) (110 мг, выход 46,6%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 453,2 (M+1).

20 Стадия-5: Получение 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**231f**)

Соединение **231f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**231e**) (108 мг, 0,239 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (50 мг, 1,192 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-7-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**231f**) (65 мг, выход 64,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,14 (с, 1H), 8,47 (дд, $J = 8,5, 1,5$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,70 - 7,59 (м, 1H), 7,50 - 7,36 (м, 2H), 7,34 - 7,21 (м, 3H), 7,16 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,94 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,61 (с, 2H); 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,06 (с, 1H), 8,44 (дд, $J = 8,5, 1,7$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,71 - 7,57 (м, 2H), 7,41 (к, $J = 4,0, 3,4$ Гц, 2H), 7,23 (дд, $J = 8,5, 6,5$ Гц, 3H), 7,14 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,59 (с, 2H); МС (ИЭР+): 425,2 (M+1); (ИЭР-): 423,1 (M-1).

35 Схема 232



Получение 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**232b**)

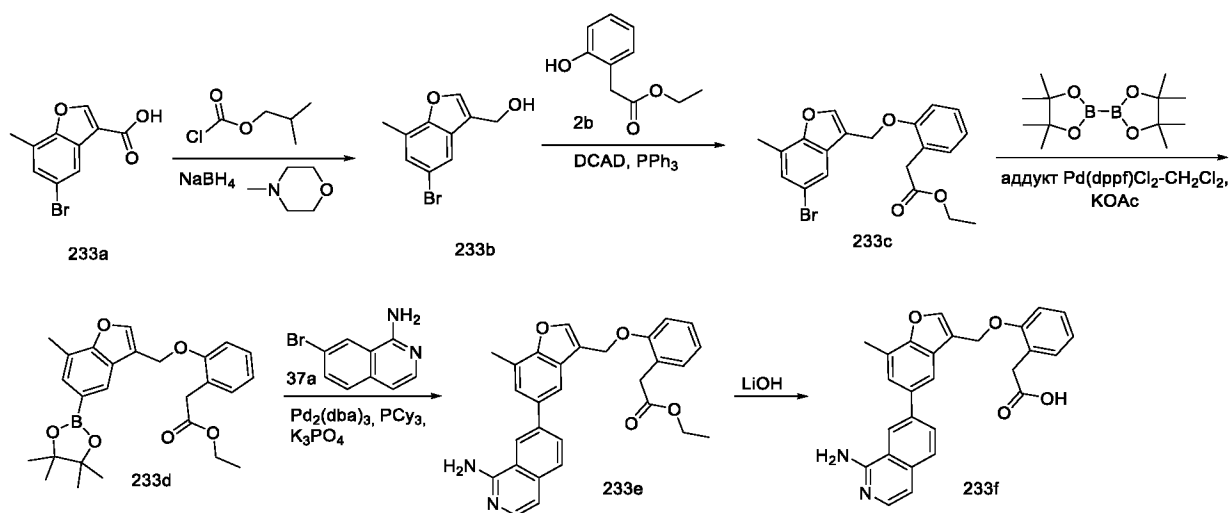
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**232a**)

Соединение **232a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**231d**) (190 мг, 0,551 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (9 мл, 2:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (223 мг, 0,827 ммоль), K_3PO_4 (4М водный раствор, 0,551 мл, 2,204 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (101 мг, 0,110 ммоль) и PCy_3 (61,8 мг, 0,220 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BG, этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**232a**) (156 мг, выход 62,6%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 453,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**232b**)

Соединение **232b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**232a**) (156 мг, 0,345 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (70 мг, 1,668 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, 2-(2-((2-(1-аминоизохинолин-5-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**232b**) (69 мг, выход 47,2%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,62 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,20 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,36 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,73 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,38 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,91 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,67 (дд, *J* = 7,6, 4,6 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,49 – 7,38 (м, 2H), 7,29 – 7,13 (м, 3H), 6,92 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,60 (с, 2H); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,88 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (п, *J* = 7,0 Гц, 3H), 7,52 (д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 7,40 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,28 – 7,10 (м, 3H), 6,91 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,57 (с, 2H); МС (ИЭР+): 425,2 (M+1); (ИЭР-): 423,1 (M-1).

Схема 233



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**233f**)

Стадия-1: Получение (5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метанола (**233b**)

- 5 Соединение **233b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-1 схемы-12, из 5-бром-7-метилбензофуран-3-карбоновой кислоты (**233a**) (750 мг, 2,94 ммоль; номер CAS: 1492450-22-2) в ТГФ (20 мл), используя N-метилморфолин (0,388 мл, 3,53 ммоль), изобутилхлорформат (0,463 мл, 3,53 ммоль), раствор NaBH₄ (334 мг, 8,82 ммоль) в воде (2,0 мл). Это дало после обработки и очистки, используя метод-ВН, (5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метанол (**233b**) (602 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,91 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 5,19 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,59 (дд, *J* = 5,6, 1,1 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H).
- 10

Стадия-2: Получение этил-7-(2-((5-бром-2-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233c**)

- 15 Соединение **233c** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метанола (**233b**) (286 мг, 1,186 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (342 мг, 1,305 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (235 мг, 1,305 ммоль) и раствор DCAD (479 мг, 1,305 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-V, этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233c**) (242 мг, выход 51%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (с, 1H), 7,67 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J* = 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,29 (ддд, *J* = 9,0, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (тд, *J* = 8,1, 1,4 Гц, 2H), 6,93 (тд, *J* = 7,4, 1,2 Гц, 1H), 5,23 (д, *J* = 0,9 Гц, 2H), 3,95 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,00 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).
- 20

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233d**)

Соединение **233d** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233c**) (350 мг, 0,868 ммоль) в безводном диоксане (30 мл), используя VISPIN (441 мг, 1,736 ммоль) KOAc (256 мг, 2,60 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (106 мг, 0,130 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-В, этил-2-(2-((7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233d**) (330 мг, 0,733 ммоль, выход 84%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 473,2 (M+Na).

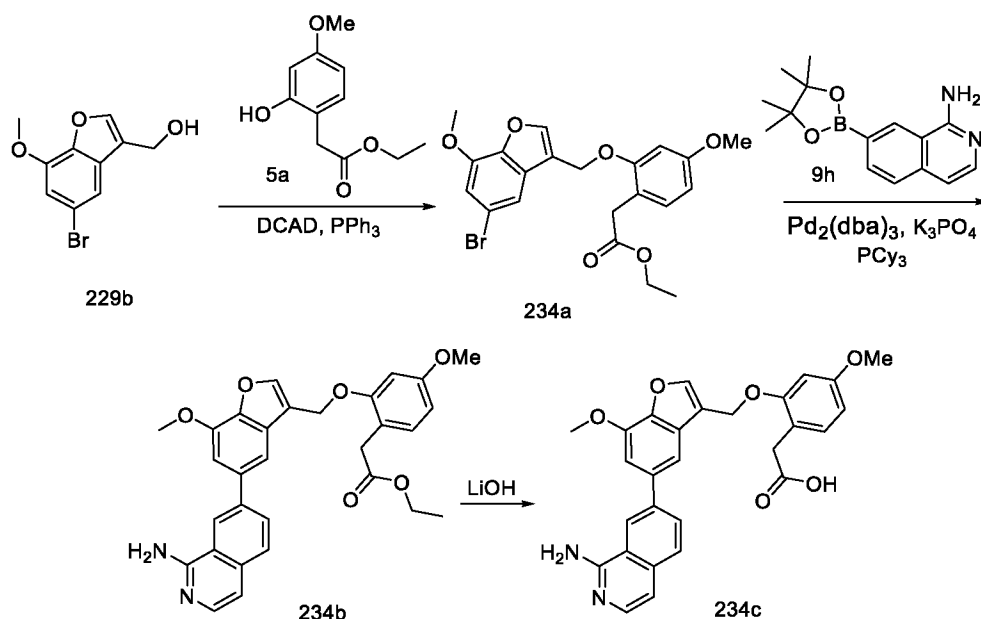
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233e**)

Соединение **233e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233d**) (0,285 г, 0,633 ммоль) в диоксане (20 мл), используя 7-бромизохинолин-1-амин (**37a**) (0,226 г, 1,013 ммоль), K₃PO₄ (4М водный раствор, 0,633 мл, 2,53 ммоль), PCu₃ (0,053 г, 0,190 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,087 г, 0,095 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AM, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233e**) (225 мг, выход 76%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 467,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**233f**)

Соединение **233f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**233e**) (220 мг, 0,472 ммоль) в ТГФ (3 мл), АСН (1,5 мл), используя 1N раствор LiOH.H₂O (1,415 мл, 1,415 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метилбензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**233f**) (65 мг, выход 31,4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,94 (с, 1H), 8,39 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,09 – 8,02 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,31 – 7,18 (м, 4H), 6,93 (тд, *J* = 7,2, 1,3 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,60 (с, 3H). МС (ИЭР+): 439,2 (M+1); (ИЭР-): 437,1 (M-1).

Схема 234



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**234c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234a**)

Соединение **234a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**229b**) (350 мг, 1,361 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (411 мг, 1,566 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (315 мг, 1,498 ммоль) и раствор DCAD (575 мг, 1,566 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BD, этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234a**) (310 мг, выход 50,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,42 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,77 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,50 (дд, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,00 – 3,89 (м, 5H), 3,77 (с, 3H), 3,47 (с, 2H), 1,01 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 471,0/473,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234b**)

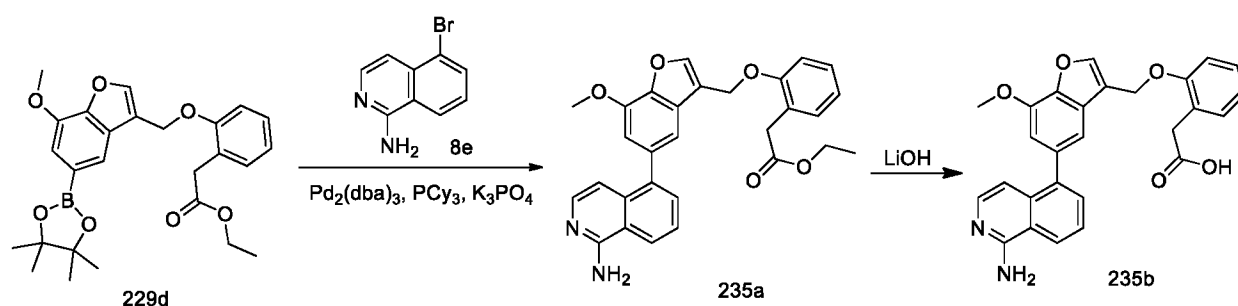
Соединение **234b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234a**) (150 мг, 0,334 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (135 мг, 0,501 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 0,334 мл, 1,335 ммоль), PCy₃ (28,1 мг, 0,100 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (45,9 мг, 0,050 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-E, этил-2-(2-((5-(1-

аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234b**) (101 мг, выход 59,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 513,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**234c**)

5 Соединение **234c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-4-метоксифенил)ацетата (**234b**) (95 мг, 0,185 ммоль) в ТГФ (1,2 мл), АСН (0,6 мл), используя 1N раствор LiОН.Н₂O (0,556 мл, 0,556 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-
10 ил)метокси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**234c**) (48 мг, выход 53,5%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,24 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,26 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,98 (с, 1H), 8,43 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,80 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,51
15 (дд, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,46 (с, 2H). МС (ИЭР+): 485,1 (M+1); (ИЭР-): 483,1 (M-1).

Схема 235



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-метоксибензофуран-3-
20 ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**235b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**235a**)

Соединение **235a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229d**) (0,24 г, 0,515 ммоль) в диоксане (18 мл), используя 5-
25 бромизохинолин-1-амин (**8e**) (0,172 г, 0,772 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 0,515 мл, 2,059 ммоль), PCy₃ (0,043 г, 0,154 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,071 г, 0,077 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AM, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**235a**) (0,213 г, выход 86%) в виде
30 прозрачного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,23 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,77

(д, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,68 – 7,57 (м, 1H), 7,54 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 2H), 7,01 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,91 – 6,82 (м, 3H), 5,26 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,67 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 0,83 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР+): 483,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**235b**)

Соединение **235b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из

этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**235a**) (190 мг, 0,394 ммоль) в ТГФ (2,4 мл), АСН (1,2 мл),

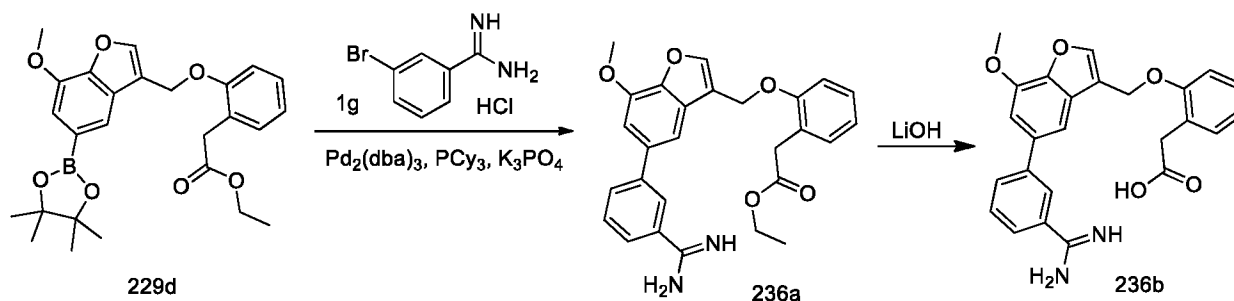
используя 1N раствор LiOH·H₂O (1,181 мл, 1,181 ммоль), с получением после обработки и

очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**235b**) (105 мг, выход 58,7%) в

виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,32 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D₂O обменивающийся),

8,64 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (дд, $J=7,3, 1,1$ Гц, 1H), 7,90 – 7,81 (м, 1H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,29 – 7,13 (м, 3H), 7,07 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,95 – 6,86 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 455,1 (M+1); (ИЭР-): 453,1 (M-1).

Схема 236



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**236b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**236a**)

Соединение **236a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229d**) (240 мг, 0,515 ммоль) в диоксане (18 мл), используя 3-

бромбензимидама гидрохлорид (**1g**) (182 мг, 0,772 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 0,515 мл, 2,059 ммоль), PCy₃ (43,3 мг, 0,154 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (70,7 мг, 0,077 ммоль), с

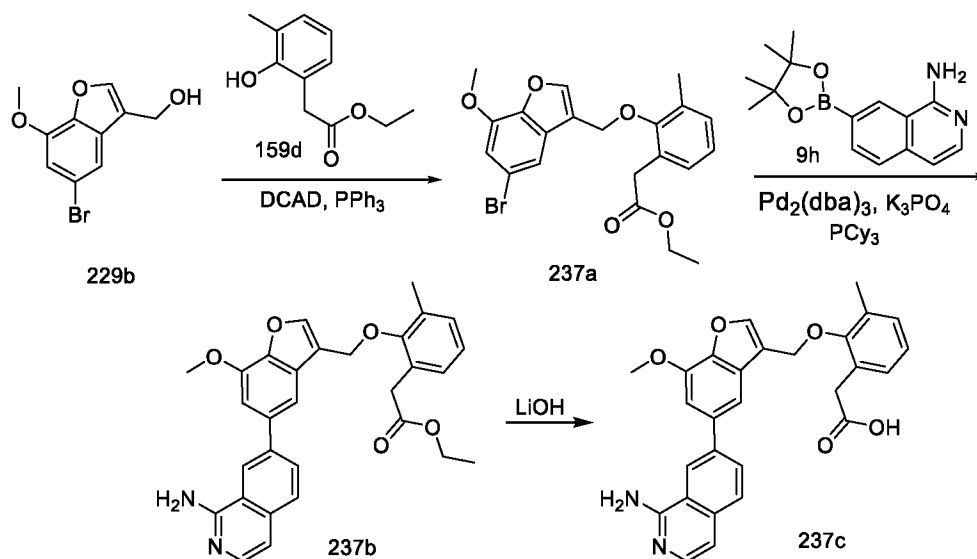
получением после обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**236a**) (71 мг,

выход 30,1%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,17 – 8,07 (м, 2H), 7,99 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,29 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J = 9,2, 3,5$ Гц, 2H), 6,93 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,75 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 0,88 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 459,1 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**236b**)

Соединение **236b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**236a**) (70 мг, 0,153 ммоль) в ТГФ (1 мл), АСН (0,5 мл), используя 1N раствор LiOH·H₂O (0,458 мл, 0,458 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**236b**) (42 мг, выход 63,9%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,52 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,26 - 8,16 (м, 1H), 8,16 – 8,03 (м, 2H), 7,84 – 7,63 (м, 3H), 7,40 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,31 – 7,17 (м, 3H), 6,93 (тд, $J = 7,3, 1,2$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,54 (с, 2H); МС (ИЭР+): 431,2 (M+1); (ИЭР-): 429,1 (M-1).

Схема 237



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**237c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237a**)

Соединение **237a** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**229b**) (0,5 г, 1,945 ммоль) в ДХМ (15 мл), используя PPh_3 (0,587 г, 2,237 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-3-метилфенил)ацетат (**159d**) (0,416 г, 2,139 ммоль) и раствор DCAD (0,821 г, 2,237 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BD, этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237a**) (430 мг, выход 51,0%) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,20 – 6,99 (м, 4H), 4,95 (с, 2H), 4,05 – 3,94 (м, 5H), 3,65 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,10 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР+): 433,0 (M+1).

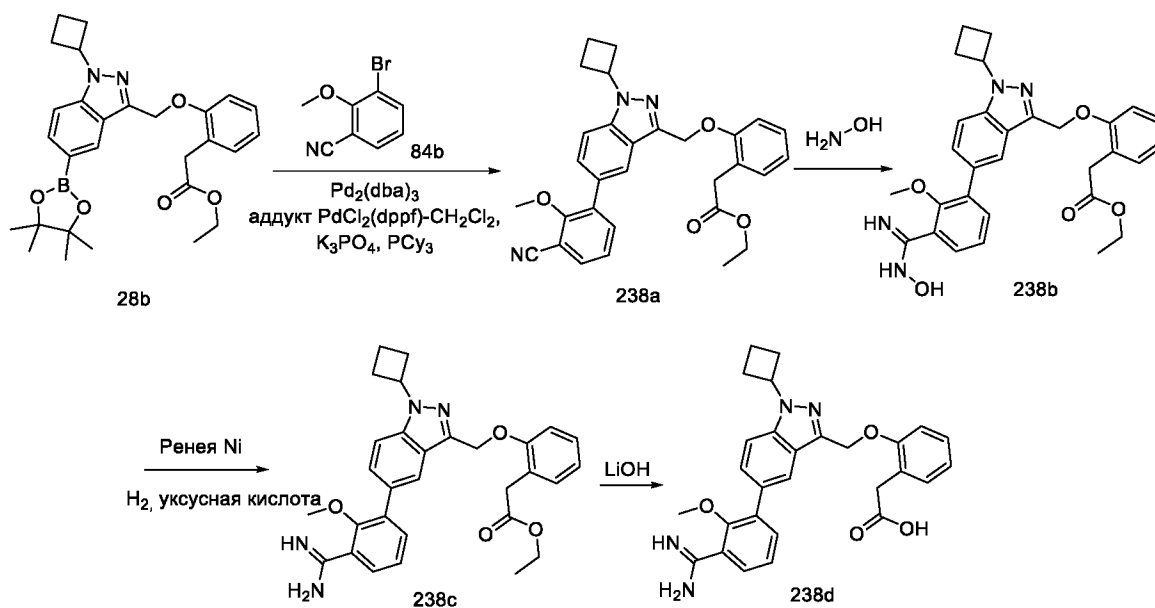
10 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237b**)

Соединение **237b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237a**) (150 мг, 0,346 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (140 мг, 0,519 ммоль), фосфат калия (0,346 мл, 1,385 ммоль), PCu_3 (29,1 мг, 0,104 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47,6 мг, 0,052 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-E, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237b**) (105 мг, выход 61,1%) в виде прозрачного масла. МС (ИЭР+): 497,2 (M+1).

20 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**237c**)

Соединение **237c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)ацетата (**237b**) (100 мг, 0,201 ммоль) в ТГФ (1,2 мл), ACN (0,6 мл), используя 1N раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,604 мл, 0,604 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метилфенил)уксусной кислоты (**237c**) (53 мг, выход 56,2%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,30 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,92 (с, 1H), 8,38 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,08 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,03 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 2,32 (с, 3H). МС (ИЭР+): 469,1 (M+1); (ИЭР-): 467,1 (M-1).

Схема 238



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**238d**)

5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238a**)

Соединение **238a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**28b**) (350 мг, 0,714 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бром-2-метоксибензонитрил (**84b**) (227 мг, 1,071 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,427 мл, 2,85 ммоль), PCy_3 (40,0 мг, 0,143 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (58,3 мг, 0,071 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (65,4 мг, 0,071 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238a**) (300 мг, выход 85%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,93 - 7,89 (м, 1H), 7,83 - 7,73 (м, 3H), 7,59 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,25 (м, 2H), 7,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 - 6,83 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,40 - 5,23 (м, 1H), 3,70 - 3,63 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 2,76 - 2,58 (м, 2H), 2,49 (с, 2H), 1,97 - 1,82 (м, 2H), 0,81 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 496,20 (M+1); 518,20 (M+Na).

20 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-метоксифенил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238b**)

Соединение **238b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238a**) (300 мг, 0,605 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,400 мл, 6,05 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-метоксифенил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238b**) (300 мг, выход 85%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,93 - 7,89 (м, 1H), 7,83 - 7,73 (м, 3H), 7,59 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 - 7,25 (м, 2H), 7,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 - 6,83 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,40 - 5,23 (м, 1H), 3,70 - 3,63 (м, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 2,76 - 2,58 (м, 2H), 2,49 (с, 2H), 1,97 - 1,82 (м, 2H), 0,81 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 496,20 (M+1); 518,20 (M+Na).

1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238b**) (220 мг, выход 68,8%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 529,20 (M+1);

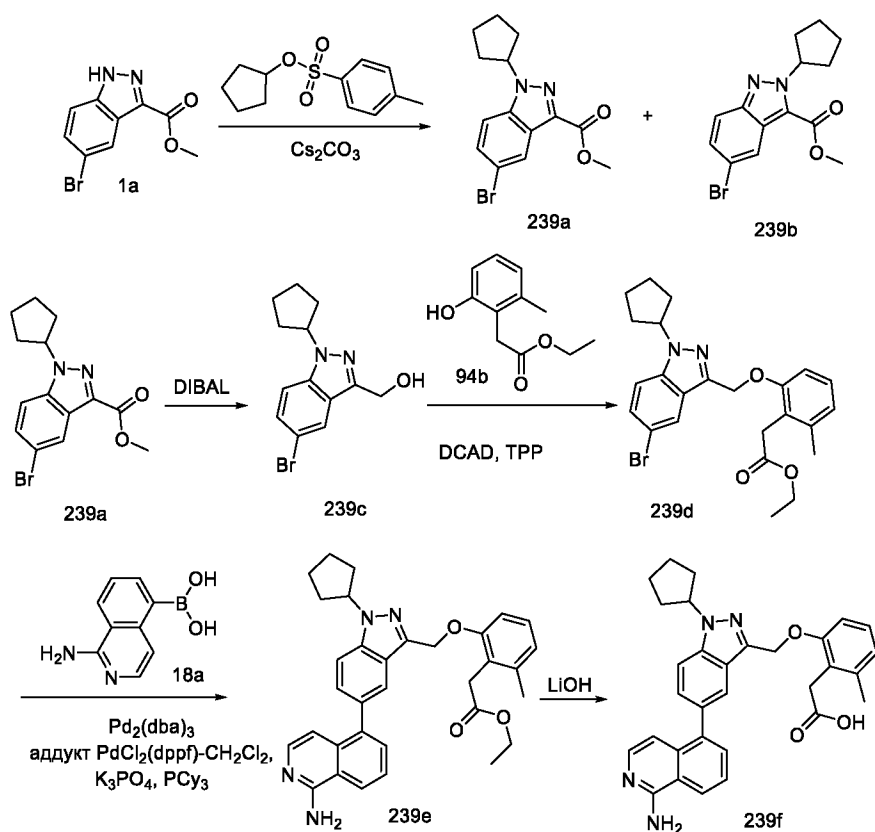
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238c**)

5 Соединение **238c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-метоксифенил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238b**) (220 мг, 0,416 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,024 мл, 0,416 ммоль), никель Ренея (0,416 ммоль) и водород (1 атм.), с получением после обработки и очистки, используя метод-АI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238c**) (180 мг, выход 84%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 513,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**238d**)

Соединение **238d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**238c**) (180 мг, 0,351 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (88 мг, 2,107 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-циклобутил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**238d**) (105 мг, выход 61,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,41 (с, 4H, D₂O обменивающийся), 8,00 – 7,93 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,72 – 7,59 (м, 2H), 7,53 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 6,97 – 6,83 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,41 – 5,26 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,77 – 2,55 (м, 2H), 2,50 – 2,43 (м, 2H), 1,98 – 1,79 (м, 2H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); (ИЭР-): 483,10 (M-1).

Схема 239



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**239f**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-карбоксилата (**239a**) и метил-5-бром-2-циклопентил-2H-индазол-3-карбоксилата (**239b**)

Соединения **239a** и **239b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (2,502 г, 9,81 ммоль) в ДМФА (40 мл), используя Cs_2CO_3 (6,39 г, 19,62 ммоль) и циклопентил-4-метилбензолсульфонат (3,3 г, 13,73 ммоль; номер CAS 3558-06-3), с получением после обработки и очистки, используя метод-АО, метил-5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-карбоксилат (**239a**) (1,85 г, выход 58,4%) в виде желтого масла; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,23 - 8,16 (м, 1H), 7,92 - 7,84 (м, 1H), 7,62 (дд, $J = 9,0, 1,9$ Гц, 1H), 5,40 - 5,21 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,25 - 2,11 (м, 2H), 2,07 - 1,98 (м, 2H), 1,93 - 1,81 (м, 2H), 1,78 - 1,61 (м, 2H); МС (ИЭР+): 323,00 и 325,00 ($M+1$); 345,00 и 347,00 ($M+\text{Na}$) и метил-5-бром-2-циклопентил-2H-индазол-3-карбоксилата (**239b**) (0,62 г, 1,918 ммоль, выход 19,56%) в виде желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,16 - 8,10 (м, 1H), 7,82 - 7,74 (м, 1H), 7,51 - 7,42 (м, 1H), 6,02 - 5,89 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,23 - 2,16 (м, 2H), 2,13 - 2,05 (м, 2H), 1,91 - 1,87 (м, 2H), 1,73 - 1,68 (м, 2H); МС (ИЭР+): 323,00 и 325,00 ($M+1$).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метанола (**239c**)

Соединение **239c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из метил-5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-карбоксилата (**239a**) (1,85 г, 5,72 ммоль) в

ДХМ (100 мл), используя DIBAL (1М раствор в ДХМ, 14,31 мл, 14,31 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, (5-бром-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метанола (**239c**) (1,23 г, выход 72,8%) в виде светло-желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,08 - 7,99 (м, 1H), 7,68 - 7,61 (м, 1H), 7,47 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,16 - 5,03 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 2,16 - 2,03 (м, 2H), 2,03 - 1,90 (м, 2H), 1,90 - 1,76 (м, 2H), 1,76 - 1,57 (м, 2H); МС (ИЭР+): 295,00 и 297,05 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**239d**)

Соединение **239d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метанола (**239c**) (1 г, 3,39 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (0,691 г, 3,56 ммоль), PPh₃ (1,066 г, 4,07 ммоль) и раствор DCAD (1,493 г, 4,07 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**239d**) (0,7 г, 1,485 ммоль, выход 43,8%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,96 - 7,88 (м, 1H), 7,76 - 7,68 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,19 - 7,04 (м, 2H), 6,82 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,24 - 5,06 (м, 1H), 3,96 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,16 - 2,06 (м, 2H), 2,06 - 1,93 (м, 2H), 1,93 - 1,79 (м, 2H), 1,76 - 1,63 (м, 2H), 0,99 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 471,10 и 473,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**239e**)

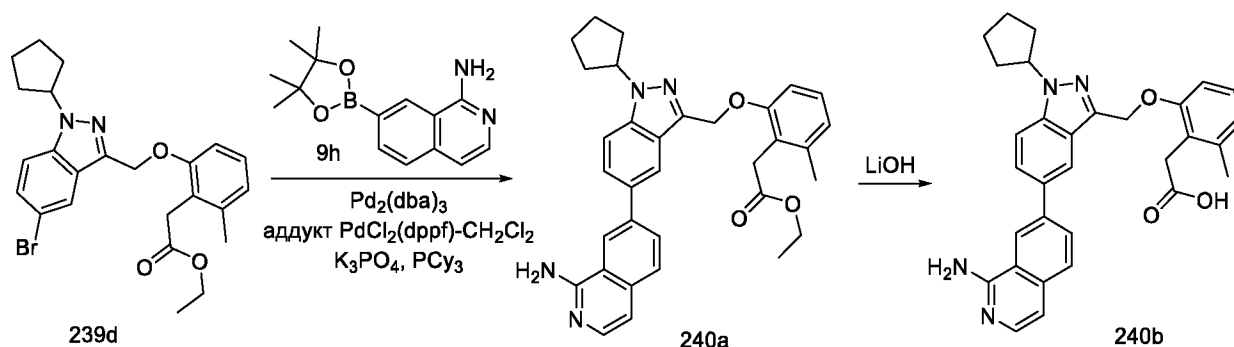
Соединение **239e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**239d**) (350 мг, 0,742 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (209 мг, 1,114 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,485 мл, 2,97 ммоль), PCu₃ (41,6 мг, 0,148 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (60,6 мг, 0,074 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (68,0 мг, 0,074 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**239e**) (200 мг, выход 50,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 535,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**239f**)

Соединение **239f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**239e**) (200 мг, 0,374 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя

раствор LiOH·H₂O (94 мг, 2,244 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**239f**) (85 мг, выход 44,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,53 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,29 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98 – 7,77 (м, 4H), 7,64 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,46 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,17 – 7,06 (м, 2H), 6,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,83 – 6,71 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,25 (м, J = 7,1 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,24 – 2,11 (м, 5H), 2,11 – 1,98 (м, 2H), 1,98 – 1,82 (м, 2H), 1,82 – 1,63 (м, 2H); МС (ИЭР+): 507,25 (M+1); (ИЭР-): 505,10 (M-1).

10 Схема 240



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**240b**)

15 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**240a**)

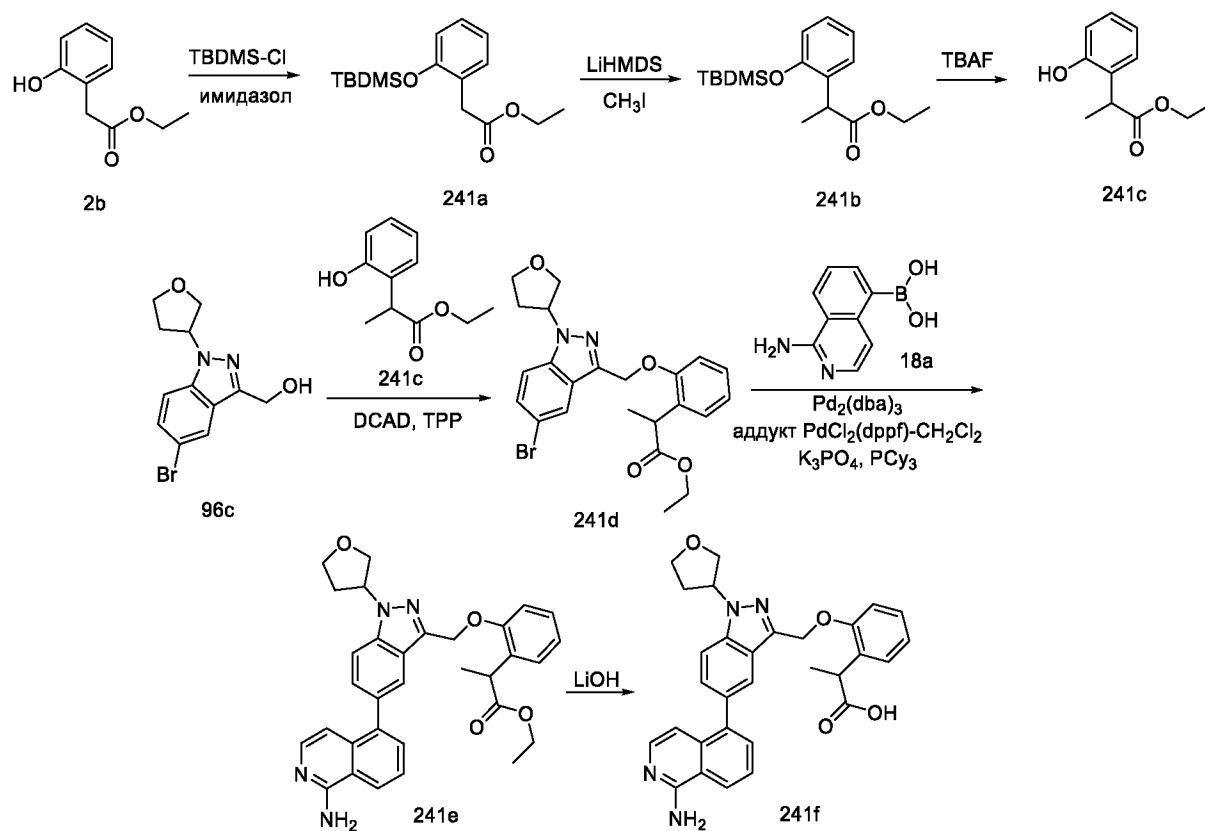
Соединение **240a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**239d**) (350 мг, 0,742 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (301 мг, 1,114 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,485 мл, 2,97 ммоль), PCy₃ (41,6 мг, 0,148 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (60,6 мг, 0,074 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (68,0 мг, 0,074 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**240a**) (250 мг, выход 63,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 535,25 (M+1).

25 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**240b**)

Соединение **240b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-6 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**240a**) (250 мг, 0,468 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя

раствор LiOH·H₂O (118 мг, 2,81 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**240b**) (115 мг, выход 48,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,28 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,98 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,37 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,07 – 7,96 (м, 2H), 7,89 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 6,87 – 6,74 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,30 – 5,16 (м, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,25 – 2,11 (м, 5H), 2,11 – 1,97 (м, 2H), 1,97 – 1,83 (м, 2H), 1,81 – 1,64 (м, 2H); МС (ИЭР+): 507,20 (M+1); (ИЭР-): 505,20 (M-1).

10 Схема 241



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**241f**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(*tert*-бутилдиметилсилилокси)фенил)ацетата (**241a**)

15 К раствору этил-2-(2-гидроксифенил)ацетата (**2b**) (3 г, 16,65 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли имидазол (2,267 г, 33,3 ммоль) и TBDMSCl (3,76 г, 24,97 ммоль) при 0 °С, а смесь перемешивали при КТ в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток растворяли в EtOAc. Органический слой промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный

20 остаток очищали, используя метод-BBc получением этил-2-(2-(*tert*-бутилдиметилсилилокси)фенил)ацетата (**241a**) (4 г, выход 82%) в виде прозрачного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,23 - 7,11 (м, 2H), 6,94 - 6,79 (м, 2H), 4,04 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,16 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,95 (с, 9H), 0,20 (с, 6H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)фенил)пропаноата (**241b**)

К раствору этил-2-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)фенил)ацетата (**241a**) (500 мг, 1,698 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78 °С добавляли LiHMDS (1N в ТГФ, 1,868 мл, 1,868 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали раствором иодметаном (241 мг, 1,698 ммоль) в ТГФ (3 мл), перемешивали при -78 °С в течение 1 ч и нагревали до 0 °С в течение периода 1 ч. Реакционную смесь гасили 1N HCl, концентрировали в вакууме для удаления ТГФ и экстрагировали EtOAc (3x), объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-J с получением этил-2-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)фенил)пропаноатом (**241b**) (150 мг, выход 28,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 309,20 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-гидроксифенил)пропаноата (**241c**)

К раствору этил-2-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)фенил)пропаноата (**241b**) (150 мг, 0,486 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °С добавляли фторид N,N-дибутил-N-пропилбутан-1-аминия (ТВАФ, 0,608 мл, 0,608 ммоль), перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток переносили с EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-J, с получением этил-2-(2-гидроксифенил)пропаноата (**241c**) (80 мг, выход 85%) в виде белого масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,51 (с, 1H), 7,14 - 6,95 (м, 2H), 6,85 - 6,67 (м, 2H), 4,04 (дк, J = 7,1, 1,4 Гц, 2H), 3,91 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 1,31 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,12 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 195,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**241d**)

Соединение **241d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**96c**) (500 мг, 1,683 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)пропаноат (**241c**) (360 мг, 1,851 ммоль), PPh₃ (530 мг, 2,019 ммоль) и раствор DCAD (741 мг, 2,019 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-X, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**241d**) (580 мг, выход 72,8%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,00 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,23 (м, 2H), 7,20 - 7,14 (м, 1H), 7,00 - 6,89 (м, 1H), 5,60 - 5,45 (м, 1H), 5,43 - 5,37 (м, 2H), 4,16 - 3,99 (м, 2H), 3,99 - 3,79 (м, 5H), 2,48 - 2,37 (м, 1H), 2,37 - 2,21 (м, 1H), 1,29 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,95 (т, J =

7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 473,05 и 475,10 (M+1); 495,05 и 497,10 (M+Na); (ИЭР-): 471,00 и 473.(M-1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**241e**)

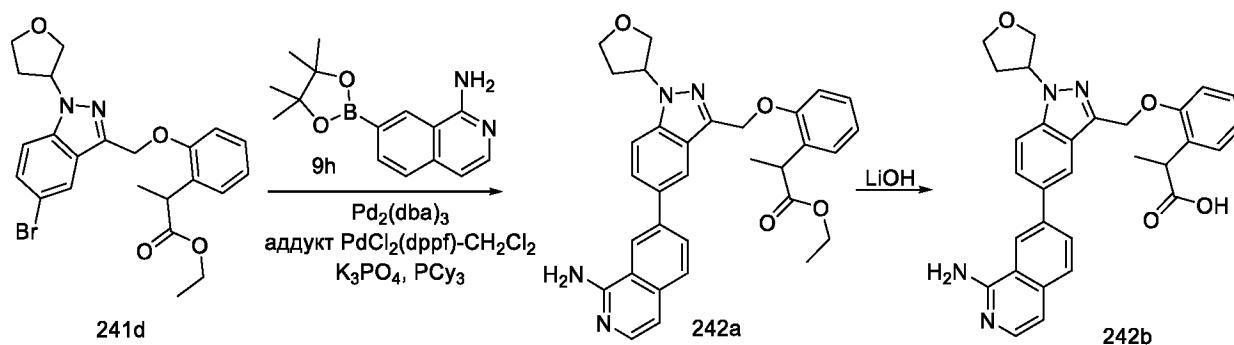
5 Соединение **241e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**241d**) (290 мг, 0,613 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (173 мг, 0,919 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,225 мл, 2,451 ммоль), PCy_3 (34,4 мг, 0,123 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (50,0 мг, 0,061 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (56,1 мг, 0,061 ммоль), с получением
10 после обработки и очистки, используя метод-АР, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**241e**) (180 мг, выход 54,8%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**241f**)

Соединение **241f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**241e**) (180 мг, 0,335 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (84 мг, 2,013 ммоль) в воде (2 мл), с получением после
20 обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**241f**) (80 мг, выход 46,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,46 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,24 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,65 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95 – 7,89 (м, 3H), 7,89 – 7,79 (м, 1H), 7,61 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,52 – 7,46 (м, 1H), 7,30 – 7,18 (м, 2H), 7,18 – 7,11 (м, 1H), 6,97 – 6,87 (м, 2H),
25 5,67 – 5,54 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,24 – 4,05 (м, 2H), 4,05 – 3,84 (м, 3H), 2,49 – 2,45 (м, 1H), 2,45 – 2,31 (м, 1H), 1,24 – 1,08 (м, 3H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-): 507,15 (M-1).

Схема

242



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**242b**)

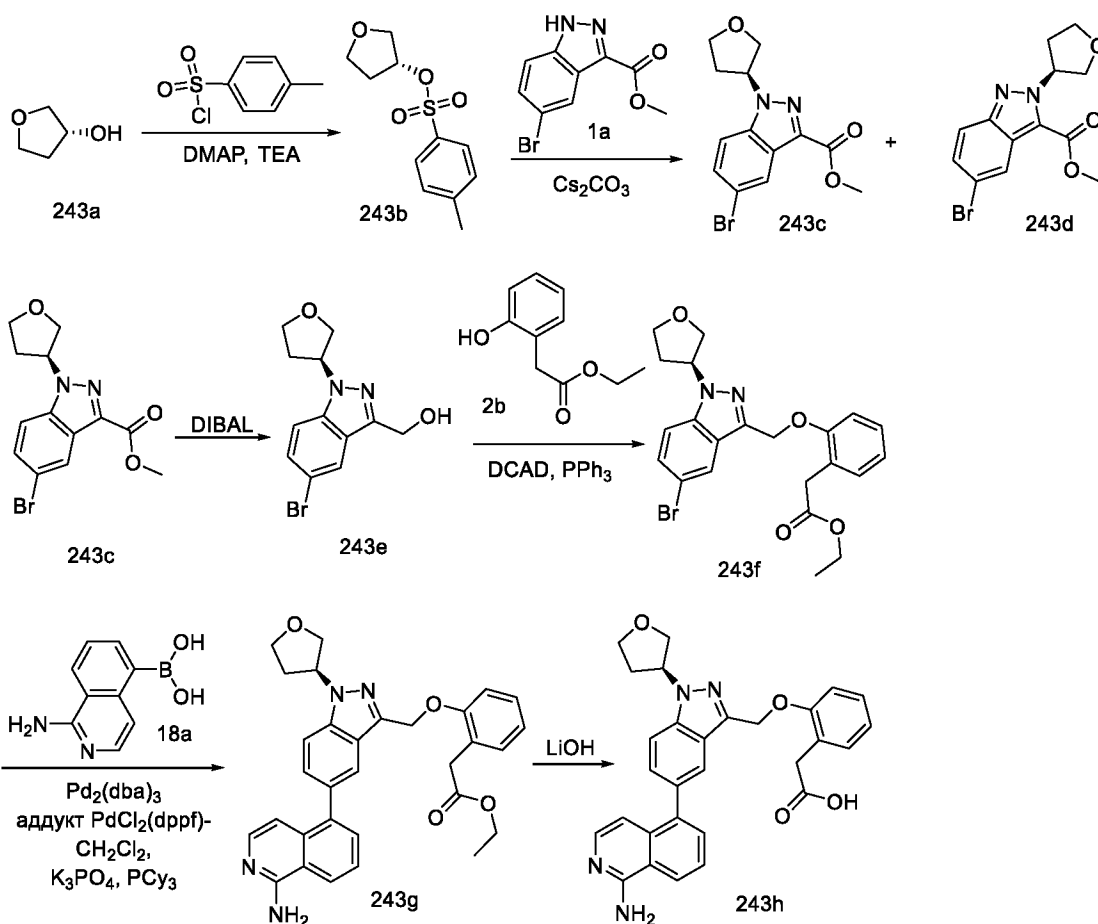
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**242a**)

5 Соединение **242a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**241d**) (290 мг, 0,613 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (248 мг, 0,919 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,225 мл, 2,451 ммоль), PCu_3 (34,4 мг, 0,123 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (50 мг, 0,061 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (56,1 мг, 0,061 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (56,1 мг, 0,061 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Т, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**242a**) (180 мг, выход 54,8%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

15 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**242b**)

Соединение **242b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропаноата (**242a**) (180 мг, 0,335 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (84 мг, 2,013 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)пропановой кислоты (**242b**) (75 мг, выход 44,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,40 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,99 (д, 1H), 8,46 – 8,31 (м, 2H), 8,10 – 7,99 (м, 2H), 7,99 – 7,88 (м, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,13 (м, 1H), 7,00 – 6,88 (м, 1H), 5,65 – 5,54 (м, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,23 – 4,06 (м, 2H), 4,06 – 3,84 (м, 3H), 2,49 – 2,43 (м, 1H), 2,42 – 2,29 (м, 1H), 1,22 (дд, J = 7,2, 1,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 509,25 (M+1); МС (ИЭР-): 507,20 (M-1).

Схема 243



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенилуксусной кислоты (**243h**)

Стадия-1: Получение (R)-тетрагидрофуран-3-ил 4-метилбензолсульфоната (**243b**)

- 5 Соединение **243b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-86, из (R)-тетрагидрофуран-3-ола (**243a**) (8 г, 91 ммоль; номер CAS 86087-24-3) в безводном ДХМ (200 мл), используя DMAP (0,555 г, 4,54 ммоль), TEA (18,98 мл, 136 ммоль) и *n*-толуолсульфонилхлорид (34,6 г, 182 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АJ, с получением после обработки и очистки, используя метод-АО, (R)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфоната (**243b**) (16,5 г, выход 75,0%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,90 - 7,72 (м, 2H), 7,55 - 7,41 (м, 2H), 5,18 - 5,03 (м, 1H), 3,81 - 3,60 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,14 - 2,00 (м, 1H), 1,95 - 1,79 (м, 1H); МС (ИЭР+): 265,00 (M+Na).

- 15 Стадия-2: Получение (S)-метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**243c**) и (S)-метил-5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**243d**)

Соединения **243c** и **243d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (15,70 г, 61,5 ммоль) в ДМФА (100 мл), используя Cs₂CO₃ (40,1 г, 123 ммоль) и (R)-тетрагидрофуран-3-ил-4-

метилбензолсульфонат (**243b**) (16,4 г, 67,7 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АО, (S)-метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**243c**) (8,6 г, выход 43,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,74 - 5,44 (м, 1H), 4,17 - 4,00 (м, 2H), 4,00 - 3,94 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,92 - 3,81 (м, 1H), 2,49 - 2,26 (м, 2H); МС (ИЭР+): 325,00 и 327,00 (M+1); 347,00 и 349,00 (M+Na) и (S)-метил-5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**243d**) (3,6 г, выход 17,99%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 325,00 и 327,00 (M+1); 347,00 и 349,00 (M+Na).

10 Стадия-3: Получение (S)-(5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**243e**)

Соединение **243e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из (S)-метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**243c**) (8 г, 24,60 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 61,5 мл, 61,5 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, (S)-(5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**243e**) (5,42 г, выход 74,1%) в виде светло-желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,07 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 9,0, 0,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,52 - 5,39 (м, 1H), 5,35 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,14 - 3,96 (м, 2H), 3,93 - 3,78 (м, 2H), 2,47 - 2,34 (м, 1H), 2,33 - 2,18 (м, 1H); МС (ИЭР+): 297,00 и 299,00 (M+1); 319,00 и 321,00 (M+Na).

20 Стадия-4: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243f**)

Соединение **243f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (S)-(5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**243e**) (1 г, 3,37 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,667 г, 3,70 ммоль), PPh₃ (1,059 г, 4,04 ммоль) и раствор DCAD (1,483 г, 4,04 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243f**) (1,2 г, выход 78%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,00 - 7,93 (м, 1H), 7,78 - 7,73 (м, 1H), 7,56 (дд, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,46 - 7,42 (м, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 1H), 7,22 - 7,18 (м, 1H), 6,98 - 6,88 (м, 1H), 5,56 - 5,44 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,14 - 4,05 (м, 2H), 3,96 - 3,82 (м, 4H), 3,53 (с, 2H), 2,47 - 2,21 (м, 2H), 0,94 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 459,10 и 461,10 (M+1); 481,00 и 483,00 (M+Na); (ИЭР-): 457,00 и 459,00 (M-1).

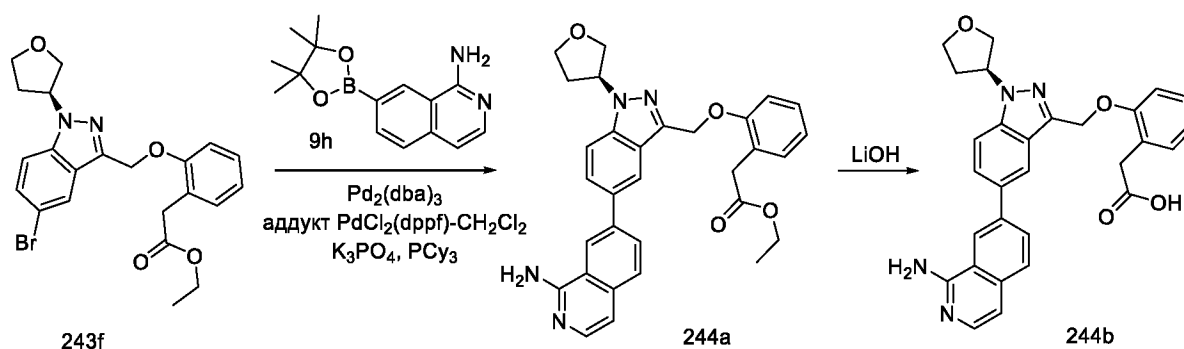
35 Стадия-5: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243g**)

Соединение **243g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243f**) (300 мг, 0,653 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (184 мг, 0,980 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,306 мл, 2,61 ммоль), PCu_3 (36,6 мг, 0,131 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (53,3 мг, 0,065 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (59,8 мг, 0,065 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243g**) (200 мг, выход 58,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,20 (M+1).

10 Стадия-6: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**243h**)

Соединение **243h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**243g**) (200 мг, 0,383 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (96 мг, 2,296 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**243h**) (40 мг, выход 21,13%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,30 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,62 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 – 7,81 (м, 4H), 7,62 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,14 (м, 1H), 6,98 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 – 6,85 (м, 1H), 5,68 – 5,52 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,21 – 4,07 (м, 2H), 4,03 – 3,87 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,48 – 2,23 (м, 2H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,10 (M-1); анализ рассчитывали для $C_{29}H_{26}N_4O_4 \cdot 1.05HCl \cdot 1.5H_2O$: С, 62,22; Н, 5,41; Cl, 6,65; N, 10,01; найдено: С, 62,14; Н, 5,13; Cl, 6,99; N, 9,78.

Схема 244



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**244b**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**244a**)

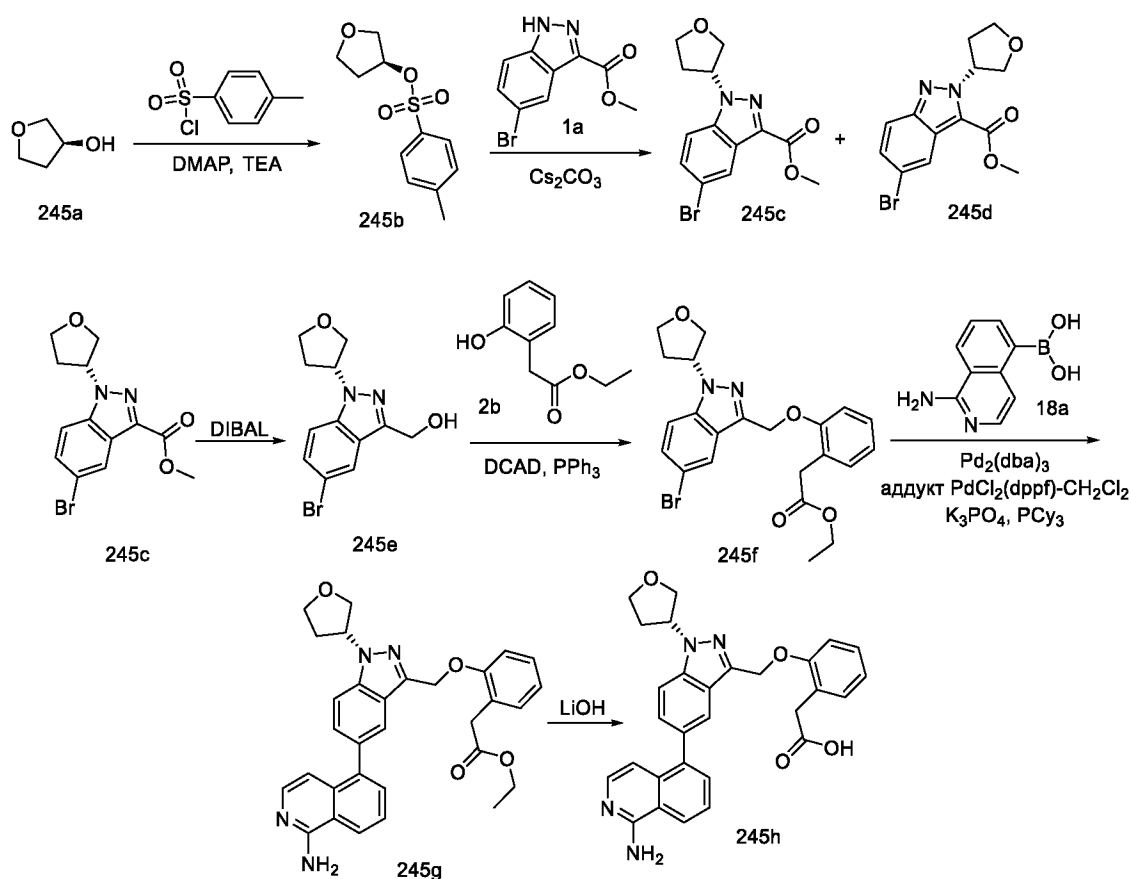
Соединение **244a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-

5 ил)метокси)фенил)ацетата (**243f**) (300 мг, 0,653 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (265 мг, 0,980 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,306 мл, 2,61 ммоль), PCu_3 (36,6 мг, 0,131 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (53,3 мг, 0,065 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (59,8 мг, 0,065 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, (S)-этил-2-(2-((5-(1-
10 аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**244a**) (200 мг, выход 58,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,30 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**244b**)

15 Соединение **244b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**244a**) (200 мг, 0,383 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (96 мг, 2,296 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-
20 (тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**244b**) (65 мг, выход 34,3%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,23 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,98 – 8,91 (м, 1H), 8,41 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,32 (д, 1H), 8,09 – 7,98 (м, 2H), 7,98 - 7,91 (м, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,16 (м, 1H),
25 6,98 – 6,87 (м, 1H), 5,65 – 5,52 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,22 – 4,06 (м, 2H), 4,02 – 3,84 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,48 – 2,23 (м, 2H).; МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,10 (M-1); анализ рассчитывали для $C_{29}H_{26}N_4O_4 \cdot 1.1HCl \cdot 1.25H_2O$: С, 62,52; Н, 5,36; Cl, 7,00; N, 10,06; найдено: С, 62,74; Н, 5,26; Cl, 7,15; N, 10,03.

Схема 245



Получение (R)-2-(2-((S)-1-(4-метилбензолсульфонил)-3-тетрагидрофуран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**245h**)

Стадия-1: Получение (S)-тетрагидрофуран-3-ил 4-метилбензолсульфоната (**245b**)

- 5 Соединение **245b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-86, из (S)-тетрагидрофуран-3-ола (**245a**) (8 г, 91 ммоль; номер CAS 86087-23-2) в безводном ДХМ (200 мл), используя DMAP (0,555 г, 4,54 ммоль), TEA (18,98 мл, 136 ммоль) и *n*-толуолсульфонилхлорид (34,6 г, 182 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AJ, (S)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (**245b**) (15,5 г, 64,0 ммоль, выход 70,5%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,88 - 7,76 (м, 2H), 7,56 - 7,41 (м, 2H), 5,20 - 5,04 (м, 1H), 3,80 - 3,61 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,16 - 2,00 (м, 1H), 1,94 - 1,79 (м, 1H); МС (ИЭР+): 265,00 (M+Na).

- 15 Стадия-2: Получение (R)-метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**245c**) и (R)-метил-5-бром-2-(тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**245d**)

- 20 Соединения **245c** и **245d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (14,74 г, 57,8 ммоль) в ДМФА (100 мл), используя Cs₂CO₃ (37,7 г, 116 ммоль) и (S)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (**245b**) (15,4 г, 63,6 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AO, (R)-метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-

карбоксилата (**245c**) (8 г, выход 42,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,63 (ддт, J = 8,1, 6,6, 3,9 Гц, 1H), 4,18 - 4,03 (м, 2H), 4,00 - 3,81 (м, 5H), 2,49 - 2,25 (м, 2H); МС (ИЭР+): 325,00 и 327,00 (M+1); 347,00 и 349,00 (M+Na) и (R)-метил-5-бром-2-

5 (тетрагидрофуран-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**245d**) (3 г, выход 15,97%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 325,00 и 327,00 (M+1); 347,00 и 349,00 (M+Na).

Стадия-3: Получение (R)-(5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**245e**)

Соединение **245e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из (R)-метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**245c**) (8 г, 24,60 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 61,5 мл, 61,5 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, (R)-(5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**245e**) (5,65 г, выход 77 %) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,07 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,51 - 5,39 (м, 1H), 5,36 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,12 - 3,97 (м, 2H), 3,92 - 3,80 (м, 2H), 2,48 - 2,34 (м, 1H), 2,34 - 2,17 (м, 1H); МС (ИЭР+): 297,00 и 299,00 (M+1); 319,00 и 321,00 (M+Na).

Стадия-4: Получение (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**245f**)

Соединение **245f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (R)-(5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**245e**) (1 г, 3,37 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,667 г, 3,70 ммоль), PPh₃ (1,059 г, 4,04 ммоль) и раствор DCAD (1,483 г, 4,04 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**245f**) (1,2 г, выход 78%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,99 - 7,93 (м, 1H), 7,79 - 7,72 (м, 1H), 7,56 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 7,45 - 7,39 (м, 1H), 7,29 - 7,25 (м, 1H), 7,23 - 7,17 (м, 1H), 6,97 - 6,88 (м, 1H), 5,60 - 5,42 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,07 - 3,98 (м, 2H), 3,96 - 3,83 (м, 4H), 3,53 (с, 2H), 2,47 - 2,23 (м, 2H), 0,94 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 459,10 и 461,10 (M+1); 481,00 и 483,10 (M+Na); (ИЭР-): 457,00 и 459,00 (M-1).

Стадия-5: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**245g**)

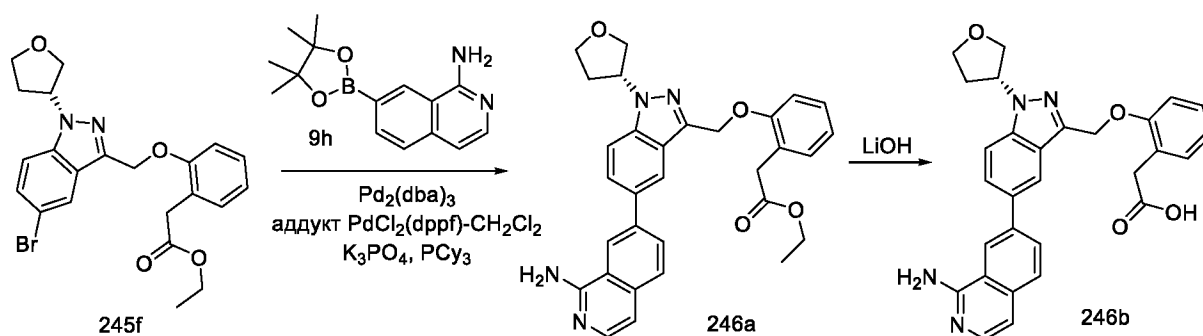
Соединение **245g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**245f**) (300 мг, 0,653 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1),

используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (184 мг, 0,980 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,306 мл, 2,61 ммоль), PCu_3 (36,6 мг, 0,131 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (53,3 мг, 0,065 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (59,8 мг, 0,065 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**245g**) (200 мг, выход 58,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,20 (M+1).

Стадия-6: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**245h**)

Соединение **245h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**245g**) (200 мг, 0,383 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (96 мг, 2,296 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**245h**) (45 мг, выход 23,78 %) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,16 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,60 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 – 7,80 (м, 4H), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,19 – 7,14 (м, 1H), 6,98 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (м, 1H), 5,67 – 5,52 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,21 – 4,06 (м, 2H), 4,06 – 3,86 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,48 – 2,30 (м, 2H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,10 (M-1).

Схема 246



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**246b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**246a**)

Соединение **246a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**245f**) (300 мг, 0,653 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (265 мг, 510

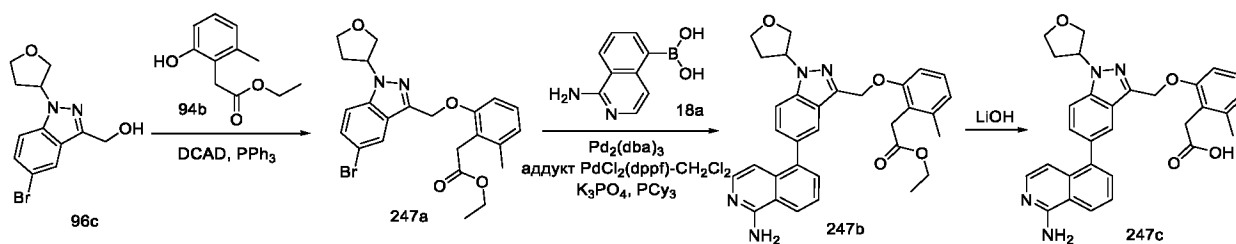
0,980 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,306 мл, 2,61 ммоль), PCu_3 (36,6 мг, 0,131 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (53,3 мг, 0,065 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (59,8 мг, 0,065 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-

5 ил)метокси)фенил)ацетата (**246a**) (200 мг, выход 58,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,30 (M+1); (ИЭР-): 521,15 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**246b**)

Соединение **246b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
 10 из (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**246a**) (200 мг, 0,383 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (96 мг, 2,296 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**246b**) (55 мг,
 15 выход 29,1%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,29 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,97 (д, 1H), 8,41 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,12 – 7,99 (м, 2H), 7,99 – 7,90 (м, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,33 – 7,16 (м, 4H), 6,98 – 6,86 (м, 1H), 5,68 – 5,54 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,22 – 4,05 (м, 2H), 4,05 – 3,84 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,49 – 2,25 (м, 2H);
 20 МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); МС (ИЭР-): 493,10 (M-1); анализ рассчитывали для $C_{29}H_{26}N_4O_4 \cdot 1.1HCl \cdot 1.25H_2O$: C, 62,52; H, 5,36; Cl, 7,00; N, 10,06; найдено: C, 62,64; H, 5,30; Cl, 7,27; N, 10,06.

Схема 247



25 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**247c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**247a**)

Соединение **247a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2,
 30 из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**96c**) (500 мг, 1,683

ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (343 мг, 1,767 ммоль) PPh_3 (530 мг, 2,019 ммоль) и раствор DCAD (741 мг, 2,019 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**247a**) (500 мг, 5 выход 62,8%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 473,10 и 475,10 (M+1); 495,05 и 497,05 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**247b**)

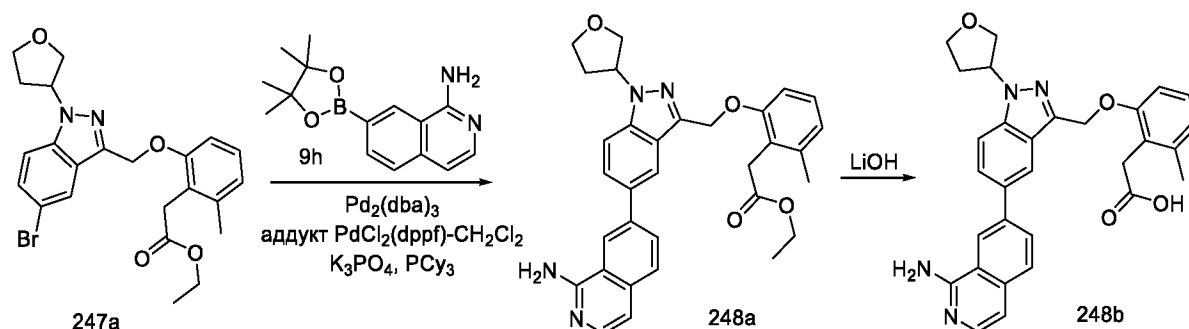
Соединение **247b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**247a**) (250 мг, 0,528 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (149 мг, 0,792 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,056 мл, 2,113 ммоль), PCu_3 (29,6 мг, 0,106 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (43,1 мг, 0,053 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (48,4 мг, 0,053 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**247b**) (120 мг, выход 42,3%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,29 (с, 1H), 7,95 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,48 - 7,42 (м, 2H), 7,40 - 7,31 (м, 4H), 7,21 - 7,04 (м, 2H), 6,82 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,58 - 5,42 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,14 - 4,01 (м, 2H), 4,01 - 3,82 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 2,47 - 2,38 (м, 1H), 2,38 - 2,22 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,00 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**247c**)

Соединение **247c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**247b**) (120 мг, 0,224 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (56,3 мг, 1,342 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**247c**) (65 мг, выход 57,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,34 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,63 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,97 - 7,89 (м, 2H), 7,89 - 7,80 (м, 2H), 7,63 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,17 - 7,05 (м, 2H), 6,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,83 - 6,75 (м, 1H), 5,67 - 5,51 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,23 - 4,06 (м, 2H), 4,06 - 3,84 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,49 - 2,29 (м, 2H), 2,17 (с, 3H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-): 507,15 (M-1); анализ

рассчитывали для $C_{30}H_{28}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$: С, 62,99; Н, 5,64; Cl, 6,20; N, 9,79; найдено: С, 62,88; Н, 5,52; Cl, 6,26; N, 9,77.

Схема 248



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**248b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**248a**)

Соединение **248a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,

10 из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**247a**) (250 мг, 0,528 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (214 мг, 0,792 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 1,056 мл, 2,113 ммоль), PCy_3 (29,6 мг, 0,106 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (43,5 мг, 0,053 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (48,4 мг, 0,053 ммоль), с
15 получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**248a**) (120 мг, выход 42,3%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

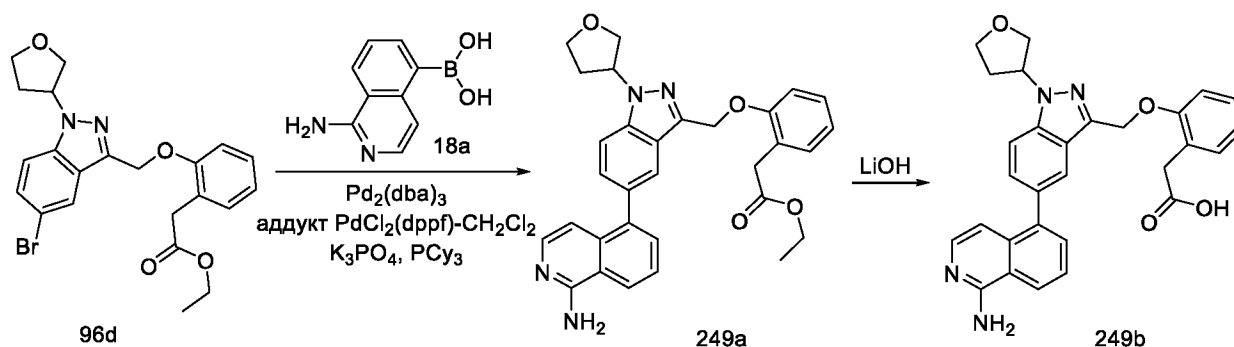
Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**248b**)

Соединение **248b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,

из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**248a**) (120 мг, 0,224 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (56,3 мг, 1,342 ммоль) в воде (2 мл), с получением после
25 обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**248b**) (65 мг, выход 57,2%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,27 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,96 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,39 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,34 – 8,26 (м,

1H), 8,11 – 7,99 (м, 2H), 7,94 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,22 – 7,07 (м, 2H), 6,87 – 6,74 (м, 1H), 5,68 – 5,52 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,24 – 4,03 (м, 2H), 4,03 – 3,84 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,49 – 2,29 (м, 2H), 2,19 (с, 3H).; МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-): 507,10 (M-1).

5 Схема 249



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**249b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**249a**)

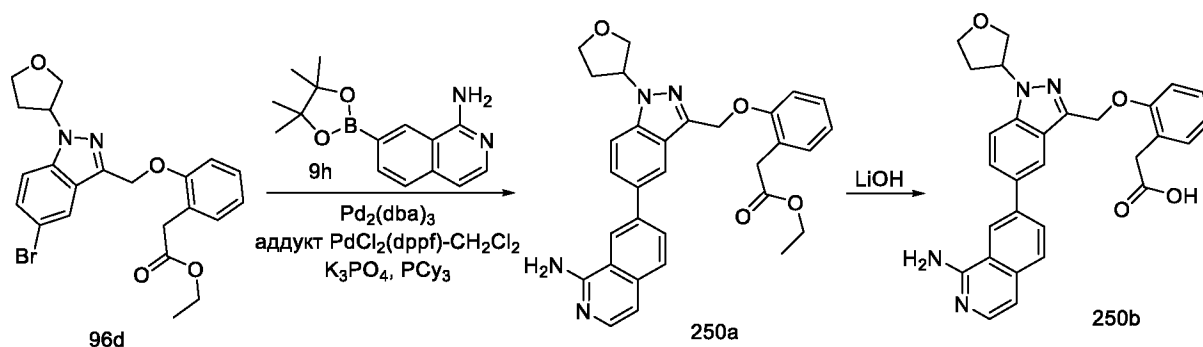
Соединение **249a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96d**) (500 мг, 1,089 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (307 мг, 1,633 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 2,177 мл, 4,35 ммоль), PCy₃ (61,1 мг, 0,218 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (89 мг, 0,109 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (100 мг, 0,109 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**249a**) (300 мг, выход 52,7%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,25 (M+1);

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**249b**)

Соединение **249b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1 из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**249a**) (300 мг, 0,574 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (145 мг, 3,44 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**249b**) (112 мг, выход 39,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,70 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,40 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,00 –

7,78 (м, 4H), 7,71 – 7,59 (м, 1H), 7,55 – 7,44 (м, 1H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,13 (м, 1H), 6,96 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,93 – 6,84 (м, 1H), 5,65 – 5,52 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,21 – 4,04 (м, 2H), 4,04 – 3,83 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,58 – 2,50 (м, 1H), 2,48 – 2,28 (м, 1H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,10 (M-1).

5 Схема 250



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**250b**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**250a**)

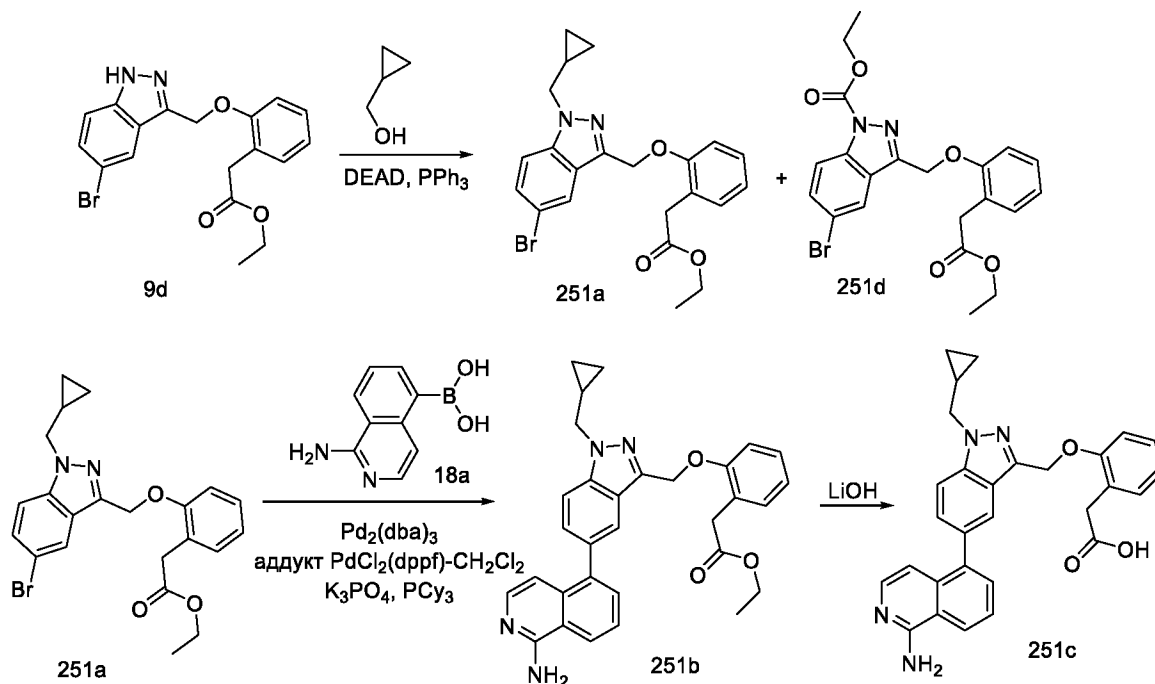
15 Соединение **250a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96d**) (500 мг, 1,089 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (441 мг, 1,633 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 2,177 мл, 4,35 ммоль), PCy₃ (61,1 мг, 0,218 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (89 мг, 0,109 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (100 мг, 0,109 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**250a**) (300 мг, выход 52,7%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,20 (M+1).

20 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**250b**)

25 Соединение **250b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**250a**) (300 мг, 0,574 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (145 мг, 3,44 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**250b**) (190 мг, выход 66,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,27 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,31 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,26 (с, 2H, D₂O

обменивающийся), 9,04 – 8,94 (м, 1H), 8,41 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,35 – 8,27 (м, 1H), 8,09 – 7,98 (м, 2H), 7,93 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 3H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 6,97 – 6,85 (м, 1H), 5,65 – 5,51 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,21 – 4,03 (м, 2H), 4,03 – 3,83 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,49 – 2,42 (м, 1H), 2,42 – 2,29 (м, 1H).; МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,10 (M-1).

Схема 251



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**251c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**251a**) и этил-5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-карбоксилата (**251d**)

Соединения **251a** и **251d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1
 15 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя циклопропилметанол (185 мг, 2,57 ммоль; номер CAS 2516-33-8), PPh₃ (674 мг, 2,57 ммоль), используя раствор DEAD (447 мг, 2,57 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-L, этил-2-(2-((5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**251a**) (80 мг, выход 14,05%) в виде желтого масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,96 – 7,92 (м, 1H), 7,78 –
 20 7,70 (м, 1H), 7,52 (дд, $J = 8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,31 – 7,17 (м, 3H), 6,97 – 6,87 (м, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,31 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,92 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,34 – 1,17 (м, 1H), 0,95 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 0,55 – 0,33 (м, 4H); МС (ИЭР+): 443,10 и 445,05 (M+1) и этил-5-бром-3-((2-(2-

этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-карбоксилата (**251d**) (200 мг, выход 33,8%) в виде желтого масла.

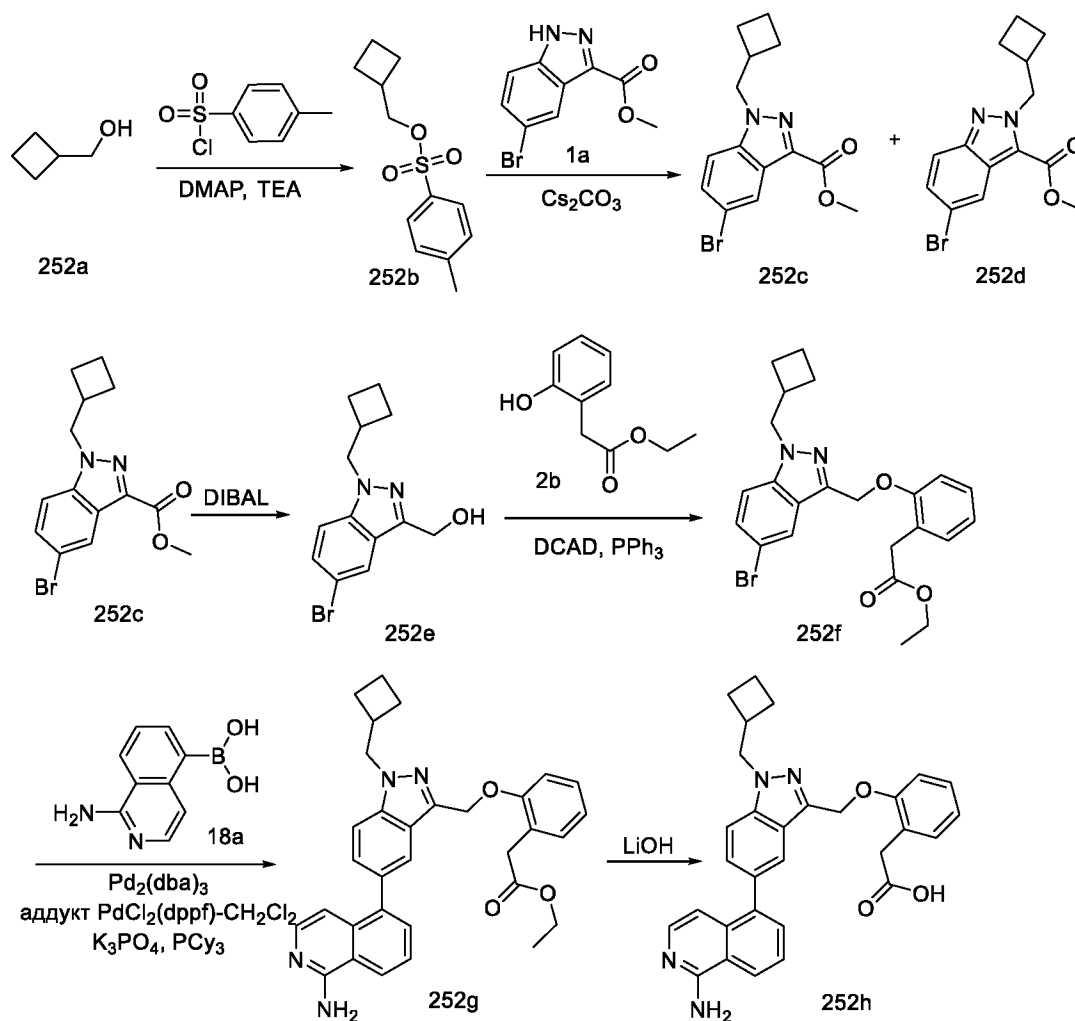
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**251b**)

5 Соединение **251b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**251a**) (80 мг, 0,180 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (50,9 мг, 0,271 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,361 мл, 0,722 ммоль), PCu_3 (10,12 мг, 0,036 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (14,74 мг, 0,018 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (16,52 мг, 0,018 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**251b**) (80 мг, выход 88%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 507,20 (M+1).

15 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**251c**)

Соединение **251c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**251b**) (80 мг, 0,158 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (39,8 мг, 0,948 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**251c**) (20 мг, выход 26,5%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,02 – 7,80 (м, 4H), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,30 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,13 (м, 1H), 7,00 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,94 – 6,85 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,39 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 1,43 – 1,24 (м, 1H), 0,59 – 0,41 (м, 4H); МС (ИЭР+): 479,20 (M+1); (ИЭР-): 477,10 (M-1).

Схема 252



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**252h**)

Стадия-1: Получение циклобутилметил-4-метилбензолсульфоната (**252b**)

- 5 Соединение **252b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-86, из циклобутилметанола (**252a**) (3 г, 34,8 ммоль; номер CAS 4415-82-1) в безводном ДХМ (80 мл), используя DMAP (0,213 г, 1,742 ммоль), TEA (7,28 мл, 52,2 ммоль) и п-толуолсульфонилхлорид (13,28 г, 69,7 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, циклобутилметил-4-метилбензолсульфонат (**252b**) (7,3 г, выход 87%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,91 - 7,67 (м, 2H), 7,57 - 7,33 (м, 2H), 3,97 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,58 - 2,51 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,00 - 1,53 (м, 6H); МС (ИЭР+): 263,00 (M+Na).

Стадия-2: Получение метил-5-бром-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**252c**) и метил-5-бром-2-(циклобутилметил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**252d**)

- 15 Соединения **252c** и **252d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (3,87 г, 15,19 ммоль) в ДМФА (40 мл), используя Cs₂CO₃ (9,90 г, 30,4 ммоль) и циклобутилметил-4-

метилбензолсульфоната (**252b**) (7,3 г, 30,4 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-(циклобутилметил)-1Н-индазол-3-карбоксилата (**252c**) (2,3 г, выход 46,9%) в виде желтого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,19 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1Н), 7,90 (дд, J = 9,0, 0,7 Гц, 1Н), 7,62 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1Н), 4,55 (д, J = 7,3 Гц, 2Н), 3,92 (с, 3Н), 2,96 - 2,74 (м, 1Н), 1,98 - 1,69 (м, 6Н); МС (ИЭР+): 323,00 и 325,00 (M+1); 345,00 и 347,00 (M+Na) и метил-5-бром-2-(циклобутилметил)-2Н-индазол-3-карбоксилата (**252d**) (1,0 г, выход 20,37%) в виде желтого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (дд, J = 1,9, 0,8 Гц, 1Н), 7,78 (дд, J = 9,0, 0,8 Гц, 1Н), 7,47 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1Н), 4,86 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,98 (с, 3Н), 2,98 - 2,79 (м, 1Н), 2,08 - 1,70 (м, 6Н); МС (ИЭР+): 323,00 и 325,00 (M+1); 345,00 и 347,00 (M+Na).

Стадия-3: Получение (5-бром-1-(циклобутилметил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**252e**)

Соединение **252e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из метил-5-бром-1-(циклобутилметил)-1Н-индазол-3-карбоксилата (**252c**) (2,2 г, 6,81 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя DIBAL (1М раствор в ДХМ, 17,02 мл, 17,02 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ф, (5-бром-1-(циклобутилметил)-1Н-индазол-3-ил)метанол (**252e**) (1,7 г, выход 85%) в виде светло-желтого масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,04 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,67 (д, J = 8,9 Гц, 1Н), 7,47 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1Н), 5,32 (с, 1Н), 4,74 (с, 2Н), 4,36 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 2,87 - 2,68 (м, 1Н), 1,94 - 1,71 (м, 6Н); МС (ИЭР+): 295,00 и 297,00 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(циклобутилметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**252f**)

Соединение **252f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(циклобутилметил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**252e**) (1,7 г, 5,76 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,09 г, 6,05 ммоль), PPh₃ (1,813 г, 6,91 ммоль) и раствор DCAD (2,54 г, 6,91 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Н, этил-2-(2-((5-бром-1-(циклобутилметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**252f**) (1,5 г, выход 56,9%) в виде белого масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,94 (дд, J = 1,8, 0,7 Гц, 1Н), 7,73 (дд, J = 8,9, 0,7 Гц, 1Н), 7,52 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 1Н), 7,27 - 7,17 (м, 2Н), 6,95 - 6,86 (м, 1Н), 6,81 - 6,69 (м, 1Н), 5,37 (с, 2Н), 4,43 (д, J = 7,1 Гц, 2Н), 3,91 (к, J = 7,1 Гц, 2Н), 3,53 (с, 3Н), 2,81 (п, J = 7,3 Гц, 1Н), 1,98 - 1,70 (м, 6Н), 0,94 (т, J = 7,1 Гц, 3Н); МС (ИЭР+): 457,10 и 459,10 (M+1); 479,10 и 481,10 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклобутилметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**252g**)

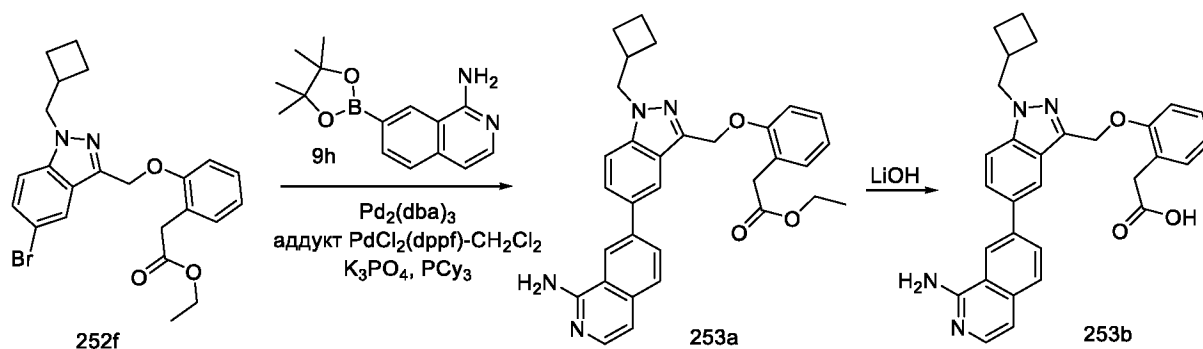
Соединение **252g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(циклобутилметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**252f**)

(200 мг, 0,437 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1) добавляли (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (123 мг, 0,656 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,875 мл, 1,749 ммоль), PCu_3 (24,53 мг, 0,087 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (35,7 мг, 0,044 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (40,0 мг, 0,044 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**252g**) (170 мг, выход 74,7%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,22 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,86 - 7,72 (м, 3H), 7,63 - 7,57 (м, 1H), 7,54 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,52 - 7,45 (м, 1H), 7,27 - 7,21 (м, 2H), 7,15 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 - 6,85 (м, 3H), 6,82 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,49 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,55 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,88 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,02 - 1,82 (м, 6H), 0,71 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 521,25 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**252h**)

Соединение **252h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**252g**) (170 мг, 0,327 ммоль) в $MeOH/ТГФ$ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (82 мг, 1,959 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**252h**) (60 мг, выход 37,3%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,43 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,22 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,64 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,00 - 7,92 (м, 1H), 7,91 - 7,79 (м, 3H), 7,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,51 - 7,42 (м, 1H), 7,27 - 7,20 (м, 2H), 7,20 - 7,12 (м, 1H), 6,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 - 6,82 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,50 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,97 - 2,78 (м, 1H), 2,04 - 1,77 (м, 6H).; МС (ИЭР+): 493,20 (M+1); (ИЭР-): 491,10 (M-1).

Схема 253



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**253b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**253a**)

Соединение **253a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**252f**)

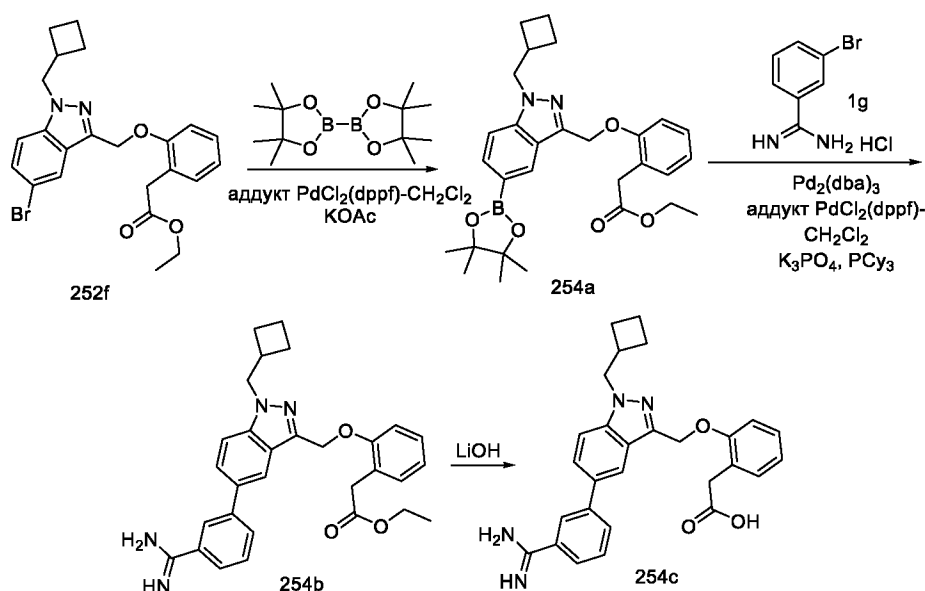
5 (200 мг, 0,437 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (177 мг, 0,656 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,875 мл, 1,749 ммоль), PCu_3 (24,53 мг, 0,087 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (35,7 мг, 0,044 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (40,0 мг, 0,044 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-
10 (циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**253a**) (170 мг, выход 74,7%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 521,30 (M+1); МС (ИЭР-): 519,20 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**253b**)

Соединение **253b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,

15 из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**253a**) (170 мг, 0,327 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (82 мг, 1,959 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**253b**) (60 мг,
20 выход 37,3%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,25 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,98 (д, 1H), 8,40 (дд, 1H), 8,31 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,08 – 7,95 (м, 2H), 7,95 – 7,85 (м, 1H), 7,70 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,22 (м, 3H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,97 – 6,82 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,49 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,96 – 2,74 (м, 1H), 2,01 – 1,75 (м, 6H).; МС (ИЭР+): 493,20 (M+1); (ИЭР-): 491,15 (M-1).

25 Схема 254



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**254c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1-(циклобутилметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
5 диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**254a**)

Соединение **254a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**252f**) (1,1 г, 2,405 ммоль) в безводном диоксане (20 мл), используя BISPIN (1,221 г, 4,81 ммоль), KOAc (0,590 г, 6,01 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,118 г, 0,144 ммоль), с
10 получением после обработки и очистки, используя метод-L, этил-2-(2-((1-(циклобутилметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**254a**) (1,1 г, выход 91%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,15 (с, 1H), 7,69 - 7,65 (м, 1H), 7,28 - 7,26 (м, 1H), 7,19 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,13 - 7,02 (м, 1H), 6,96 - 6,87 (м, 1H), 6,80 - 6,72 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,43 (д, J = 7,1 Гц, 2H),
15 3,86 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,94 - 2,68 (м, 1H), 1,96 - 1,76 (м, 6H), 1,29 (с, 12H), 0,89 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 505,30 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**254b**)

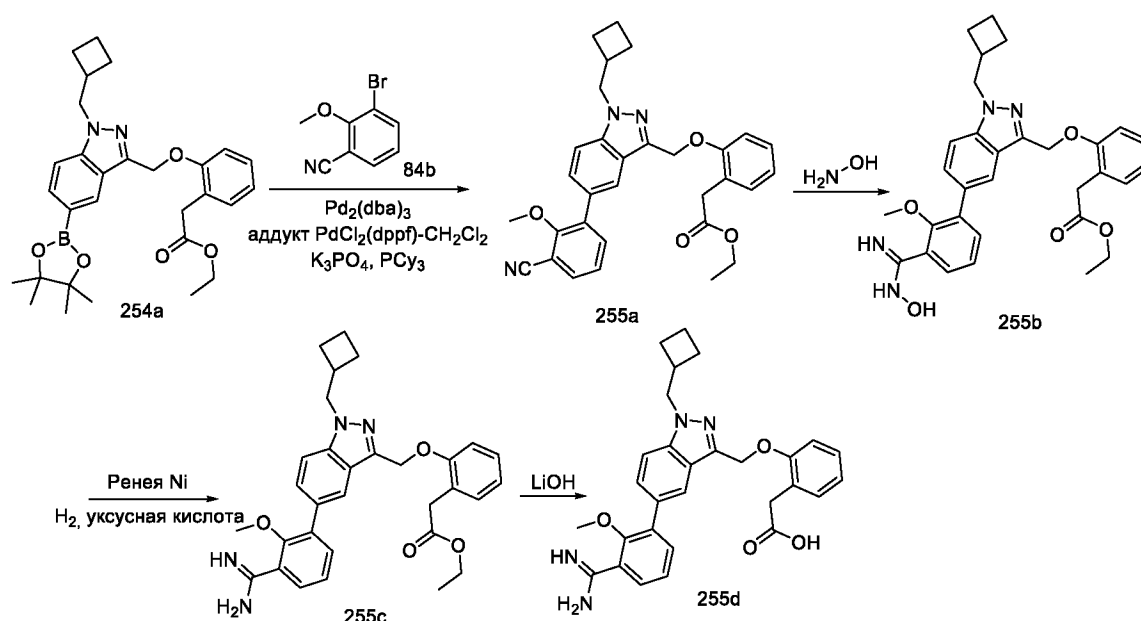
Соединение **254b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-(циклобутилметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**254a**) (500 мг, 0,991 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя 3-бромбензидамида гидрохлорид (**1g**) (467 мг, 1,982 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,982 мл, 3,96 ммоль), PCy₃ (55,6 мг, 0,198 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (81 мг, 0,099 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (91 мг, 0,099 ммоль), с получением после обработки
25 и очистки, используя метод-AI, с получением этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-

(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**254b**) (400 мг, выход 81%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 497,30 (M+1); 519,20 (M+Na).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**254c**)

5 Соединение **254c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**254b**) (400 мг, 0,805 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (203 мг, 4,83 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**254c**) (60 мг, выход 15,90%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,51 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,30 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,23 – 8,14 (м, 2H), 8,13 – 8,04 (м, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 2H), 7,83 – 7,75 (м, 1H), 7,70 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,32 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,13 (м, 1H), 6,96 – 6,84 (м, 1H), 5,46
15 (с, 2H), 4,48 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,93 – 2,78 (м, 1H), 2,03 – 1,70 (м, 6H); МС (ИЭР+): 469,20 (M+1); (ИЭР-): 467,20 (M-1).

Схема 255



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**255d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**255a**)

Соединение **255a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-(циклобутилметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-

индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**254a**) (600 мг, 1,189 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя 3-бром-2-метоксибензонитрил (**84b**) (378 мг, 1,784 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 2,379 мл, 4,76 ммоль), PCu_3 (66,7 мг, 0,238 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (97 мг, 0,119 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (109 мг, 0,119 ммоль), с получением после
5 обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**255a**) (440 мг, выход 72,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 510,15 (M+1); 532,15 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-(циклобутилметил)-5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-метоксифенил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**255b**)

10 Соединение **255b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**255a**) (440 мг, 0,863 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,570 мл, 8,63 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е,
15 этил-2-(2-((1-(циклобутилметил)-5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-метоксифенил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**255b**) (350 мг, выход 74,7%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 543,30 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**255c**)

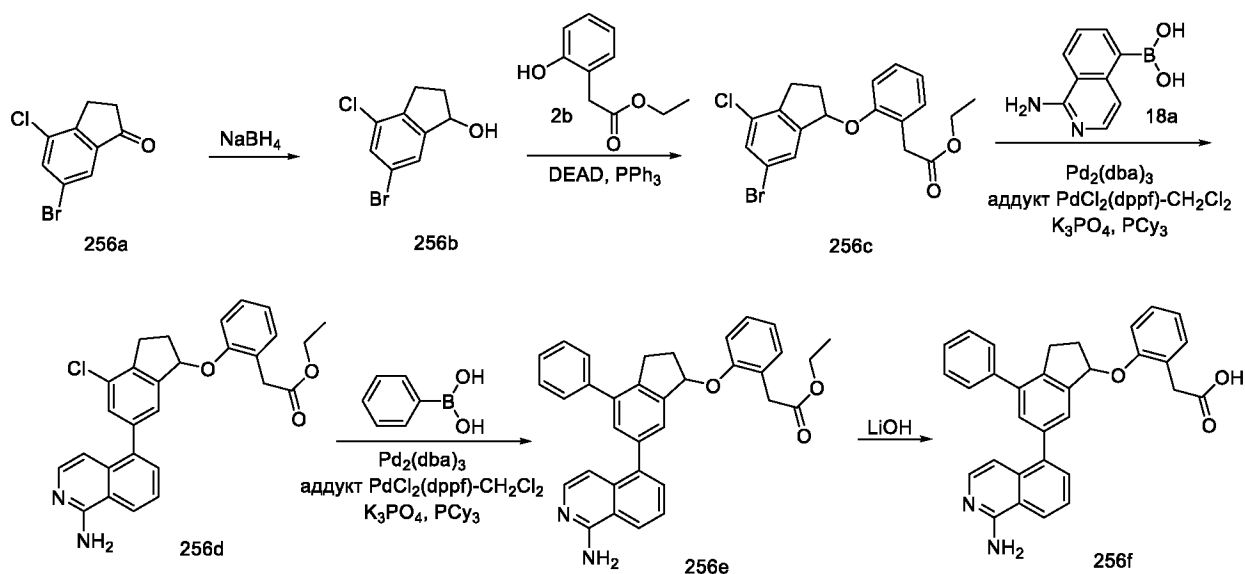
Соединение **255c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24,
20 из этил-2-(2-((1-(циклобутилметил)-5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-метоксифенил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**255b**) (350 мг, 0,645 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,037 мл, 0,645 ммоль) никель Ренея (0,645 ммоль) и водород (1 атм.), с получением после обработки и очистки, используя метод-АI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**255c**) (300 мг, выход 88%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 527,30 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**255d**)

Соединение **255d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
30 из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**255c**) (300 мг, 0,570 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (143 мг, 3,42 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(циклобутилметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**255d**) (180 мг,
35 выход 63,4%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,10 (с, 1H,

D₂O обменивающийся), 9,40 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,36 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,02 – 7,90 (м, 1H), 7,91 – 7,79 (м, 1H), 7,70 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,29 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,13 (м, 1H), 6,97 – 6,84 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,47 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,96 – 2,72 (м, 1H), 2,03 – 1,68 (м, 6H); МС (ИЭР+): 499,20 (M+1); (ИЭР-): 497,10 (M-1).

Схема 256



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**256f**)

Стадия-1: Получение 6-бром-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**256b**)

Соединение **256b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-205, из 6-бром-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**256a**) (1 г, 4,07 ммоль; номер CAS 1260017-17-1) в безводном MeOH (30 мл), используя NaBH₄ (0,231 г, 6,11 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-X, 6-бром-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**256b**) (900 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,57 - 7,51 (м, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,09 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 2,96 - 2,81 (м, 1H), 2,77 - 2,59 (м, 1H), 2,44 - 2,29 (м, 1H), 1,88 - 1,71 (м, 1H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-бром-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256c**)

Соединение **256c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-8, из 6-бром-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**256b**) (900 мг, 3,64 ммоль) в ТГФ (30 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1310 мг, 7,27 ммоль), PPh₃ (1907 мг, 7,27 ммоль) и раствор DEAD (1266 мг, 7,27 ммоль) в ТГФ, с получением после обработки и очистки, используя метод-P, этил-2-(2-((6-бром-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил)окси)фенил)ацетата (**256c**) (400 мг, выход 26,9%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,68 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 1H), 7,34 - 7,25 (м, 1H), 7,25 - 7,14 (м, 2H), 6,97 - 6,88 (м, 1H), 5,94 - 5,86 (м, 1H), 3,99 - 3,90 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,05 - 2,92 (м, 1H), 2,92 - 2,79 (м, 1H), 2,72 - 2,57 (м, 1H), 2,06 - 1,91 (м, 1H), 1,04 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 431,00 и 433,00 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256d**)

Соединение **256d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((6-бром-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256c**) (190 мг, 0,464 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (87 мг, 0,464 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,928 мл, 1,855 ммоль), PCy₃ (26,0 мг, 0,093 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (37,9 мг, 0,046 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (42,5 мг, 0,046 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256d**) (120 мг, выход 54,7%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,24 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,56 - 7,53 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,32 - 7,29 (м, 1H), 7,29 - 7,24 (м, 1H), 7,23 - 7,18 (м, 2H), 7,00 - 6,87 (м, 3H), 6,71 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 5,98 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,86 - 3,59 (м, 2H), 3,47 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 3,14 - 3,07 (м, 1H), 3,06 - 2,94 (м, 1H), 2,82 - 2,68 (м, 1H), 2,14 - 1,99 (м, 1H), 0,79 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 473,20 и 475,10 (M+1).

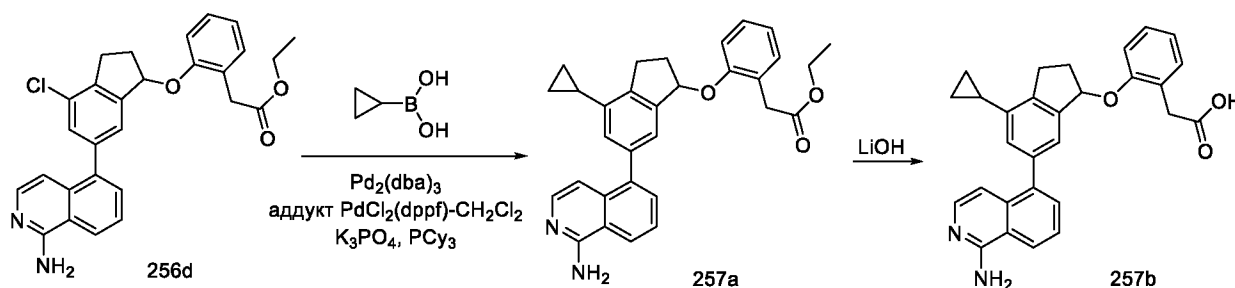
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256e**)

Соединение **256e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256d**) (60 мг, 0,127 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя фенилбороновую кислоту (30,9 мг, 0,254 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,254 мл, 0,507 ммоль), PCy₃ (7,12 мг, 0,025 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,36 мг, 0,013 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (11,62 мг, 0,013 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АР, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256e**) (30 мг, выход 46,0%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 515,20 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**256f**)

Соединение **256f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256e**) (30 мг, 0,058 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (14,68 мг, 0,350 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**256f**) (8 мг, выход 28,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,60 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,06 – 7,94 (м, 1H), 7,94 – 7,79 (м, 1H), 7,66 – 7,57 (м, 3H), 7,55 – 7,45 (м, 2H), 7,45 – 7,37 (м, 3H), 7,32 – 7,24 (м, 2H), 7,24 – 7,17 (м, 1H), 7,07 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,97 – 6,86 (м, 1H), 5,97 (т, *J* = 6,1 Гц, 1H), 3,48 (д, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,16 – 3,06 (м, 2H), 2,80 – 2,65 (м, 1H), 2,11 – 1,96 (м, 1H); МС (ИЭР+): 487,20 (M+1).

Схема 257



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**257b**)

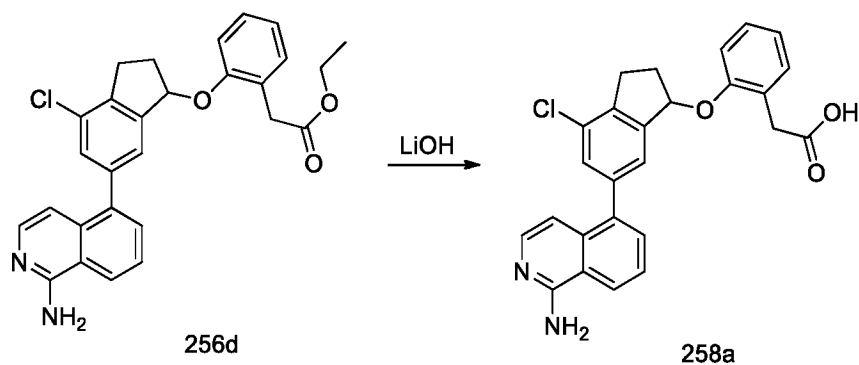
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**257a**)

Соединение **257a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256d**) (60 мг, 0,127 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя циклопропилбороновую кислоту (54,5 мг, 0,634 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,254 мл, 0,507 ммоль), PCy₃ (7,12 мг, 0,025 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,36 мг, 0,013 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (11,62 мг, 0,013 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AP, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**257a**) (30 мг, выход 49,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 479,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**257b**)

Соединение **257b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**257a**) (30 мг, 0,063 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (15,78 мг, 0,376 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-циклопропил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**257b**) (12 мг, выход 42,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,57 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,91 – 7,77 (м, 2H), 7,59 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,30 – 7,15 (м, 4H), 6,97 – 6,89 (м, 2H), 6,89 – 6,83 (м, 1H), 5,88 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,44 (д, J = 3,2 Гц, 2H), 3,24 – 3,14 (м, 1H), 3,08 – 2,96 (м, 1H), 2,84 – 2,68 (м, 1H), 2,15 – 1,93 (м, 2H), 1,03 – 0,94 (м, 2H), 0,81 – 0,69 (м, 2H); MS (ИЭР+): 451,15 (M+1); (ИЭР-): 449,10 (M-1).

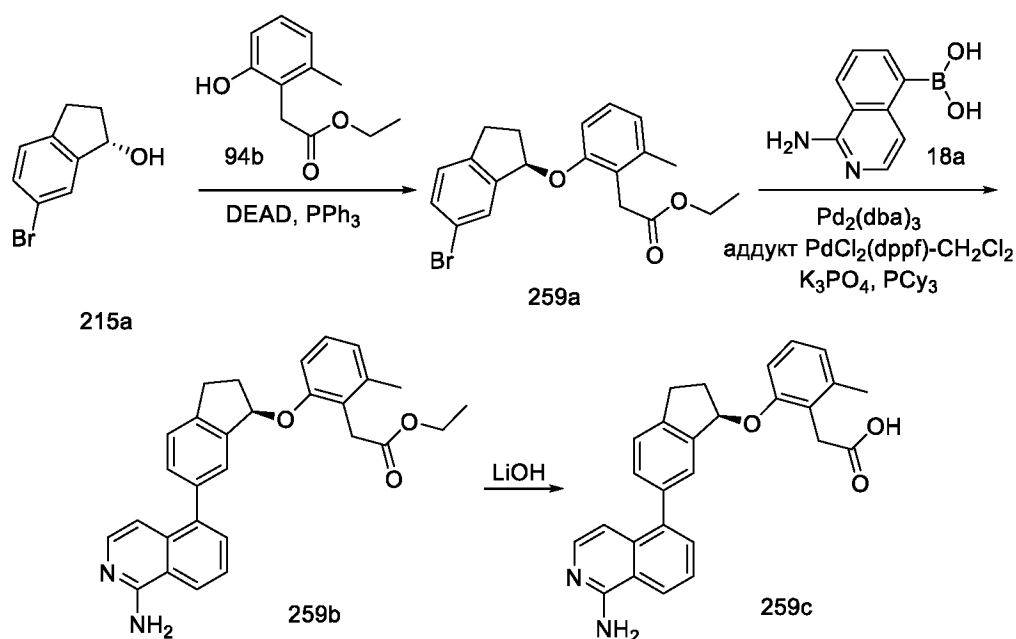
Схема 258



15 Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**258a**)

Соединение **258a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**256d**) (50 мг, 0,106 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (26,6 мг, 0,634 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**258a**) (15 мг, выход 31,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,29 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95 – 7,88 (м, 1H), 7,84 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,31 – 7,15 (м, 3H), 6,96 – 6,86 (м, 2H), 5,96 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 3,46 – 3,42 (м, 2H), 3,20 – 3,10 (м, 1H), 3,07 – 2,91 (м, 1H), 2,84 – 2,69 (м, 1H), 2,17 – 2,02 (м, 1H); MS (ИЭР+): 445,10 и 447,10 (M+1); (ИЭР-): 443,05 и 445,10 (M-1).

Схема 259



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**259c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**259a**)

Соединение **259a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-8, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (500 мг, 2,347 ммоль; номер CAS 1096537-29-9) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (593 мг, 3,05 ммоль), PPh₃ (1231 мг, 4,69 ммоль) и раствор DEAD (817 мг, 4,69 ммоль) в ДХМ, с получением после обработки и очистки, используя метод-L, (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**259a**) (250 мг, выход 27,4%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 411,00 и 413,05 (M+Na).

Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**259b**)

Соединение **259b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**259a**) (250 мг, 0,642 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (181 мг, 0,963 ммоль), К₃РО₄ (2 М водный раствор, 1,284 мл, 2,57 ммоль), РСу₃ (36,0 мг, 0,128 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (52,4 мг, 0,064 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (58,8 мг, 0,064 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Y, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**259b**) (200 мг, выход 68,8%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,26 - 8,17 (м, 1H), 7,72 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,56 - 7,42 (м, 4H), 7,40 - 7,31 (м, 2H), 7,15 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 2H), 6,81 - 6,75 (м, 1H), 5,87

(т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,83 - 3,61 (м, 2H), 3,52 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 3,18 - 3,06 (м, 1H), 3,05 - 2,90 (м, 1H), 2,77 - 2,62 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,10 - 1,96 (м, 1H), 0,82 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 453,20 (M+1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**259c**)

Соединение **259c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-(6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илокси)-6-метилфенил)ацетата (**259b**) (200 мг, 0,442 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя

раствор LiOH·H₂O (111 мг, 2,65 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и

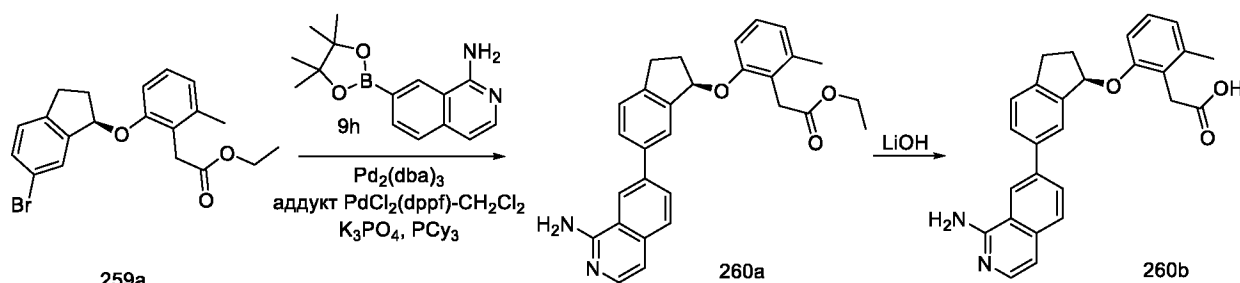
очистки, используя метод-G, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**259c**) (50 мг, выход 26,7%) в виде

белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,43 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D₂O обменивающийся),

8,62 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 - 7,78 (м, 2H), 7,61 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,55 - 7,44 (м, 1H), 7,43 - 7,34 (м, 2H), 7,20 - 7,10 (м, 1H), 7,10 - 7,03 (м, 1H), 6,94 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 7,3

Гц, 1H), 5,86 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 3,50 (д, J = 3,5 Гц, 2H), 3,20 - 3,07 (м, 1H), 3,05 - 2,90 (м, 1H), 2,78 - 2,62 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,14 - 1,96 (м, 1H); МС (ИЭР+): 425,20 (M+1); (ИЭР-): 423,10 (M-1).

Схема 260



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**260b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**260a**)

Соединение **260a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**259a**) (250 мг, 0,642 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (260 мг, 0,963 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,284 мл, 2,57 ммоль), PCy₃ (36,0 мг, 0,128 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (52,4

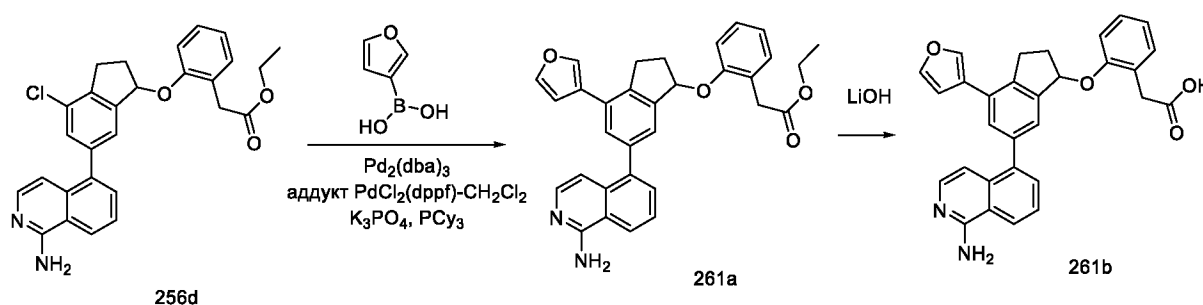
мг, 0,064 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (58,8 мг, 0,064 ммоль), с получением после обработки и

очистки, используя метод-Y, (R)-этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**260a**) (200 мг, выход 68,8%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,52 (с, 1H), 7,99 - 7,90 (м, 1H), 7,82 - 7,75 (м, 3H), 7,50 - 7,43 (м, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 1H), 7,14 - 6,97 (м, 4H), 6,97 - 6,90 (м, 1H), 6,85 - 6,78 (м, 1H), 5,93 - 5,78 (м, 1H), 3,82 (к, J = 7,3 Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,15 - 3,02 (м, 1H), 3,02 - 2,88 (м, 1H), 2,74 - 2,61 (м, 1H), 2,24 - 2,17 (м, 3H), 2,05 - 1,95 (м, 1H), 0,82 (т, J = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 453,20 (M+1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**260b**)

10 Соединение **260b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**260a**) (200 мг, 0,442 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (111 мг, 2,65 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли (R)-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**260b**) (55 мг, выход 29,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,24 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,21 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,05 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,88 (д, 1H), 8,28 (дд, 1H), 8,02 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,92 - 7,82 (м, 2H), 7,70 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,55 - 7,46 (м, 1H), 7,25 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,22 - 7,14 (м, 1H), 7,14 - 7,06 (м, 1H), 6,82 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,88 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 3,0 Гц, 2H), 3,18 - 3,03 (м, 1H), 3,03 - 2,86 (м, 1H), 2,73 - 2,58 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,09 - 1,94 (м, 1H); МС (ИЭР+): 425,20 (M+1); (ИЭР-): 423,10 (M-1).

Схема 261



25 Получение 2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-(фуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**261b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-(фуран-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**261a**)

30 Соединение **261a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил)окси)фенил)ацетата (**256d**) (60 мг, 0,127 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя фуран-3-илбороновую кислоту (42,6 мг, 0,381 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,254 мл, 0,507 ммоль), PCu_3 (7,12 мг, 0,025 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (10,6 мг, 0,013 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (11,62 мг, 0,013 ммоль), с получением после обработки и очистки,

5 используя метод-АР, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-(фуран-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**261a**) (50 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 505,20 (М+1).

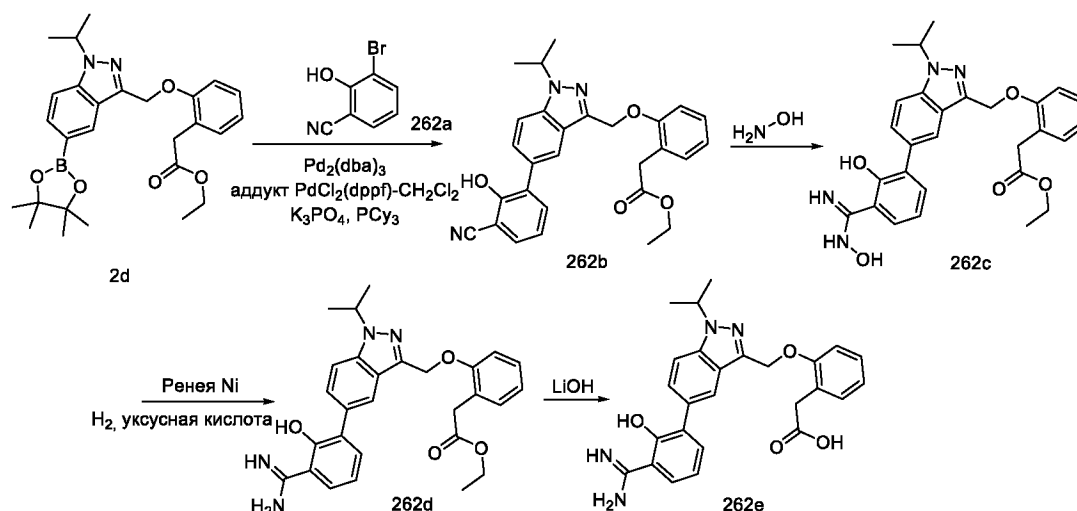
Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-(фуран-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**261b**)

10 Соединение **261b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-(фуран-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**261a**) (50 мг, 0,099 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (24,95 мг, 0,595 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-4-(фуран-3-ил)-

15 2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**261b**) (8 мг, выход 16,94%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,99 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,58 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,17 – 8,09 (м, 1H), 8,01 – 7,91 (м, 1H), 7,91 – 7,77 (м, 2H), 7,66 – 7,57 (м, 2H), 7,38 – 7,15 (м, 4H), 7,05 – 6,96 (м, 2H), 6,96 – 6,86 (м, 1H), 5,94 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H),

20 3,46 (м, 2H), 3,31 – 3,02 (м, 2H), 2,89 – 2,69 (м, 1H), 2,15 – 2,05 (м, 1H); (ИЭР+): 477,10 (М+1).

Схема 262



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**262e**)

25 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262b**)

Соединение **262b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (600 мг, 1,254 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бром-2-гидроксибензонитрил (**262a**) (323 мг, 1,630 ммоль; номер CAS 13073-28-4), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 2,508 мл, 5,02 ммоль), PCy₃ (70,3 мг, 0,251 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (102 мг, 0,125 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (115 мг, 0,125 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-(3-циано-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262b**) (370 мг, выход 62,8%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,17 (с, 1H), 7,85 - 7,76 (м, 2H), 7,66 - 7,55 (м, 2H), 7,55 - 7,47 (м, 1H), 7,27 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,94 - 6,86 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,03 (г, J = 6,6 Гц, 1H), 3,69 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 0,86 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 470,20 (M+1); 492,20 (M+Na); МС (ИЭР-): 468,20 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-гидрокси-3-(N-гидроксикарбамимидолил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262c**)

Соединение **262c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262b**) (370 мг, 0,788 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,521 мл, 7,88 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(2-гидрокси-3-(N-гидроксикарбамимидолил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262c**) (250 мг, 0,497 ммоль, выход 63,1%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 503,20 (M+1); 525,20 (M+Na).

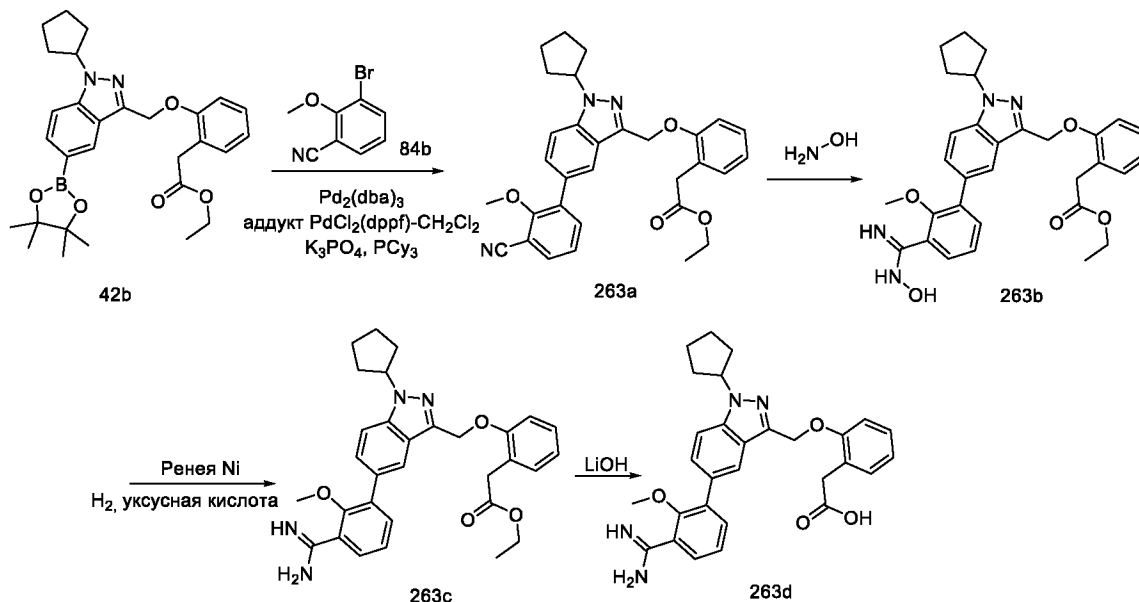
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262d**)

Соединение **262d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((5-(2-гидрокси-3-(N-гидроксикарбамимидоил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262c**) (250 мг, 0,497 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,028 мл, 0,497 ммоль), никель Ренея (0,497 ммоль) и водород (1 атм.), с получением после обработки и очистки, используя метод-АI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262d**) (200 мг, выход 83%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 487,20 (M+1); (ИЭР-): 485,20 (M-1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-гидроксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**262e**)

Соединение **262e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-гидроксибензил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**262d**) (200 мг, 0,411 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (103 мг, 2,466 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-гидроксибензил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**262e**) (75 мг, выход 39,8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,61 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,22 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 7,90 – 7,86 (м, 1H), 7,84 – 7,76 (м, 1H), 7,60 – 7,50 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,32 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,15 (м, 1H), 7,11 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,95 – 6,85 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,16 – 4,89 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H); MS (ИЭР+): 459,20 (M+1); (ИЭР-): 457,10 (M-1).

Схема 263



15 Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-метоксибензил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**263d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксибензил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263a**)

Соединение **263a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42b**) (240 мг, 0,476 ммоль) в диоксане/ТГФ (4 мл, 1:1), используя 3-бром-2-метоксибензонитрил (**84b**) (151 мг, 0,714 ммоль), K₃PO₄ (2 M водный раствор, 0,952 мл, 1,903 ммоль), PCy₃ (26,7 мг, 0,095 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (38,9 мг, 0,048 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (43,6 мг, 0,048 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-P, этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксибензил)-1-

циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263a**) (200 мг, выход 82%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 510,20 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263b**)

5 Соединение **263b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263a**) (200 мг, 0,392 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,259 мл, 3,92 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-метоксифенил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263b**) (130 мг, выход 61,0%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 543,25 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил)-2-метоксифенил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263c**)

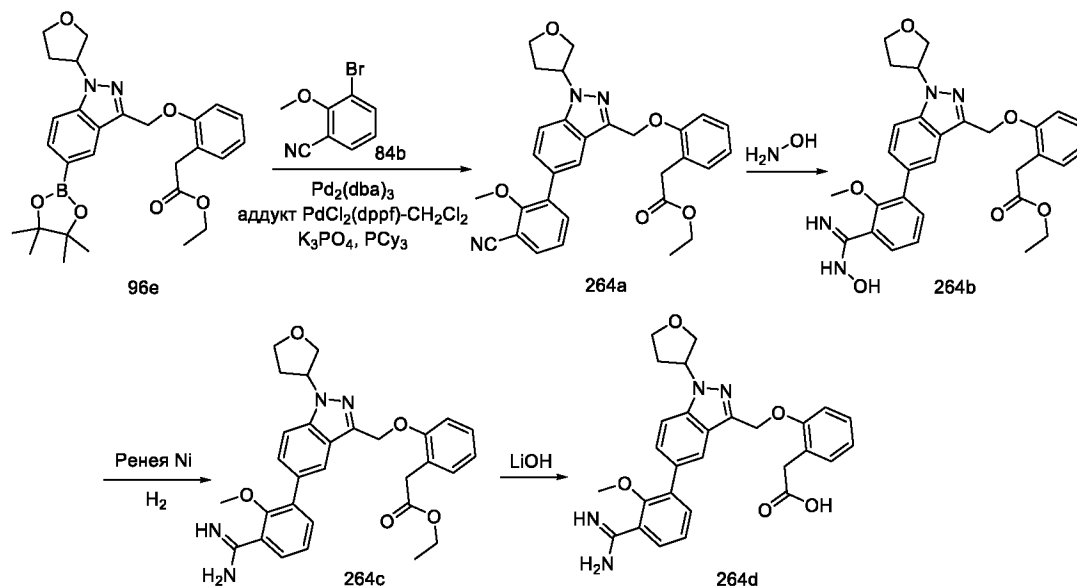
15 Соединение **263c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263b**) (130 мг, 0,240 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,014 мл, 0,240 ммоль), никель Ренея (0,240 ммоль) и водород (1 атм.) в течение 16 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-АI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263c**) (100 мг, выход 79%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 527,25 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**263d**)

25 Соединение **263d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**263c**) (100 мг, 0,190 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (47,8 мг, 1,139 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-циклопентил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусная кислота (**263d**) (65 мг, выход 30 68,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,40 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,35 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,00 – 7,94 (м, 1H), 7,83 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 7,01 – 6,79 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,29 – 5,10 (м, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,38 (с,

3H), 2,24 – 2,10 (м, 2H), 2,10 – 1,98 (м, 2H), 1,98 – 1,83 (м, 2H), 1,80 – 1,60 (м, 2H); МС (ИЭР+): 499,20 (M+1); (ИЭР-): 497,10 (M-1).

Схема 264



5 Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**264d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264a**)

Соединение **264a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,
 10 из этил-2-(2-((1-(тетрагидрофуран-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**96e**) (800 мг, 1,580 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя 3-бром-2-метоксибензонитрил (**84b**) (502 мг, 2,370 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 3,16 мл, 6,32 ммоль), PCy_3 (89 мг, 0,316 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (129 мг, 0,158 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (145 мг, 0,158 ммоль), с получением после обработки и
 15 очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264a**) (470 мг, выход 58,2%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 512,20 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264b**)

20 Соединение **264b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264a**) (470 мг, 0,919 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,607 мл, 9,19 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метоксифенил)-1-

(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264b**) (450 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 545,25 (M+1).

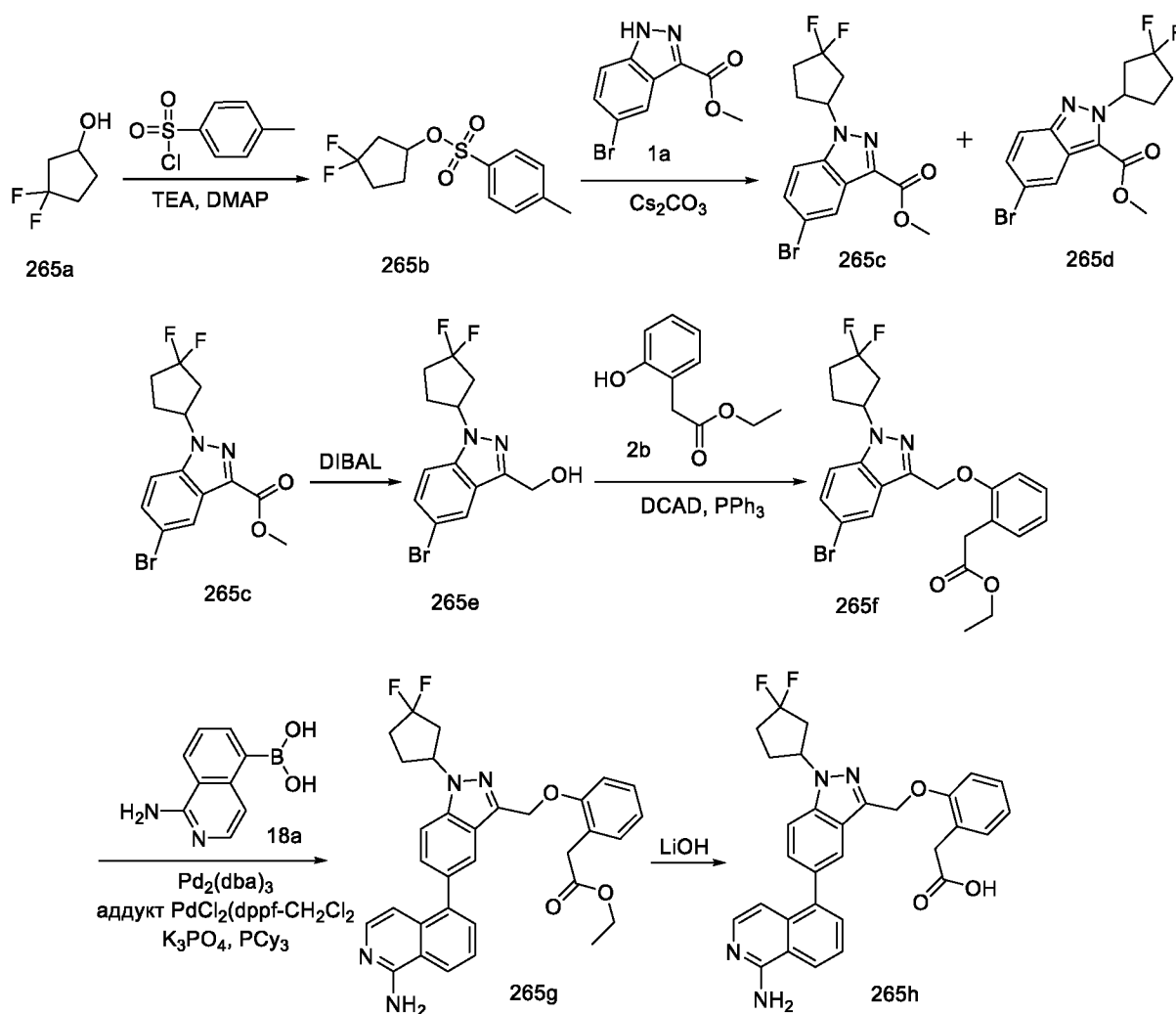
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264c**)

- 5 Соединение **264c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264b**) (450 мг, 0,826 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,047 мл, 0,826 ммоль), никель Ренея (0,826 ммоль) и водород (1 атм.), с получением после обработки и очистки, используя метод-AI, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264c**) (400 мг, выход 92%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 529,25 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**264d**)

- 15 Соединение **264d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**264c**) (400 мг, 0,757 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (191 мг, 4,54 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-метоксифенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной
- 20 кислоты (**264d**) (95 мг, выход 25,08%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,40 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,35 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 7,99 (д, 1H), 7,87 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (м, 2H), 7,53 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,44 – 7,31 (м, 1H), 7,31 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,97 – 6,83 (м, 1H), 5,63 – 5,50 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,22 – 4,04 (м, 2H), 4,04 – 3,84 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,49 – 2,29 (м, 2H); МС (ИЭР+): 501,20 (M+1); (ИЭР-): 499,10 (M-1).

Схема 265



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**265h**)

Стадия-1: Получение 3,3-дифторциклопентил-4-метилбензолсульфоната (**265b**)

- 5 Соединение **265b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-86, из 3,3-дифторциклопентанола (**265a**) (1 г, 8,19 ммоль; номер CAS: 883731-65-5) в безводном ДХМ (50 мл), используя DMAP (0,050 г, 0,409 ммоль), TEA (1,712 мл, 12,28 ммоль) и *n*-толуолсульфонилхлорид (3,12 г, 16,38 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AL, 3,3-дифторциклопентил-4-метилбензолсульфоната (**265b**) (1,5 г, выход 66,3%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,87 - 7,75 (м, 2H), 7,57 - 7,42 (м, 2H), 5,17 - 5,03 (м, 1H), 3,81 - 3,61 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,16 - 2,00 (м, 1H), 1,95 - 1,81 (м, 1H).

- 15 Стадия-2: Получение метил-5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**265c**) и метил-5-бром-2-(3,3-дифторциклопентил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**265d**)

Соединения **265c** и **265d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (1,385 г, 5,43 ммоль) в ДМФА

(20 мл), используя Cs₂CO₃ (3,54 г, 10,86 ммоль) и 3,3-дифторциклопентил-4-метилбензолсульфонат (**265b**) (1,5 г, 5,43 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-S, метил-5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**265c**) (650 мг, выход 33,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,68 - 5,51 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,99 - 2,54 (м, 2H), 2,47 - 2,34 (м, 2H), 2,32 - 2,12 (м, 2H); МС (ИЭР+): 359,00 и 361,00 (M+1); МС (ИЭР+): 381,00 и 383,00 (M+Na) и метил-5-бром-2-(3,3-дифторциклопентил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**265d**) (420 мг, выход 21,54%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,17 (дд, J = 1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 6,23 - 6,04 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,95 - 2,69 (м, 2H), 2,48 - 2,13 (м, 4H); МС (ИЭР+): 359,10 и 361,10 (M+1).

Стадия-3: Получение (5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**265e**)

Соединение **265e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из метил-5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**265c**) (650 мг, 1,810 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя DIBAL (1M раствор в ДХМ, 4,52 мл, 4,52 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, (5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**265e**) (580 мг, выход 97%) в виде светло-желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,07 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (дт, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 5,46 - 5,32 (м, 2H), 4,80 - 4,70 (м, 2H), 2,83 - 2,56 (м, 2H), 2,44 - 2,14 (м, 4H); МС (ИЭР+): 331,00 и 333,00 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265f**)

Соединение **265f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**265e**) (290 мг, 0,876 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (166 мг, 0,920 ммоль), PPh₃ (276 мг, 1,051 ммоль) и раствор DCAD (386 мг, 1,051 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265f**) (340 мг, выход 79%) в виде белого масла. МС (ИЭР+): 493,10 и 495,10 (M+1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265g**)

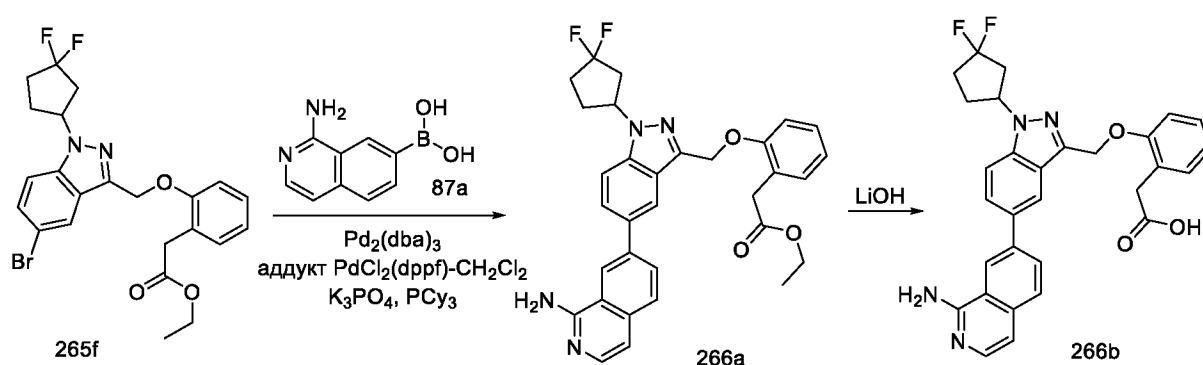
Соединение **265g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265f**) (170 мг, 0,345 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-

ил)бороновую кислоту (**18a**) (97 мг, 0,517 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,689 мл, 1,378 ммоль), PCu_3 (19,33 мг, 0,069 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (28,1 мг, 0,034 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (31,6 мг, 0,034 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265g**) (150 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 557,25 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**265h**)

Соединение **265h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**265g**) (150 мг, 0,269 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (67,9 мг, 1,617 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**265h**) (45 мг, выход 31,6%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 – 7,80 (м, 4H), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 – 7,47 (м, 1H), 7,32 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,13 (м, 1H), 6,98 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 – 6,82 (м, 1H), 5,63 – 5,49 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,99 – 2,58 (м, 2H), 2,48 – 2,14 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -87,25 – -90,0 (м); МС (ИЭР+): 529,20 (M+1); (ИЭР-): 527,10 (M-1).

Схема 266



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**266b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**266a**)

Соединение **266a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата

(**265f**) (170 мг, 0,345 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (97 мг, 0,517 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,689 мл, 1,378 ммоль), PCy_3 (19,33 мг, 0,069 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (28,1 мг, 0,034 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (31,6 мг, 0,034 ммоль), с получением после обработки и очистки,

5 используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**266a**) (150 мг, выход 78%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 557,30 (M+1).

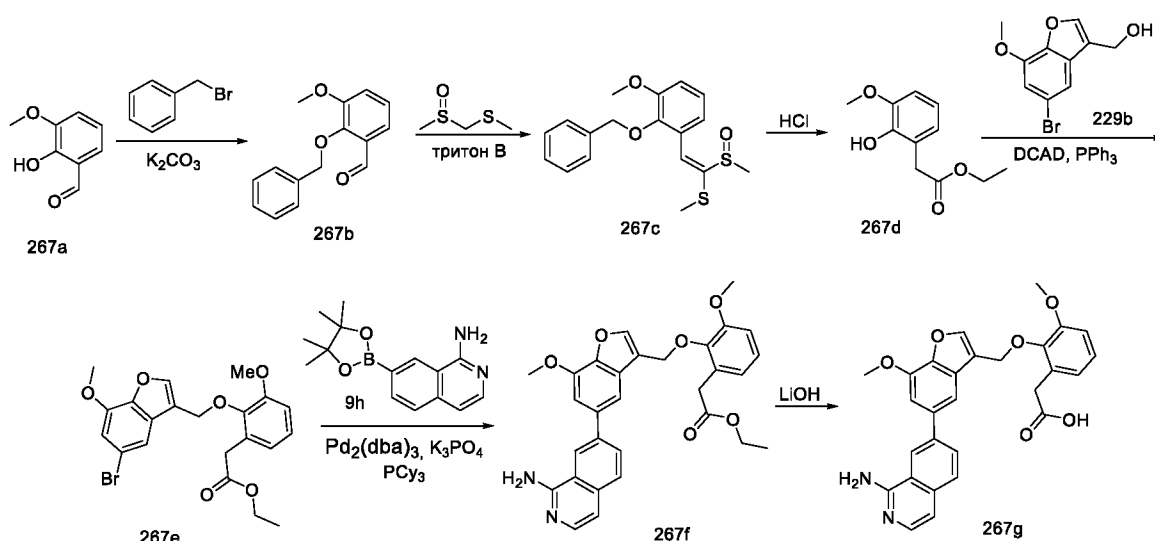
Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**266b**)

10 Соединение **266b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**266a**) (150 мг, 0,269 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (67,9 мг, 1,617 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-

15 дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**266b**) (40 мг, выход 28,1%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,13 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,09 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,94 (с, 1H), 8,46 – 8,37 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,09 – 8,00 (м, 2H), 8,00 – 7,90 (м, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,34 - 7,23 (м, 3H), 7,20 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,97 – 6,87

20 (м, 1H), 5,61 – 5,51 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,98 – 2,59 (м, 2H), 2,48 – 2,07 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -87,18 – -90,0 (м); МС (ИЭР+): 529,20 (M+1); (ИЭР-): 527,10 (M-1).

Схема 267



25 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (**267g**)

Стадия-1: Получение 2-(бензилокси)-3-метоксибензальдегида (**267b**)

Соединение **267b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из 2-гидрокси-3-метоксибензальдегида (**267a**) (5,0 г, 32,86 ммоль) в ДМФА (50 мл), используя бензилбромид (6,74 г, 39,41 ммоль), K_2CO_3 (13,62 г, 98,59 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч), с получением после обработки и очистки, используя метод-АУ, 2-(бензилокси)-3-метоксибензальдегида (**267b**) (6,8 г, выход 85%) в виде масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,13 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,55 – 7,31 (м, 6H), 7,30 – 7,09 (м, 2H), 5,17 (с, 2H), 3,93 (с, 3H).

Стадия-2: Получение (Z)-(2-(2-(бензилокси)-3-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (**267c**)

К перемешиваемому раствору 2-(бензилокси)-3-метоксибензальдегида (**267b**) (6,8 г, 28,07 ммоль) в ТГФ (136 мл) добавляли метил((метилсульфинил)метил)сульфан (5,58 г, 44,91 ммоль) при КТ 25% тритон-В в MeOH (9,38 мл, 14,03 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный остаток растворяли в воде и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали, используя метод-ВJ, с получением (E)-(3-(2-(бензилокси)-3-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)аллил)(метил)сульфана (**267c**) (8 г, выход 82%) в виде масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,76 (с, 1H), 7,70 – 7,57 (м, 1H), 7,46 – 7,36 (м, 2H), 7,41 – 7,26 (м, 3H), 7,23 – 7,11 (м, 2H), 4,96 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-гидрокси-3-метоксифенил)ацетата (**267d**)

К перемешиваемому раствору (E)-(3-(2-(бензилокси)-3-метоксифенил)-1-(метилсульфинил)аллил)(метил)сульфана (**267c**) (8,0 г, 22,96 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли при КТ HCl в EtOH (40 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали, используя метод-АУ, с получением этил-2-(2-гидрокси-3-метоксифенил)ацетата (**267d**) (2,6 г, выход 54%) в виде масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,67 (с, 1H), 6,85 (дт, $J = 7,8, 3,9$ Гц, 1H), 6,71 (к, $J = 3,3, 2,6$ Гц, 2H), 4,05 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,17 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия-4: Получение этил-7-(2-((5-бром-2-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**267e**)

Соединение **267e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метанола (**229b**) (350 мг, 1,361 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh_3 (411 мг, 1,566 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-3-метоксифенил)ацетат

(**267d**) (315 мг, 1,498 ммоль) в ДХМ (10 мл) и раствор DCAD (575 мг, 1,566 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-VD, этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**267e**) (370 мг, выход 60,5%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 449,1 (M+1).

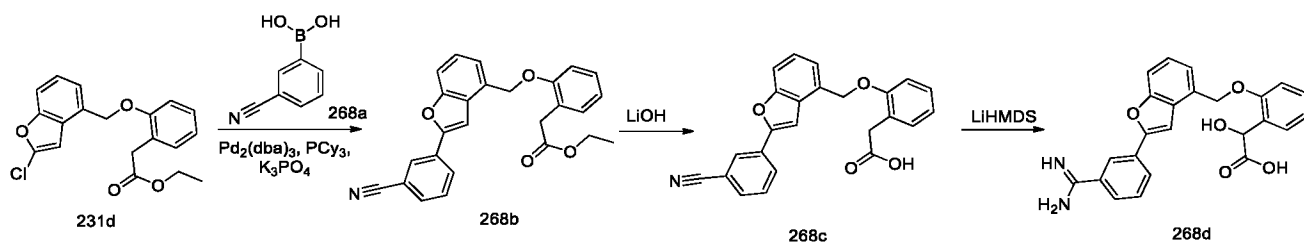
5 Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**267f**)

Соединение **267f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**267e**) (150 мг, 0,334 ммоль) в диоксане (12 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
10 диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (135 мг, 0,501 ммоль), K_3PO_4 (4M водный раствор, 0,334 мл, 1,335 ммоль), PCu_3 (28,1 мг, 0,100 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (45,9 мг, 0,050 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-E, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**267f**) (103 мг, 0,201 ммоль, выход 60,2%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 513,2
15 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (**267g**)

Соединение **267g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)ацетата (**267f**) (94 мг, 0,183 ммоль) в ТГФ (1,2 мл), ACN (0,6 мл), используя
20 1N раствор LiOH.H₂O (0,55 мл, 0,55 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)-3-метоксифенил)уксусной кислоты (**267g**) (43 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,22 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,21 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,38 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,08 (т, *J* = 4,3 Гц, 2H), 7,78 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,09 – 7,00 (м, 2H), 6,82 (дд, *J* = 5,6, 3,6 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,51 (с, 2H); МС (ИЭР+): 485,2 (M+1); (ИЭР-): 483,1 (M-1).

30 Схема 268



Получение 2-(2-((2-(3-карбамимидоилфенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)-2-гидроксиуксусной кислоты (**268d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-(3-цианофенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**268b**)

Соединение **268b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**231d**) (200 мг, 0,580 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (12 мл, 1:2), используя 3-цианофенилбороновую кислоту (**268a**) (170 мг, 1,160 ммоль; номер CAS 150255-96-2), K_3PO_4 (4М водный раствор, 0,580 мл, 2,32 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (106 мг, 0,116 ммоль) и PCy_3 (65,1 мг, 0,232 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-С, этил-2-(2-((2-(3-цианофенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**268b**) (149 мг, выход 62,4%) в виде желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 (т, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,25 (дт, $J = 8,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,88 (дт, $J = 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J = 5,7, 3,6$ Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (м, 2H), 7,33 - 7,22 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,99 - 6,88 (м, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,90 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 0,97 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Стадия-2: Получение 2-(2-((2-(3-цианофенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**268c**)

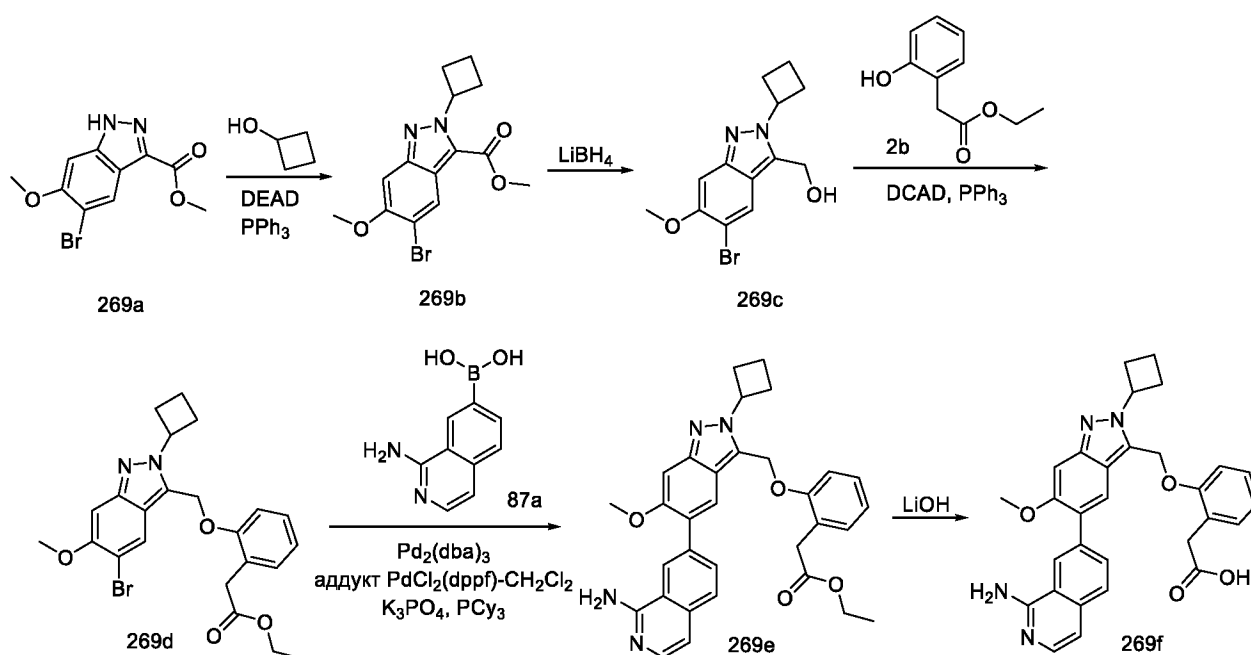
Соединение **268c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((2-(3-цианофенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**268b**) (146 мг, 0,355 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (89 мг, 2,129 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-ВГ, 2-(2-((2-(3-цианофенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**268c**) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР-): 382,1 (М-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((2-(3-карбамимидоилфенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)-2-гидроксиуксусной кислоты (**268d**)

К раствору 2-(2-((2-(3-цианофенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**268c**) (132 мг, 0,344 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ) (4,75 мл, 4,75 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили 2 М HCl (4 мл), концентрировали в вакууме и очищали, используя метод-Г, с получением HCl соли 2-(2-((2-(3-карбамимидоилфенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)-2-

гидроксиуксусной кислоты (**268d**) (28 мг, выход 19,53%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,52 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 9,55 (с, 2H, D $_2$ O обменивающийся), 9,30 (с, 2H, D $_2$ O обменивающийся), 8,44 – 8,32 (м, 1H), 8,32 – 8,17 (м, 1H), 7,91 – 7,81 (м, 2H), 7,75 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,51 – 7,35 (м, 3H), 7,29 (тд, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,98 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,76 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 5,54 – 5,32 (м, 3H); ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , D $_2$ O обмен) δ 8,28 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,23 (дт, $J = 7,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,82 – 7,67 (м, 3H), 7,62 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,45 – 7,23 (м, 4H), 7,12 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,45 – 5,33 (м, 3H); МС (ИЭР+): 417,1 (M+1); (ИЭР-): 415,1 (M-1).

10 Схема 269



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**269f**)

15 Стадия-1: Получение метил-5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-карбоксилата (**269b**)

Соединение **269b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-8, из метил-5-бром-6-метокси-1H-индазол-3-карбоксилата (**269a**) (2 г, 7,02 ммоль; номер CAS 1134328-15-6) в ТГФ, используя PPh $_3$ (3,68 г, 14,03 ммоль), циклобутанол (1,098 мл, 14,03 ммоль) и раствор DEAD (2,201 мл, 14,03 ммоль) в ТГФ с получением после обработки и очистки, используя метод-N, метил-5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-карбоксилата (**269b**) (1,64 г, выход 68,9%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+) 339,0 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метанола (**269c**)

Соединение **269c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-119, из метил-5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-карбоксилата (**269b**) (1,64 г, 4,84 ммоль) в ТГФ (100 мл), используя LiBH₄ (6,04 мл, 12,09 ммоль) и MeOH (0,489 мл, 12,09 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AW, (5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метанол (**269c**) (1,15 г, 3,70 ммоль, выход 76%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 311,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**269d**)

Соединение **269d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метанола (**269c**) (240 мг, 0,771 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (243 мг, 0,926 ммоль) этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (167 мг, 0,926 ммоль) и раствор DCAD (0,182 мл, 0,926 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**269d**) (750 мг) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 473,1 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**269e**)

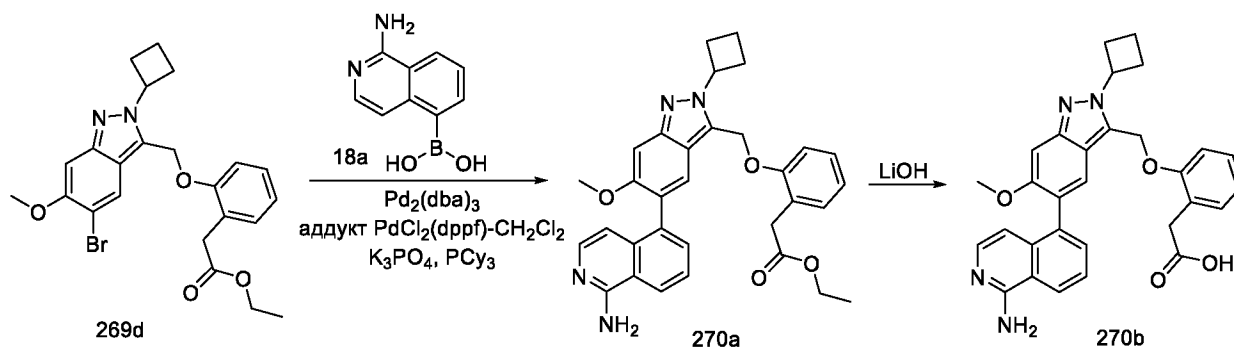
Соединение **269e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**269d**) (200 мг, 0,423 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (103 мг, 0,549 ммоль), К₃РO₄ (2 М водный раствор, 0,423 мл, 1,690 ммоль), РСu₃ (23,70 мг, 0,085 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,7 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,5 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**269e**) (65 мг, выход 28,7%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 537,2 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**269f**)

Соединение **269f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**269e**) (37 мг, 0,069 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH.H₂O (8,68 мг, 0,207 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**269f**) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*₆) δ 13,29 – 12,96 (м, 1H, D₂O обменивающийся), 9,27 – 8,84 (м,

2H, D₂O обменивающийся), 8,68 (с, 1H), 8,15 – 8,03 (м, 1H), 8,02 – 7,93 (м, 1H), 7,93 – 7,86 (м, 1H), 7,75 – 7,61 (м, 1H), 7,40 – 7,12 (м, 5H), 7,04 – 6,87 (м, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,24 (п, *J* = 8,3, 7,7 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 2,85 – 2,54 (м, 4H), 2,04 – 1,74 (м, 2H); МС (ИЭР+) 509,2 (M+1).

5 Схема 270



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**270b**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**270a**)

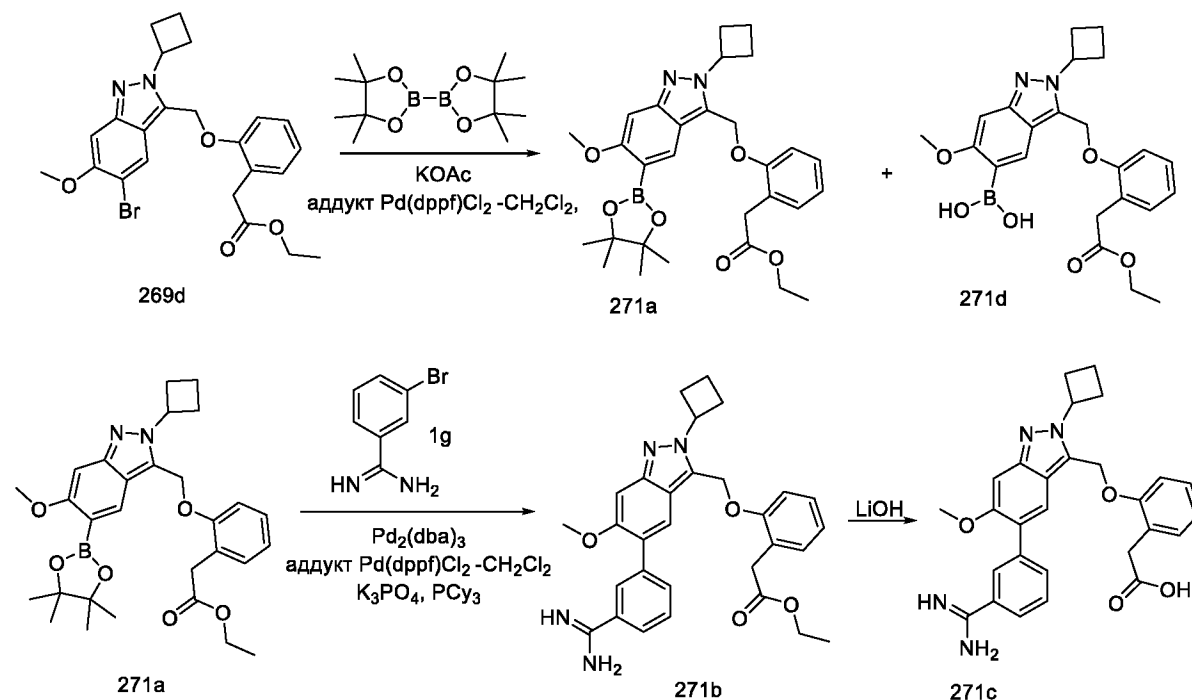
Соединение **270a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**269d**) (145 мг, 0,306 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (74,9 мг, 0,398 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,306 мл, 1,225 ммоль), PCy₃ (17,18 мг, 0,061 ммоль), Pd₂(dba)₃ (28,1 мг, 0,031 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (25,02 мг, 0,031 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**270a**) (30 мг, выход 18,25%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 537,3 (M+1).

20 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**270b**)

Соединение **270b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**270a**) (65 мг, 0,121 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (15,25 мг, 0,363 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**270b**) (4,0 мг, 7,87 мкмоль, выход 6,49%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,60 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,91 – 7,78

(м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,63 – 7,52 (м, 1H), 7,30 – 7,13 (м, 4H), 7,00 – 6,85 (м, 1H), 6,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,35 – 5,16 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 2,88 – 2,52 (м, 4H), 2,02 – 1,79 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,2 (M+1).

Схема 271



5

Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**271c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-циклобутил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271a**)

10 Соединение **271a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**269d**) (45 мг, 0,095 ммоль) в безводном диоксане (3 мл), используя BISPIN (48,3 мг, 0,190 ммоль), KOAc (23,32 мг, 0,238 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (4,66 мг, 5,70 мкмоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Z, смеси этил-2-(2-((2-циклобутил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271a**) (40 мг, выход 81%) и 2-циклобутил-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-6-метокси-2H-индазол-5-илбороновой кислоты (**271d**); МС (ИЭР+) 521,3 (M+1).

20 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-2-циклобутил-6-метокси-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271b**)

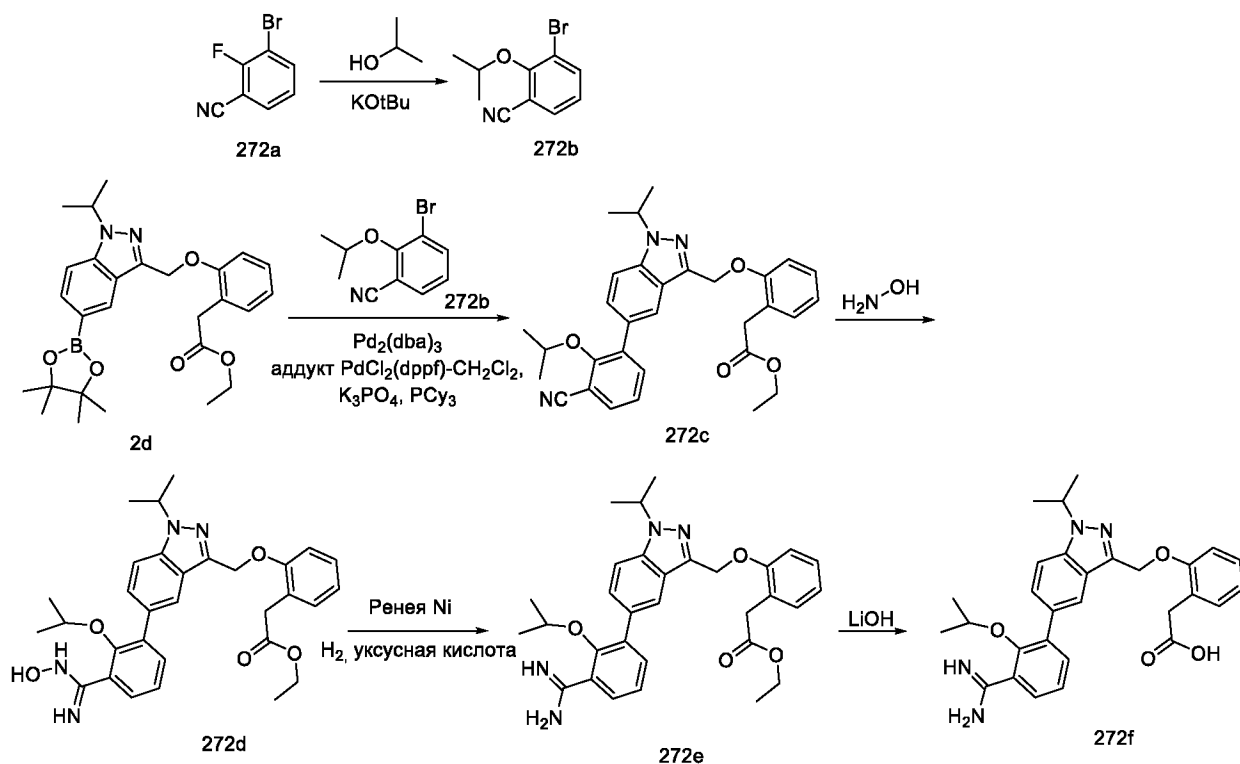
Соединение **271b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((2-циклобутил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271a**) (40 мг, 0,077 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл,

1:1), используя 3-бромбензидамид (**1g**) (15,3 мг, 0,077 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,077 мл, 0,307 ммоль), PCu_3 (4,31 мг, 0,015 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (7,04 мг, 7,69 мкмоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (6,28 мг, 7,69 мкмоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-ВК, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоилфенил)-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271b**) (37 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 513,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**271c**)

Соединение **271c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**271b**) (30 мг, 0,059 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (7,37 мг, 0,176 ммоль) в воде (1 мл) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолилфенил)-2-циклобутил-6-метокси-2Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**271c**) (4,6 мг, выход 16,22%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,37 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 9,11 – 8,90 (м, 2H, D_2O обменивающийся), 7,96 – 7,82 (м, 3H), 7,82 – 7,71 (м, 1H), 7,71 – 7,59 (м, 1H), 7,37 – 7,25 (м, 2H), 7,25 – 7,17 (м, 2H), 7,02 – 6,89 (м, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,33 – 5,16 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 2,84 – 2,56 (м, 4H), 2,00 – 1,79 (м, 2H); МС (ИЭР+): 485,2 (M+1).

20 Схема 272



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**272f**)

Стадия-1: Получение 3-бром-2-изопропоксибензонитрила (**272b**)

К раствору пропан-2-ола (3005 мг, 50 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) при 0 °С добавляли
5 раствор 2-метилпропан-2-ола калия (617 мг, 5,50 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) в
атмосфере азота и перемешивали в течение 10 мин при КТ. К данной смеси добавляли 3-
бром-2-фторбензонитрил (**272a**) (1000 мг, 5,00 ммоль; номер CAS 840481-82-5) и
перемешивали при КТ в течение 15 ч. Растворитель частично удаляли, а в данную смесь
10 добавляли эфир. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым
раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток
очищали, используя метод-АС, с получением 3-бром-2-изопропоксибензонитрила (**272b**)
(800 мг, выход 66,6%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,00
(дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,66 (гепт., J =
6,1 Гц, 1H), 1,34 (д, J = 6,1 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 240,00 и 242,00 (M+1).

15 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1Н-
индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272c**)

Соединение **272c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,
из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-
ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (500 мг, 1,045 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя
20 3-бром-2-изопропоксибензонитрил (**272b**) (326 мг, 1,359 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный
раствор, 2,090 мл, 4,18 ммоль), РСu₃ (58,6 мг, 0,209 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (85
мг, 0,105 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (96 мг, 0,105 ммоль), с получением после обработки и очистки,
используя метод-Р, этил-2-(2-((5-(3-циано-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-
3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272c**) (340 мг, выход 63,6%) в виде прозрачного масла; ¹H
25 ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,95 - 7,91 (м, 1H), 7,85 - 7,72 (м, 3H), 7,62 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц,
1H), 7,37 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 2H), 7,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,95 - 6,87 (м, 1H),
5,42 (с, 2H), 5,05 (п, J = 6,6 Гц, 1H), 3,88 (п, J = 6,0 Гц, 1H), 3,68 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,52 (с,
2H), 1,52 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 0,99 (д, J = 6,1 Гц, 6H), 0,81 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+):
512,20 (M+1); 534,20 (M+Na).

30 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-изопропоксифенил)-
1-изопропил-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272d**)

Соединение **272d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23,
из
35 этил-2-(2-((5-(3-циано-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1Н-индазол-3-
ил)метокси)фенил)ацетата (**272c**) (340 мг, 0,665 ммоль) в EtOH (10 мл), используя
гидроксиламин (0,439 мл, 6,65 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя

метод-Е, этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272d**) (200 мг, выход 55,3%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 545,30 (M+1).

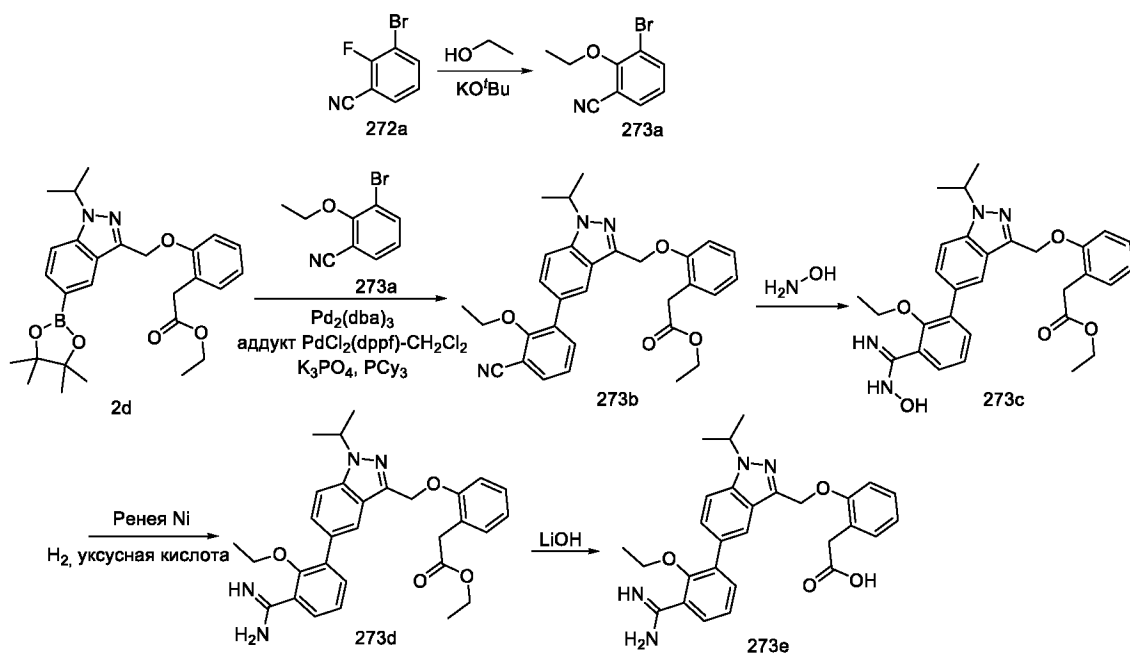
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272e**)

Соединение **272e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((5-(3-(N-гидроксикарбамимидолил)-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272d**) (200 мг, 0,367 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,021 мл, 0,367 ммоль), никель Ренея (0,367 ммоль) и водород (1 атм.), с получением после обработки и очистки, используя метод-А1, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272e**) (150 мг, выход 77%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 529,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**272f**)

Соединение **272f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**272e**) (150 мг, 0,284 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (71,4 мг, 1,702 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-изопропоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**272f**) (105 мг, выход 73,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,28 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 7,97 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 – 7,63 (м, 2H), 7,52 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,97 – 6,84 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,14 - 4,94 (м, 1H), 3,77 - 3,62 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 1,52 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 0,89 (д, J = 6,1 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 501,20 (M+1); МС (ИЭР-): 499,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₉H₃₂N₄O₄·HCl·1,5H₂O: С, 61,75; Н, 6,43; Cl, 6,28; N, 9,93; найдено: С, 61,61; Н, 6,47; Cl, 6,30; N, 9,96.

Схема 273



Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-этоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**273e**)

Стадия-1: Получение 3-бром-2-этоксibenзонитрила (**273a**)

- 5 Соединение **273a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-272, из этанола (2303 мг, 50,0 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл), используя раствор 2-метилпропан-2-олата калия (617 мг, 5,50 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) и 3-бром-2-фторбензонитрил (**272a**) (1000 мг, 5,00 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, 3-бром-2-этоксibenзонитрила (**273a**) (1 г, выход 88%) в виде белого
- 10 твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,00 (дд, $J = 8,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J = 7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,25 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,20 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(3-циано-2-этоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**273b**)

- Соединение **273b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,
- 15 из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (500 мг, 1,045 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 3-бром-2-этоксibenзонитрил (**273a**) (307 мг, 1,359 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 2,090 мл, 4,18 ммоль), PCy_3 (58,6 мг, 0,209 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (85 мг, 0,105 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96 мг, 0,105 ммоль), с получением после обработки и очистки,
- 20 используя метод-Р, этил-2-(2-((5-(3-циано-2-этоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**273b**) (430 мг, выход 83%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,94 - 7,90 (м, 1H), 7,85 - 7,73 (м, 3H), 7,62 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,38 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (м, 2H), 7,18 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,95 - 6,86 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,05 (п, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,03 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,78 - 3,69 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, J

= 6,6 Гц, 6H), 1,17 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,80 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 498,20 (M+1); 520,20 (M+Na);

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-(2-этокси-3-(N-гидроксикарбамимидолил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**273c**)

5 Соединение **273c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-23, из этил-2-(2-((5-(3-циано-2-этоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**273b**) (430 мг, 0,864 ммоль) в EtOH (10 мл), используя гидроксилламин (0,571 мл, 8,64 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Е, этил-2-(2-((5-(2-этокси-3-(N-гидроксикарбамимидолил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**273c**) (250 мг, выход 54,5%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 531,25 (M+1);

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-этоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**273d**)

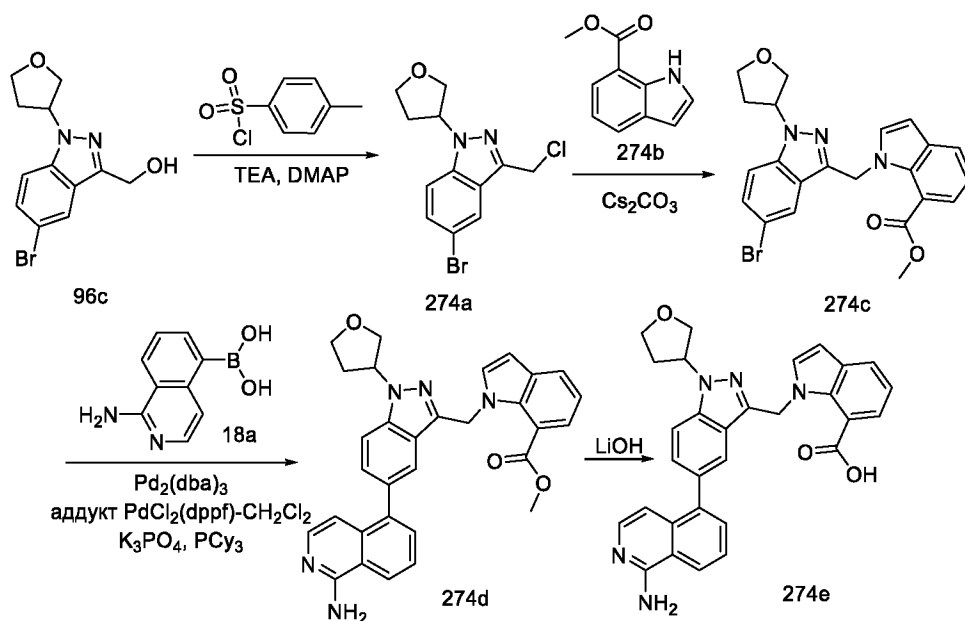
15 Соединение **273d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-24, из этил-2-(2-((5-(2-этокси-3-(N-гидроксикарбамимидолил)фенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**273c**) (250 мг, 0,471 ммоль) в EtOH (10 мл), используя AcOH (0,027 мл, 0,471 ммоль), никель Ренея (0,471 ммоль) и водород (1 атм.), с получением после обработки и очистки, используя метод-А1, этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-этоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**273d**) (200 мг, выход 82%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 515,25 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(3-карбамимидоил-2-этоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**273e**)

Соединение **273e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-этоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**273d**) (200 мг, 0,389 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH.H₂O (98 мг, 2,332 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(3-карбамимидолил-2-этоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**273e**) (85 мг, выход 45,0%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,08 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,34 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,20 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,00 – 7,93 (м, 1H), 7,83 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,73 – 7,62 (м, 2H), 7,52 (дд, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 6,97 – 6,87 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,16 – 4,89 (м, 1H), 3,59 – 3,46 (м, 4H), 1,53 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 0,98 (т, J = 7,0 Гц, 3H).; МС (ИЭР+): 487,20 (M+1); МС (ИЭР-): 485,10 (M-1); анализ рассчитывали для

$C_{28}H_{30}N_4O_4 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: С, 61,14; Н, 6,23; Cl, 6,44; N, 10,19; найдено: С, 61,18; Н, 6,29; Cl, 6,36; N, 10,17.

Схема 274



5 Получение 1-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты (**274e**)

Стадия-1: Получение 5-бром-3-(хлорметил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазола (**274a**)

Соединение **274a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-86, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**96c**) (500 мг, 1,683 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл), используя DMAP (10,28 мг, 0,084 ммоль), TEA (0,352 мл, 2,52 ммоль) и *n*-толуолсульфонилхлорид (642 мг, 3,37 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AL, 5-бром-3-(хлорметил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазола (**274a**) (220 мг, выход 41,4%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 5,57 - 5,42 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,13 - 3,99 (м, 2H), 3,96 - 3,77 (м, 2H), 2,46 - 2,36 (м, 1H), 2,34 - 2,18 (м, 1H); МС (ИЭР+): 315,00 и 317,00 (M+1).

Стадия-2: Получение метил 1-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**274c**)

Соединение **274c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из 5-бром-3-(хлорметил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазола (**274a**) (220 мг, 0,697 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя Cs₂CO₃ (681 мг, 2,091 ммоль) и 1H-индол-7-карбоксилат (**274b**) (366 мг, 2,091 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, метил-1-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**274c**) (210 мг, выход 66,3%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300

МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,80 - 7,74 (м, 1H), 7,60 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 3H), 7,04 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,46 - 5,30 (м, 1H), 4,07 - 4,01 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,87 - 3,78 (м, 2H), 2,42 - 2,13 (м, 2H); МС (ИЭР+): 454,10 и 456,10 (M+1).

5 Стадия-3: Получение метил-1-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**274d**)

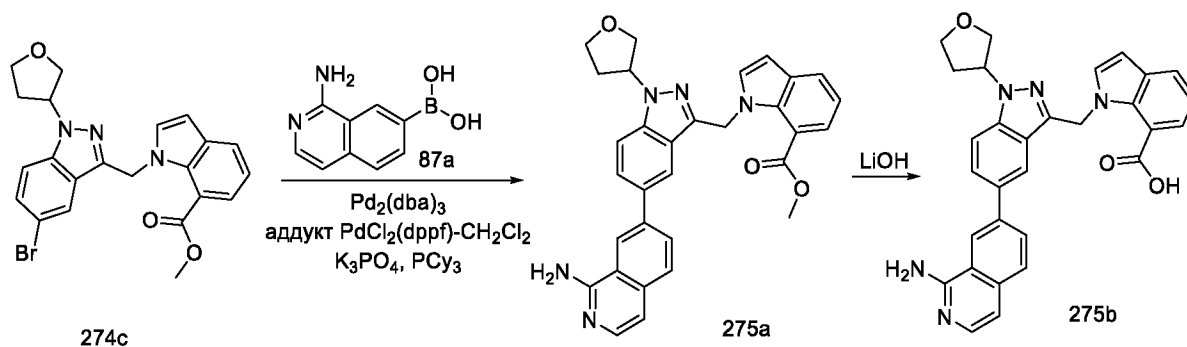
Соединение **274d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил-1-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**274c**) (100 мг, 0,22 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (62,1 мг, 0,33 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,44 мл, 0,88 ммоль), PCy₃ (12,35 мг, 0,044 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,98 мг, 0,022 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (20,16 мг, 0,022 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, метил-1-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**274d**) (70 мг, 15 выход 61,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 518,20 (M+1).

Стадия-4: Получение 1-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты (**274e**)

Соединение **274e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-1-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**274d**) (70 мг, 0,135 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (34,1 мг, 0,811 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 1-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты (**274e**) (20 мг, выход 29,4%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 - 7,67 (м, 5H), 7,60 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,04 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 6,09 - 5,98 (м, 2H), 5,52 - 5,34 (м, 1H), 4,15 - 4,02 (м, 2H), 3,93 - 3,86 (м, 2H), 2,40 - 2,33 (м, 2H); МС (ИЭР+): 504,20 (M+1); (ИЭР-): 502,10 (M-1).

30

Схема 275



Получение 1-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты (**275b**)

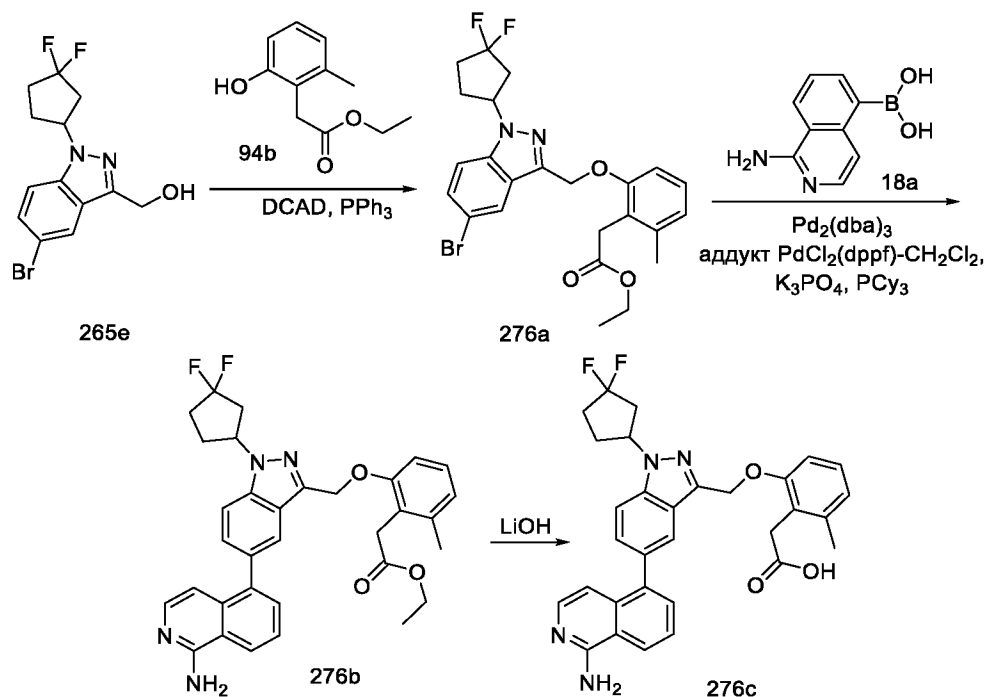
Стадия-1: Получение метил-1-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**275a**)

Соединение **275a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил 1-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**274c**) (100 мг, 0,22 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (62,1 мг, 0,330 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,440 мл, 0,880 ммоль), PCy_3 (12,35 мг, 0,044 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (17,98 мг, 0,022 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (20,16 мг, 0,022 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, метил-1-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**275a**) (70 мг, выход 61,4%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 518,20 (M+1).

Стадия-2: Получение 1-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты (**275b**)

Соединение **275b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-1-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоксилата (**275a**) (70 мг, 0,135 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор $LiOH \cdot H_2O$ (34,1 мг, 0,811 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 1-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты (**275b**) (28 мг, выход 41,1%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,93 (с, 1H), 8,18 – 8,08 (м, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 3H), 7,80 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,77 – 7,71 (м, 1H), 7,68 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (м, 1H), 7,26 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,04 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,15 – 6,07 (м, 2H), 5,50 – 5,31 (м, 1H), 4,13 – 3,98 (м, 2H), 3,91 – 3,77 (м, 2H), 2,39 – 2,26 (м, 2H); МС (ИЭР+): 504,20 (M+1); (ИЭР-): 502,10 (M-1).

Схема 276



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**276c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**276a**)

Соединение **276a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**265e**) (290 мг, 0,876 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (179 мг, 0,920 ммоль), PPh₃ (276 мг, 1,051 ммоль) и раствор DCAD (386 мг, 1,051 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-N, этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**276a**) (250 мг, выход 56,3%) в виде белого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,95 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,21 - 7,12 (м, 1H), 7,08 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,54 - 5,40 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,96 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,92 - 2,55 (м, 2H), 2,49 - 2,20 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,00 (т, J = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 507,10 и 509,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**276b**)

Соединение **276b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**276a**) (125 мг, 0,246 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (69,5 мг, 0,37 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,493 мл, 0,985 ммоль), PCy₃ (13,82 мг, 0,049 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂

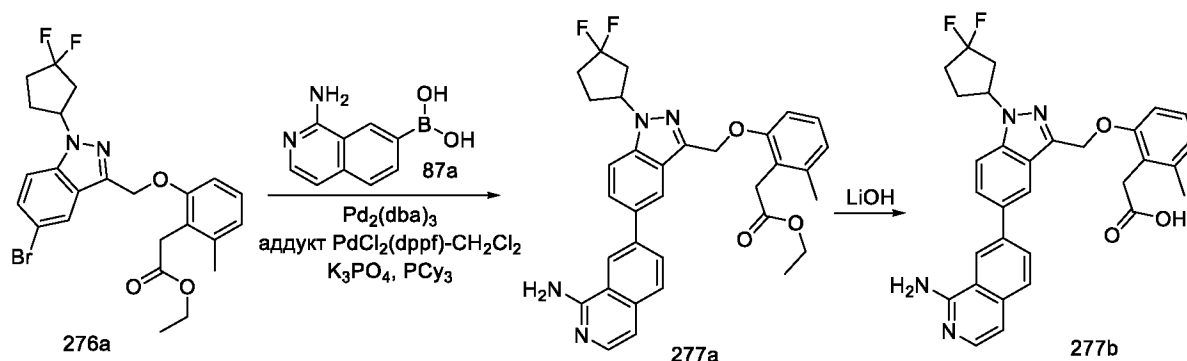
(20,12 мг, 0,025 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (22,56 мг, 0,025 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**276b**) (80 мг, выход 56,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 571,20 (M+1).

5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**276c**)

Соединение **276c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**276b**) (80 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1),

10 используя раствор LiOH·H₂O (35,3 мг, 0,841 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**276c**) (25 мг, выход 32,9%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,26 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,99 – 7,79 (м, 4H), 7,63 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, 1H), 7,20 – 7,04 (м, 2H), 6,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,86 – 6,71 (м, 1H), 5,64 – 5,48 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,94 – 2,59 (м, 2H), 2,48 – 2,19 (м, 4H), 2,17 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -87,28 – -89,83 (м); МС (ИЭР+): 543,20 (M+1); (ИЭР-): 541,20 (M-1).

Схема 277



20 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**277b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**277a**)

25 Соединение **277a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(3,3-дифторциклопентил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**276a**) (125 мг, 0,246 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (69,5 мг, 0,37 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 0,493 мл, 0,985 ммоль), PCy₃ (13,82 мг, 0,049 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂

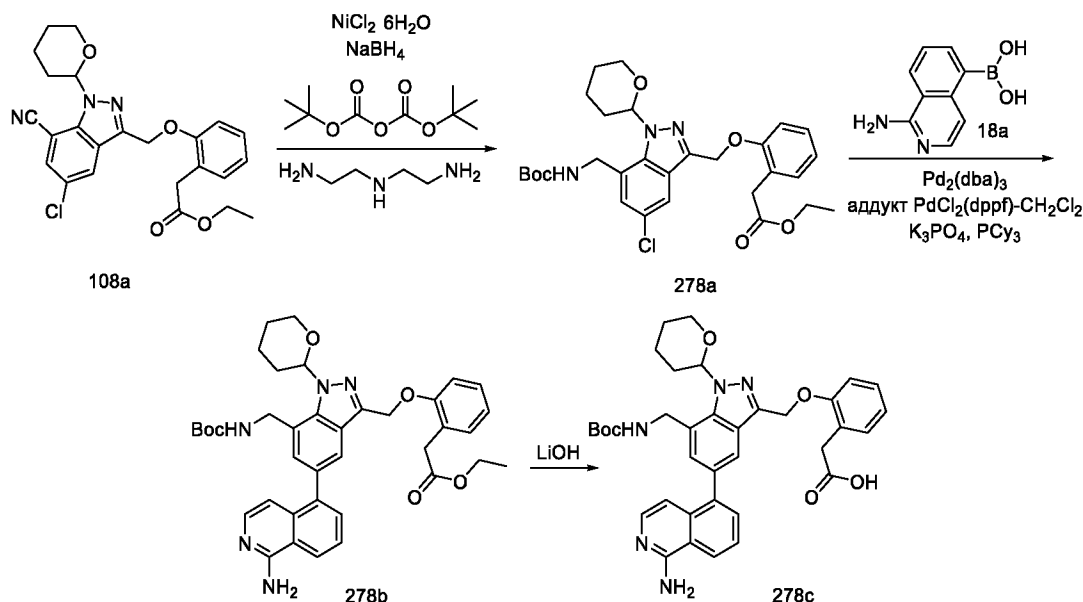
(20,12 мг, 0,025 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22,56 мг, 0,025 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**277а**) (80 мг, выход 56,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 571,20 (М+1).

5 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**277б**)

Соединение **277б** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**277а**) (80 мг, 0,14 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{TГФ}$ (6 мл, 1:1),

10 используя раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (35,3 мг, 0,841 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**277б**) (20 мг, выход 26,3%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,94 (с, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,09 – 7,99 (м, 2H), 7,99 – 7,91 (м, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,19 – 7,08 (м, 2H), 6,87 – 6,74 (м, 1H), 5,61 – 5,50 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,94 – 2,65 (м, 2H), 2,48 – 2,21 (м, 4H), 2,19 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -85,63 – -91,83 (м); МС (ИЭР+): 543,20 (М+1); (ИЭР-): 541,20 (М-1).

20 Схема 278



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**278с**)

25 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((7-(((*трет*-бутоксикарбониламино)метил)-5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**278а**)

К перемешиваемому раствору этил-2-(2-((5-хлор-7-циано-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**108a**) (440 мг, 0,969 ммоль) и (Вос)₂О (423 мг, 1,939 ммоль) в безводном этаноле (10 мл) при 0 °С добавляли NiCl₂·6H₂O (57,6 мг, 0,242 ммоль) с последующим NaBH₄ (110 мг, 2,91 ммоль) (малыми порциями в течение периода
5 10 мин. Реакция была экзотермической и бурной) и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,209 мл, 1,939 ммоль), оставляли перемешиваться в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. К данному остатку добавляли солевой раствор (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме.
10 Полученный остаток очищали, используя метод-В1, с получением этил-2-(2-((7-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**278a**) (400 мг, выход 73,9%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,20 и 582,20 (М+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-((трет-
15 бутоксикарбониламино)метил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**278b**)

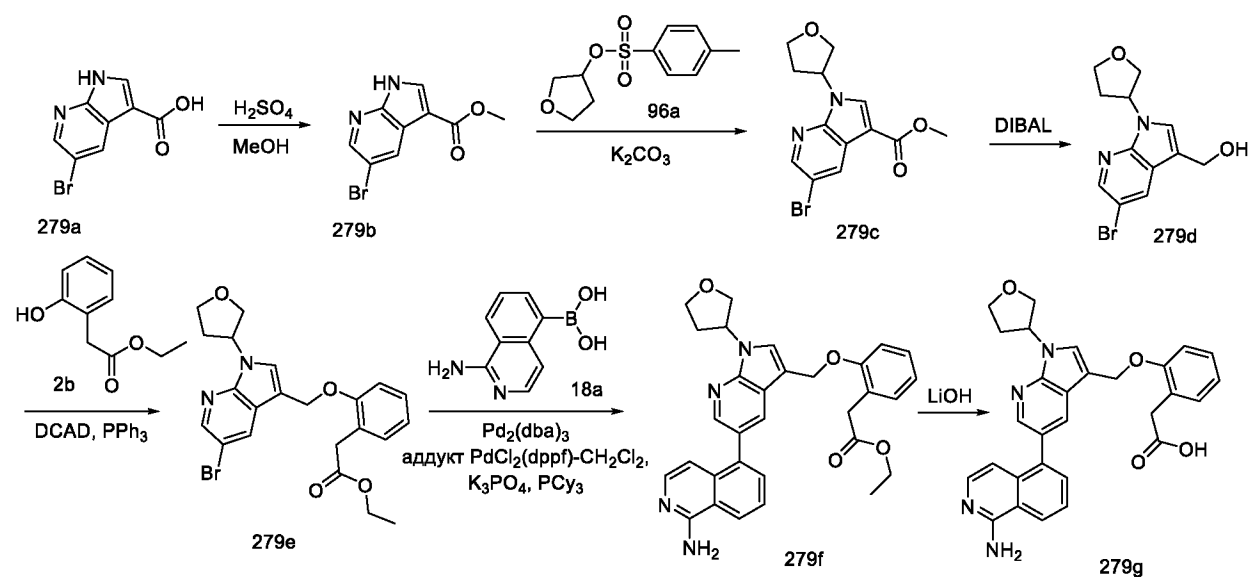
Соединение **278b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((7-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-5-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**278a**) (400 мг, 0,717 ммоль) в диоксане/ТГФ
20 (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (202 мг, 1,075 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,434 мл, 2,87 ммоль), РСu₃ (40,2 мг, 0,143 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (58,5 мг, 0,072 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (65,6 мг, 0,072 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-1-(тетрагидро-2Н-
25 пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**278b**) (200 мг, выход 41,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 666,30 (М+1);

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-((трет-
бутоксикарбониламино)метил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-
ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**278c**)

Соединение **278c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-1-
(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**278b**) (80 мг, 0,120
ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (30,3 мг, 0,721 ммоль) в воде
(2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-
35 аминоизохинолин-5-ил)-7-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-1-(тетрагидро-2Н-

пирран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**278c**) (35 мг, выход 45,7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,29 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,98 – 7,78 (м, 3H), 7,59 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 – 7,47 (м, 1H, D₂O обменивающийся), 7,36 (д, 1H), 7,24 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 7,17 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,96 – 6,85 (м, 1H), 5,88 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,82 (дд, J = 15,5, 6,5 Гц, 1H), 4,69 – 4,36 (м, 1H), 4,03 – 3,71 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,63 – 2,53 (м, 1H), 2,19 – 2,01 (м, 2H), 1,85 – 1,50 (м, 3H), 1,39 (с, 9H); МС (ИЭР+): 638,30 (M+1); (ИЭР-): 636,20 (M-1).

Схема 279



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**279g**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата (**279b**)

К раствору 5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты (**279a**) (5 г, 20,74 ммоль; номер CAS 849068-61-7) в MeOH (50 мл) добавляли серную кислоту (1,106 мл, 20,74 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали, используя метод-S, с получением метил-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата (**279b**) (4,6 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,79 (с, 1H), 8,41 (с, 2H), 8,31 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H); МС (ИЭР+): 254,95 и 256,95 (M+1); (ИЭР-): 252,90 и 254,90 (M-1).

Стадия-2: Получение метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата (**279c**)

Соединение **279c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из метил-5-бром-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата (**279b**) (2,5 г, 9,80 ммоль) в

ДМФА (30 мл), используя K_2CO_3 (2,71 г, 19,60 ммоль), тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (**96a**) (4,75 г, 19,60 ммоль) и нагревая при 60 °С в течение ночи, с получением после обработки и очистки, используя метод-АО, метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата (**279c**) (3 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 325,00 и 327,00 (M+1).

Стадия-3: Получение (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанола (**279d**)

Соединение **279d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-2, из метил-5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбоксилата (**279c**) (2 г, 6,15 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя DIBAL (1М раствор в ДХМ, 15,38 мл, 15,38 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-D, (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанола (**279d**) (300 мг, выход 16,41%) в виде светло-желтого масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,32 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 5,52 - 5,31 (м, 1H), 5,03 - 4,94 (м, 1H), 4,61 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,16 - 4,04 (м, 1H), 4,03 - 3,91 (м, 1H), 3,91 - 3,78 (м, 2H), 2,49 - 2,41 (м, 1H), 2,20 - 2,02 (м, 1H); МС (ИЭР+): 297,00 и 299,00 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**279e**)

Соединение **279e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метанола (**279d**) (300 мг, 1,010 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (218 мг, 1,212 ммоль), PPh_3 (397 мг, 1,514 ммоль) раствор DCAD (556 мг, 1,514 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-S, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**279e**) (180 мг, выход 38,8%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 459,10 и 461,10 (M+1); (ИЭР+): 481,10 и 483,00 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**279f**)

Соединение **279f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**279e**) (180 мг, 0,392 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (111 мг, 0,588 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 0,784 мл, 1,567 ммоль), PCu_3 (21,98 мг, 0,078 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (32,0 мг, 0,039 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (35,9 мг, 0,039 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AM, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-

1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**279f**) (55 мг, выход 26,9%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,25 (M+1).

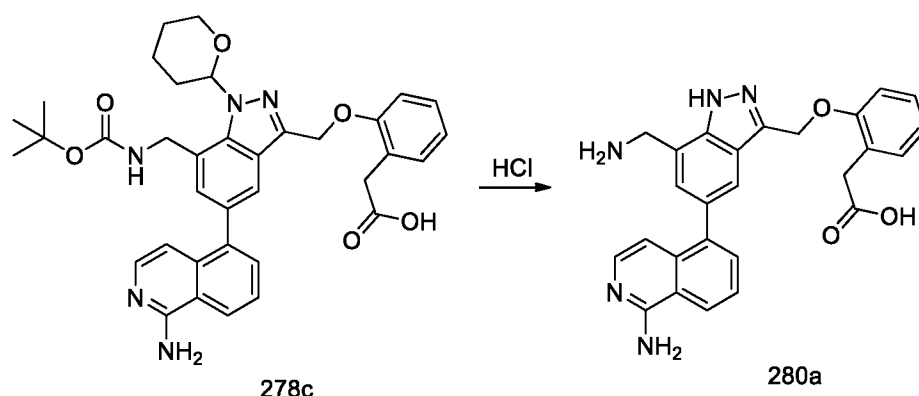
Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**279g**)

5 Соединение **279g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**279f**) (50 мг, 0,096 ммоль) в MeOH/ТГФ (4 мл, 1:1), используя раствор LiOH·H₂O (12,04 мг, 0,287 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)фенил)уксусной

10 кислоты (**279g**) (6 мг, выход 12,68%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,34 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,84 – 7,74 (м, 2H), 7,67 - 7,60 (м, 1H), 7,59 – 7,53 (м, 1H), 7,27 – 7,14 (м, 3H), 6,93 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 6,91 – 6,85 (м, 1H), 6,79 (д, J = 6,2 Гц, 1H),

15 5,65 – 5,48 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,20 – 3,99 (м, 2H), 3,99 – 3,83 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 2,64 – 2,52 (м, 1H), 2,30 – 2,06 (м, 1H); МС (ИЭР+): 495,20 (M+1); (ИЭР-): 493,10 (M-1).

Схема 280



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(аминометил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**280a**)

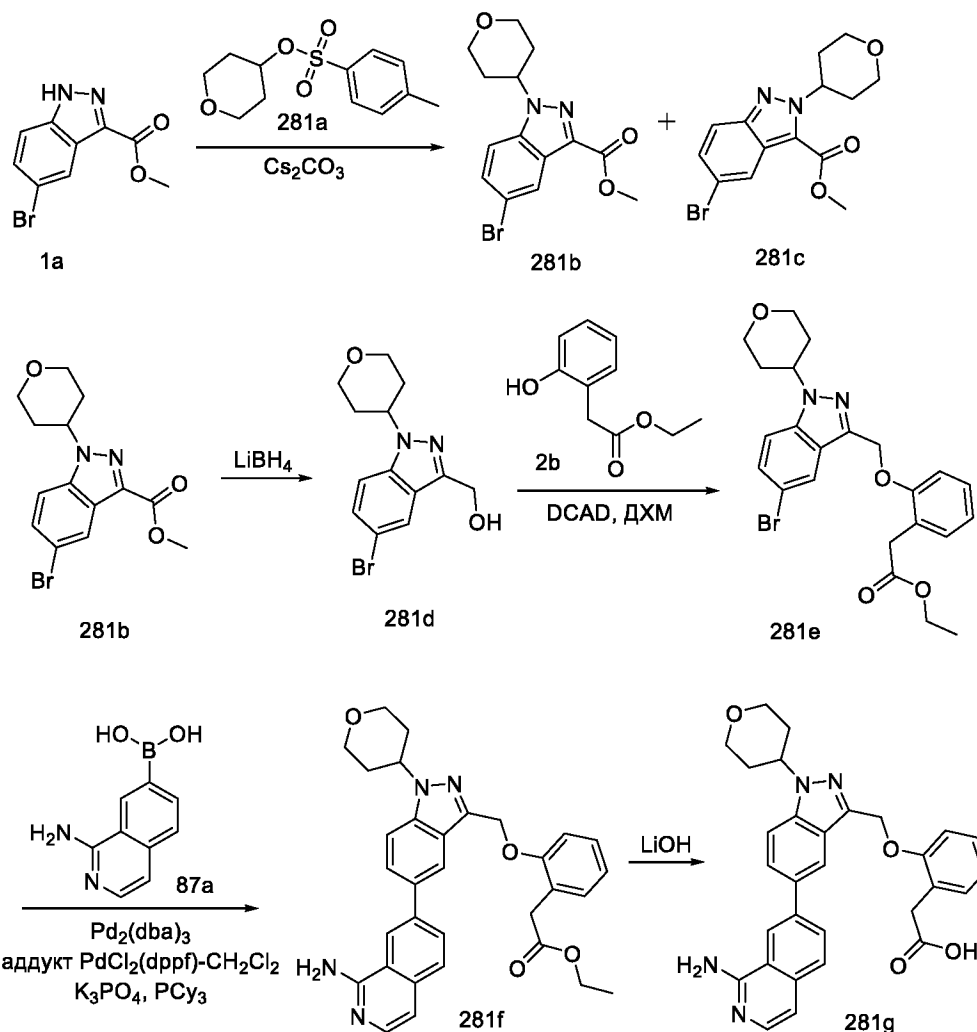
20

К раствору 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-((*tert*-бутоксикарбониламино)метил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**278c**) (40 мг, 0,063 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли HCl (4 М HCl в диоксане) (0,157 мл, 0,627 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до

25 комнатной температуры, концентрировали в вакууме, а полученный остаток очищали, используя метод-G, с получением HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(аминометил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**280a**) (20 мг, выход 70,3%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,71 (с, 1H, D₂O

обменивающийся), 13,38 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,24 (с, 3H, D₂O обменивающийся), 8,71 – 8,48 (м, 4H, 3H D₂O обменивающийся), 8,01 – 7,84 (м, 3H), 7,69 – 7,58 (м, 2H), 7,30 – 7,21 (м, 2H), 7,17 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,95 – 6,83 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,52-4,40 (м, 2H), 3,47 (с, 2H); МС (ИЭР+): 454,20 (M+1).

Схема 281



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**281g**)

10 Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**281b**) и метил-5-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**281c**)

Соединения **281b** и **281c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (10,17 г, 39,9 ммоль) в ДМФА
 15 (60 мл), используя Cs₂CO₃ (26,0 г, 80 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-ил-4-метилбензолсульфонат (**281a**) (10,22 г, 39,9 ммоль; номер CAS 97986-34-0), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)-1Н-индазол-3-карбоксилат (**281b**) (6,354 г, выход 47,0%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,97 (д, J = 9,0 Гц, 1Н), 7,69 - 7,63 (м, 2Н), 5,07 (тд, J = 11,3, 5,4 Гц, 1Н), 4,07 - 3,98 (м, 2Н), 3,93 (с, 3Н), 3,57 (тд, J = 11,8, 2,1 Гц, 2Н), 2,09 (дк, J = 12,1, 4,5 Гц, 2Н), 2,03 - 1,83 (м, 2Н); МС (ИЭР+): 339,00 (M+1) и метил-5-бром-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2Н-индазол-3-карбоксилата (**281c**) (2,135 г, 6,29 ммоль, выход 15,79%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 339,10 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**281d**)

Соединение **281d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-119, из метил-5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоксилата (**281b**) (6,354 г, 18,73 ммоль) в ТГФ (150 мл), используя LiBH₄ (23,42 мл, 46,8 ммоль) и MeOH (1,895 мл, 46,8 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AW, (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**281d**) (3,216 г, выход 55,2%) в виде прозрачного масла; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,06 (д, J = 1,9 Гц, 1Н), 7,73 (д, J = 9,0 Гц, 1Н), 7,50 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1Н), 5,34 (т, J = 5,9 Гц, 1Н), 4,93 - 4,78 (м, 1Н), 4,75 (д, J = 5,9 Гц, 2Н), 4,05 - 3,94 (м, 2Н), 3,54 (тд, J = 12,0, 2,0 Гц, 2Н), 2,18 - 1,96 (м, 2Н), 1,86 (дд, 2Н); МС (ИЭР+): 311,00 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**281e**)

Соединение **281e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**281d**) (3,216 г, 10,34 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (2,98 г, 11,37 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (2,235 г, 12,40 ммоль) и раствор DCAD (4,17 г, 11,37 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**281e**) (3,104 г, выход 63,4%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 473,1 и 475,1 (M+1); (ИЭР-): 471,1 и 473,0 (M-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**281f**)

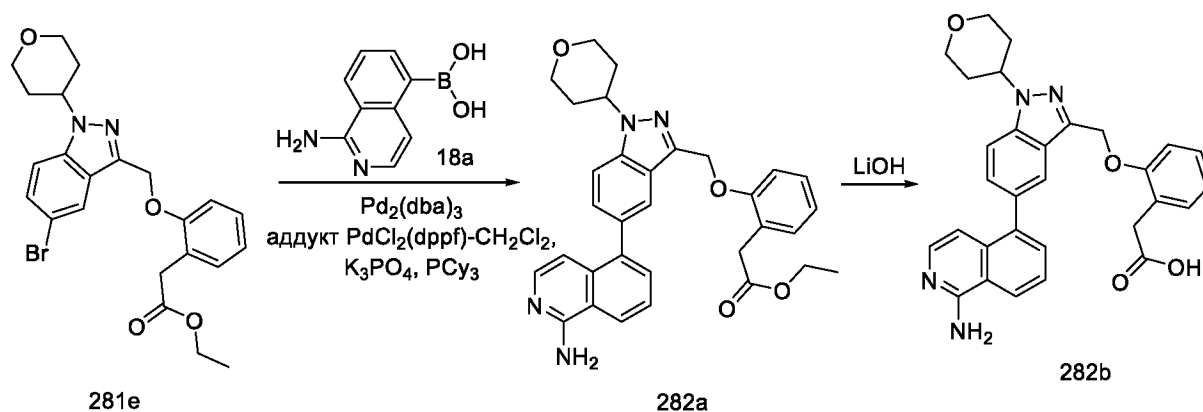
Соединение **281f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**281e**) (700 мг, 1,479 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (361 мг, 1,922 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,479 мл, 5,92 ммоль), РСu₃ (83 мг, 0,296 ммоль), Pd₂(dba)₃ (135 мг, 0,148 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (121 мг, 0,148 ммоль), с получением после

обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетат (**281f**) (331 мг, выход 41,7%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 537,30 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**281g**)

Соединение **281g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**281f**) (331 мг, 0,617 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (78 мг, 1,850 ммоль) в воде (1 мл) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соль 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**281g**) (80,1 мг, выход 25,5%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,54 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,18 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,20 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,01 (с, 1H), 8,47 – 8,38 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 8,01 – 7,93 (м, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,24 (м, 3H), 7,21 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,98 – 6,88 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,08 – 4,92 (м, 1H), 4,10 – 3,97 (м, 2H), 3,66 – 3,57 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,25 – 2,05 (м, 2H), 2,03 – 1,85 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,10 (М+1); (ИЭР-): 507,10 (М-1).

Схема 282



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**282b**)

Стадия-1: Получение этил-4-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**282a**)

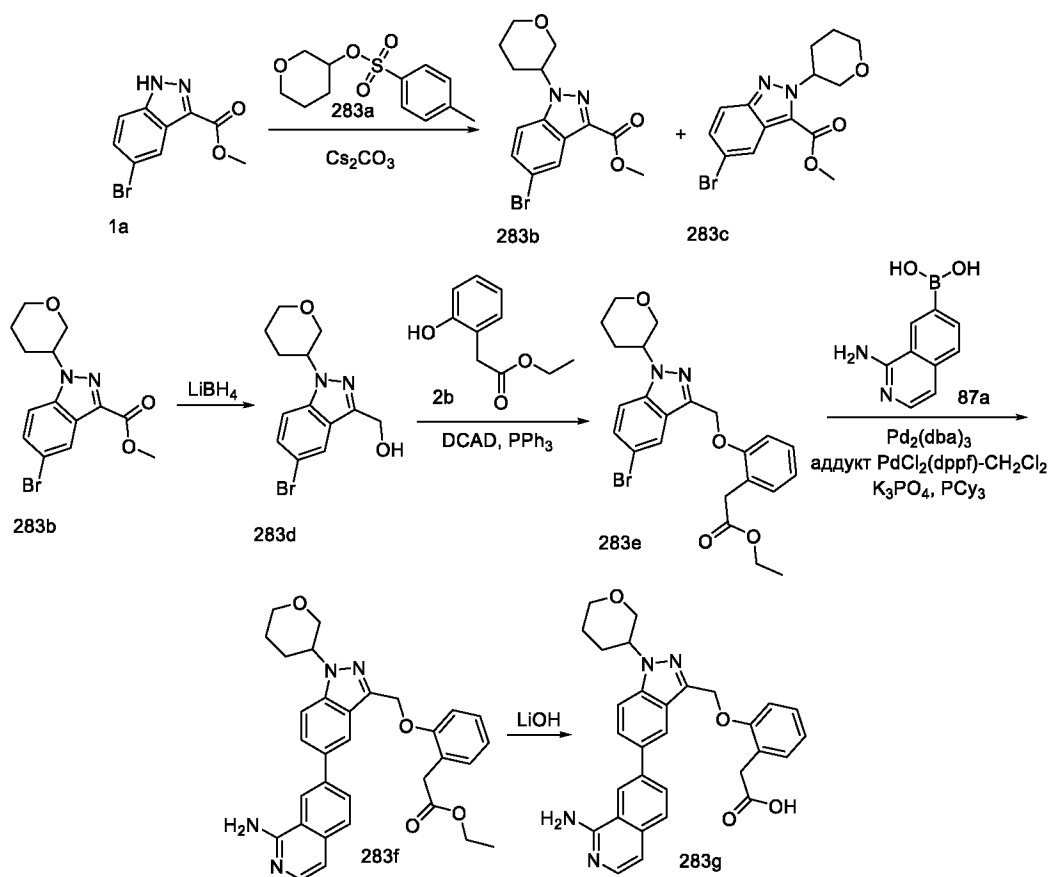
Соединение **282a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**281e**) (700 мг, 1,479 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (361 мг, 1,922 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,479 мл, 5,92 ммоль), PCy₃ (83 мг, 0,296 ммоль), Pd₂(dba)₃ (135 мг,

0,148 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (121 мг, 0,148 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**282a**) (168 мг, выход 21,17%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 537,20 (M+1).

- 5 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**282b**)

Соединение **282b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**282a**) (168 мг, 0,313 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (39,4 мг, 0,939 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**282b**) (118,1 мг, 0,232 ммоль, выход 74,2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,30 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,93 (м, 2H), 7,91 – 7,81 (м, 2H), 7,63 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,49 (дд, *J* = 8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (м, 2H), 7,18 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,00 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,95 – 6,87 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,08 – 4,92 (м, 1H), 4,12 – 3,99 (м, 2H), 3,66 – 3,56 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,30 – 2,08 (м, 2H), 2,05 – 1,87 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-): 507,20 (M-1).

20 Схема 283



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**283g**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**283b**) и метил-5-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**283c**)

Соединения **283b** и **283c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (22,39 г, 88 ммоль) в ДМФА (60 мл), используя Cs_2CO_3 (57,2 г, 176 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (22,5 г, 88 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-А, метил-5-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**283b**) (3,233 г, выход 10,86%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J = 9,0, 1,9$ Гц, 1H), 5,02 - 4,86 (м, 1H), 4,01 (дд, $J = 10,7, 4,3$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,89 (т, $J = 3,3$ Гц, 1H), 3,67 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,50 - 3,44 (м, 1H), 2,17 (к, $J = 8,2, 7,4$ Гц, 2H), 1,84 (дд, $J = 7,8, 4,3$ Гц, 2H); МС (ИЭР+): 339,00 и 341,1 (M+1) и метил-5-бром-2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**283c**) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 339,00 и 341,0 (M+1).

Стадия-2: Получение (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**283d**)

Соединение **283d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-119, из метил-5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксилата (**283b**) (3,233 г, 9,53 ммоль) в ТГФ (75 мл), используя LiВН₄ (11,91 мл, 23,83 ммоль) и MeOH (0,964 мл, 23,83 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AW, (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**283d**) (2,408 г, выход 81%) в виде прозрачного масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,05 (д, J = 1,8 Гц, 1Н), 7,74 (д, J = 9,0 Гц, 1Н), 7,49 (дд, J = 8,9, 1,9 Гц, 1Н), 5,35 (т, J = 5,9 Гц, 1Н), 4,72 (дд, J = 11,8, 5,4 Гц, 3Н), 3,92 (ддд, J = 11,9, 8,2, 4,3 Гц, 2Н), 3,63 (т, J = 10,5 Гц, 1Н), 3,48 - 3,33 (м, 1Н), 2,13 (дд, J = 19,3, 7,7 Гц, 2Н), 1,79 (дп, J = 10,3, 4,3 Гц, 2Н); МС (ИЭР+): 311,00 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-3-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283e**)

Соединение **283e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метанола (**283d**) (2,408 г, 7,74 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя PPh₃ (2,233 г, 8,51 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,673 г, 9,29 ммоль) и раствор DCAD (3,13 г, 8,51 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283e**) (2,002 г, выход 54,7%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 473,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283f**)

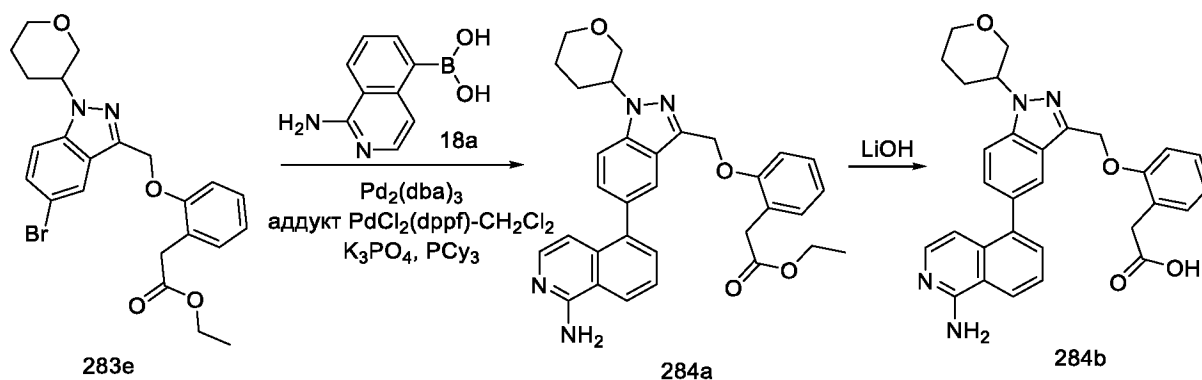
Соединение **283f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283e**) (700 мг, 1,479 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, 1:1), используя 1-аминоизохинолин-7-илбороновую кислоту (**87a**) (361 мг, 1,922 ммоль), К₃РO₄ (2 М водный раствор, 1,479 мл, 5,92 ммоль), РСu₃ (83 мг, 0,296 ммоль), Pd₂(dba)₃ (135 мг, 0,148 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (121 мг, 0,148 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283f**) (398 мг, выход 50,2%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**283g**)

Соединение **283g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**283f**) (398 мг, 0,742 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (93 мг, 2,225 ммоль) в воде (1 мл) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**283g**) (83,9 мг, выход 22,24%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,24 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,42 (дд, *J* = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 3H), 7,20 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,97 – 6,87 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,94 – 4,78 (м, 1H), 4,07 – 3,87 (м, 2H), 3,72 (т, *J* = 10,5 Гц, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,51 – 3,41 (м, 1H), 2,31 – 2,10 (м, 2H), 1,93 – 1,76 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-): 507,10 (M-1).

Схема 284



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**284b**)

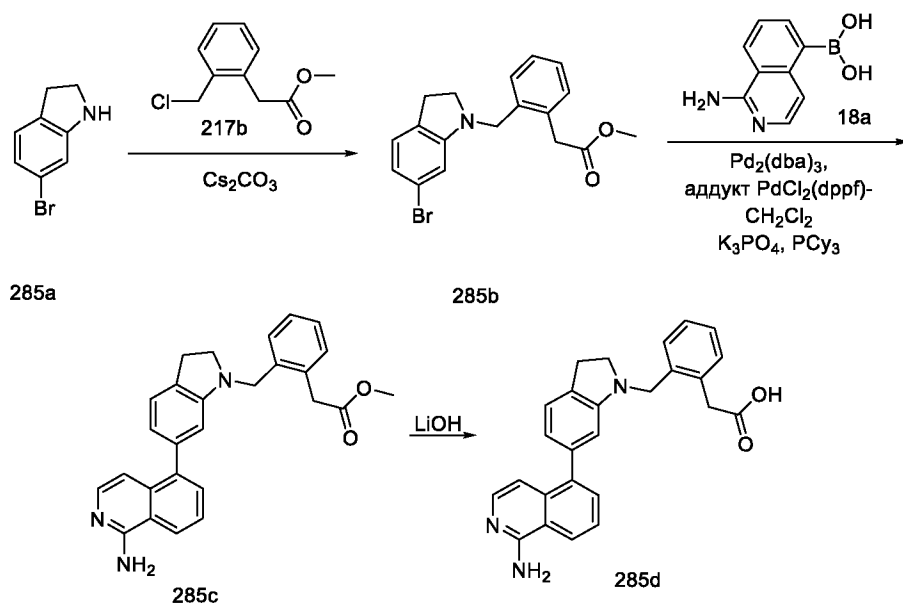
Стадия-1: Получение этил-3-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**284a**)

Соединение **284a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**283e**) (700 мг, 1,479 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (361 мг, 1,922 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 1,479 мл, 5,92 ммоль), PCy₃ (83 мг, 0,296 ммоль), Pd₂(dba)₃ (135 мг, 0,148 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (121 мг, 0,148 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**284a**) (120 мг, выход 15,12%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**284b**)

Соединение **284b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1. из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**284a**) (120 мг, 0,224 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя раствор LiOH·H₂O (28,2 мг, 0,671 ммоль) в воде (1 мл) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**284b**) (144,4 мг, выход 127%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,37 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,20 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,01 – 7,91 (м, 2H), 7,91 – 7,77 (м, 2H), 7,62 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 4,1 Гц, 2H), 7,17 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,98 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,94 – 6,84 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,93 – 4,76 (м, 1H), 4,07 – 3,99 (м, 1H), 3,97 – 3,87 (м, 1H), 3,75 (т, *J* = 10,5 Гц, 1H), 3,53 – 3,43 (м, 3H), 2,33 – 2,11 (м, 2H), 1,94 – 1,74 (м, 2H); МС (ИЭР+): 509,10 (M+1); (ИЭР-): 507,10 (M-1).

Схема-285



15 Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)индолин-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**285d**)

Стадия-1: Получение метил-2-(2-((6-броминдолин-1-ил)метил)фенил)ацетата (**285b**)

К раствору 6-броминдолина (**285a**) (200 мг, 1,01 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0 °С добавляли карбонат цезия (987 мг, 3,03 ммоль) перемешивали в течение 15 мин и добавляли метил-2-(2-(хлорметил)фенил)ацетат (**217b**) (221 мг, 1,111 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до 60 °С, перемешивали в течение 15 ч, выливали в EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-*J*, с получением метил-2-(2-((6-

броминдолин-1-ил)метил)фенил)ацетата (**285b**) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 360,00 и 362,00 (M+1).

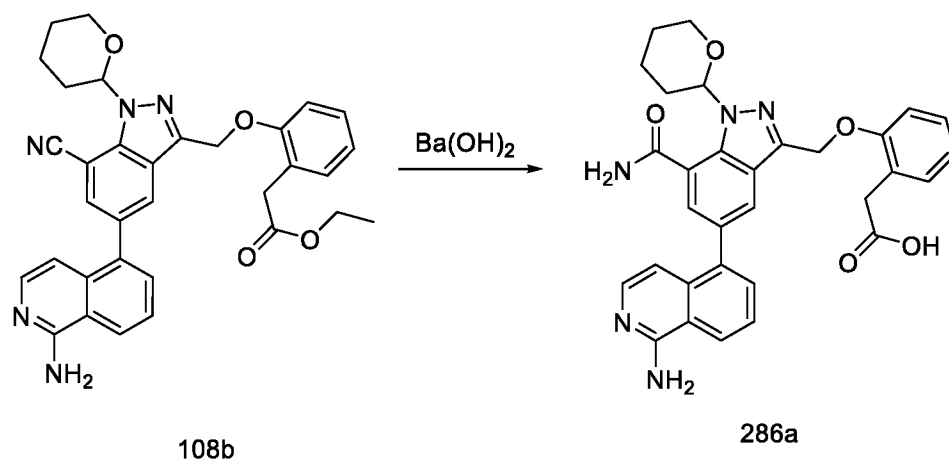
Стадия-2: Получение метил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)индолин-1-ил)метил)фенил)ацетата (**285c**)

5 Получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из метил-2-(2-((6-броминдолин-1-ил)метил)фенил)ацетата (**285b**) (200 мг, 0,555 ммоль) в диоксане/ТГФ (6 мл, соотношение 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (157 мг, 0,833 ммоль), 2 М водный раствор трикалия фосфата (1,11 мл, 2,221 ммоль), трициклогексилфосфин (31,1 мг, 0,111 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (45,3 мг, 0,056 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (50,8 мг, 0,056 ммоль) и нагревая при 90 °С в течение 2 ч. Это дало после
10 обработки и очистки, используя метод-Т, метил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)индолин-1-ил)метил)фенил)ацетат (**285c**) (120 мг, выход 57,3%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 424,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)индолин-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**285d**)

Получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)индолин-1-ил)метил)фенил)ацетата (**285c**) (150 мг, 0,354 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл), используя гидрат гидроксида лития (89 мг, 2,125 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)индолин-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (**285d**) (35 мг, выход
20 24%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,72 – 13,31 (м, 1H, D₂O обменивающийся), 9,26 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 – 7,73 (м, 2H), 7,66 – 7,55 (м, 1H), 7,41 – 7,30 (м, 1H), 7,30 – 7,14 (м, 4H), 7,01 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (дд, 1H), 6,57 – 6,46 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,30 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 2,98
25 (т, J = 8,3 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 410,10 (M+1); (ИЭР-): 408,10 (M-1).

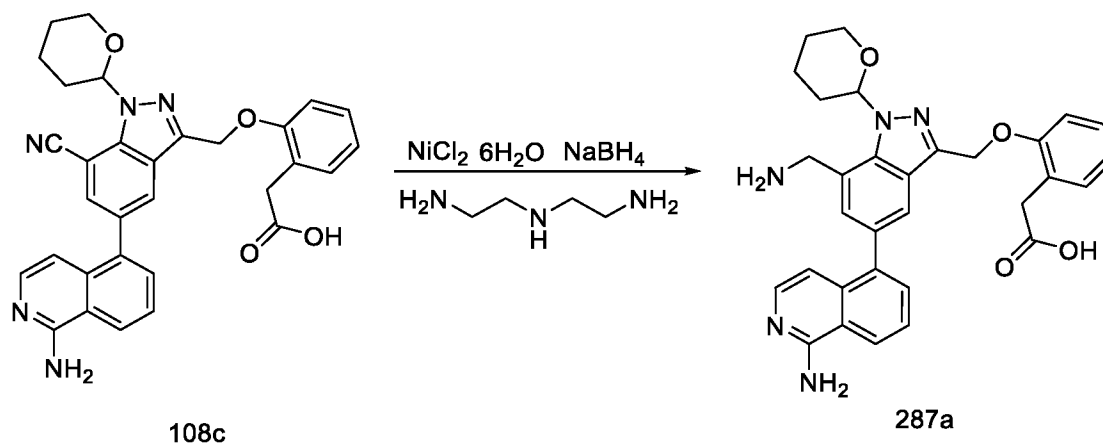
Схема-286



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-карбамоил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**286a**)

К раствору этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-циано-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**108b**) (130 мг, 0,231 ммоль) в 2-пропанол (4
5 мл) и воде (12 мл) добавляли гидроксид бария (198 мг, 1,157 ммоль) и нагревали при 100 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, подкисляли насыщ. водн. KHSO₄, а полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-G, с получением HCl соли 2-(2-
10 ((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-карбамоил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**286a**) (30 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,50 – 12,97 (м, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,12 – 7,95 (м, 2H), 7,87 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,31 – 7,21 (м, 2H), 7,18 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,97 – 6,82 (м, 1H), 6,15 – 6,04 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,82 – 3,70 (м, 1H), 3,67 – 3,53 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,46 – 2,31 (м, 1H), 2,31 – 2,13 (м, 1H), 2,13 – 1,99 (м, 1H), 1,77 – 1,44 (м, 3H); МС (ИЭР+): 552,20 (M+1); (ИЭР-): 550,10 (M-1).

Схема-287

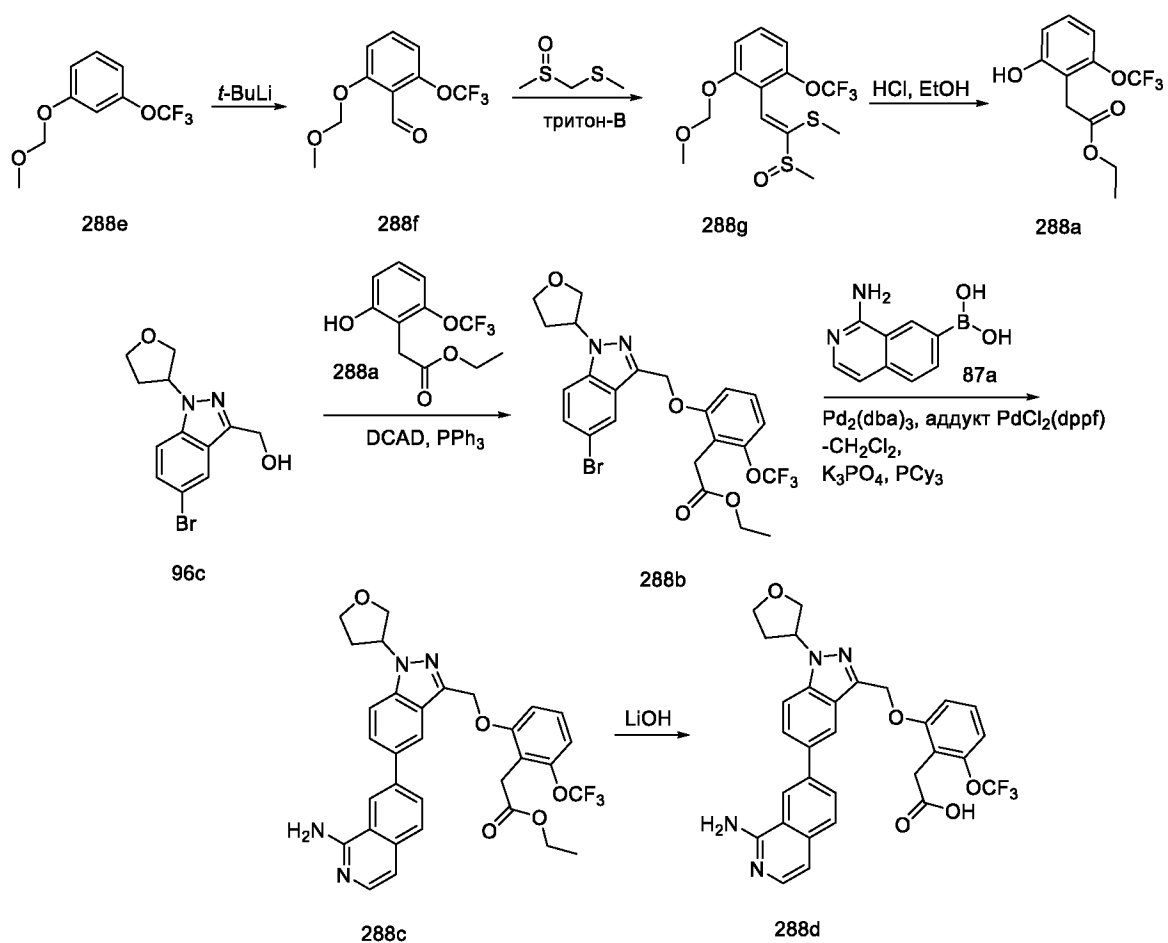


Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(аминометил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**287a**)

К раствору 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-циано-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**108c**) (120 мг, 0,225 ммоль) в безводном
25 этаноле (10 мл), охлажденном до 0 °С, добавляли гексагидрат хлорида никеля(II) (13,36 мг, 0,056 ммоль) с последующим добавлением борогидрида натрия (25,5 мг, 0,675 ммоль) малыми порциями в течение периода 10 мин (осторожно: реакция экзотермическая и

бурная) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Как только реакция завершилась добавляли N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,049 мл, 0,450 ммоль), перемешивали в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали соевым раствором, экстрагировали этилацетатом (2 x 150 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-VI, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали, используя метод-G, с получением HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-7-(аминометил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**287a**) (12 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,42 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,28 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,78 – 8,58 (м, 4H, 3H D₂O обменивающийся), 8,29 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,06 – 7,95 (м, 2H), 7,89 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,69 – 7,58 (м, 2H), 7,25 (д, J = 4,1 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,97 – 6,84 (м, 1H), 5,97 – 5,84 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,68 – 4,37 (м, 2H), 3,93 – 3,75 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,59 – 2,53 (м, 1H), 2,25 – 2,05 (м, 2H), 1,85 – 1,71 (м, 1H), 1,69 – 1,52 (м, 2H); МС (ИЭР+): 538,20 (M+1); МС (ИЭР-): 536,20 (M-1).

Схема-288



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**288d**)

Стадия-1: Получение 2-(метоксиметокси)-6-(трифторметокси)бензальдегида (**288f**)

К раствору 1-(метоксиметокси)-3-(трифторметокси)бензола (**288f**) (25,0 г, 112,53 ммоль; номер CAS 851341-38-3) в ТГФ (200 мл) при -78 °С медленно добавляли *трет*-бутиллитий в пентане (1,5 М, 75,0 мл, 112,02 ммоль) и перемешивали при -78 °С в течение 2 ч. К этому добавляли ДМФА (27 мл) при -78 °С и перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно гасили насыщенным раствором NH₄Cl раствор (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование 20% EtOAc в *n*-гептане], с получением 2-(метоксиметокси)-6-(трифторметокси)бензальдегида (**288f**) (28,02 г, выход 99,5%) в виде бесцветной жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,40 (с, 1H), 7,83 – 7,61 (м, 1H), 7,48 – 7,28 (м, 1H), 7,21 – 7,04 (м, 1H), 5,39 (д, *J* = 0,8 Гц, 2H), 3,45 (д, *J* = 0,8 Гц, 3H).

Стадия-2: Получение (E)-(2-(2-(метоксиметокси)-6-(трифторметокси)фенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (**288g**)

Соединение **288g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-267, из 2-(метоксиметокси)-6-(трифторметокси)бензальдегида (**288f**) (28,0 г, 111,92 ммоль) в ТГФ (200 мл), используя метил((метилсульфинил)метил)сульфан (22,24 г, 179,07 ммоль) 25% тритон-В в MeOH (44,93 г, 67,152 ммоль) и нагревая при 66 °С в течение ночи, с получением после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование 40% EtOAc в *n*-гептане] (E)-(2-(2-(метоксиметокси)-6-(трифторметокси)фенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (**288g**) (26,2 г, выход 66%) в виде бесцветной жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,48 (тд, *J* = 8,4, 0,7 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23 (дд, *J* = 8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,10 (дт, *J* = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-гидрокси-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**288a**)

Соединение **288a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-267, из (E)-(2-(2-(метоксиметокси)-6-(трифторметокси)фенил)-1-(метилсульфинил)винил)(метил)сульфана (**288g**) (26,2 г, 73,52 ммоль) в этаноле (131 мл), используя HCl в EtOH (131 мл) и нагревая при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч, с получением после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование 20% EtOAc в *n*-гептане] этил-2-(2-гидрокси-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**288a**) (14,8 г, выход 76%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,20 (с, 1H), 7,21 (т, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,85 (дд, *J* =

8,3, 1,0 Гц, 1H), 6,82 – 6,73 (м, 1H), 4,07 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 1,16 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР-): 263,1 (M-1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**288b**)

5 Получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**96c**) (2,0 г, 6,73 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-(трифторметокси)фенил)ацетат (**288a**) (2,134 г, 8,08 ммоль), PPh_3 (1,942 г, 7,40 ммоль) раствор DCAD (2,72 г, 7,40 ммоль) в ДХМ (15 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-
10 (тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил) ацетата (**288b**) (1,47 г, выход 40%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 543,10 (M+1); (ИЭР-): 541,00 (M-1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**288c**)

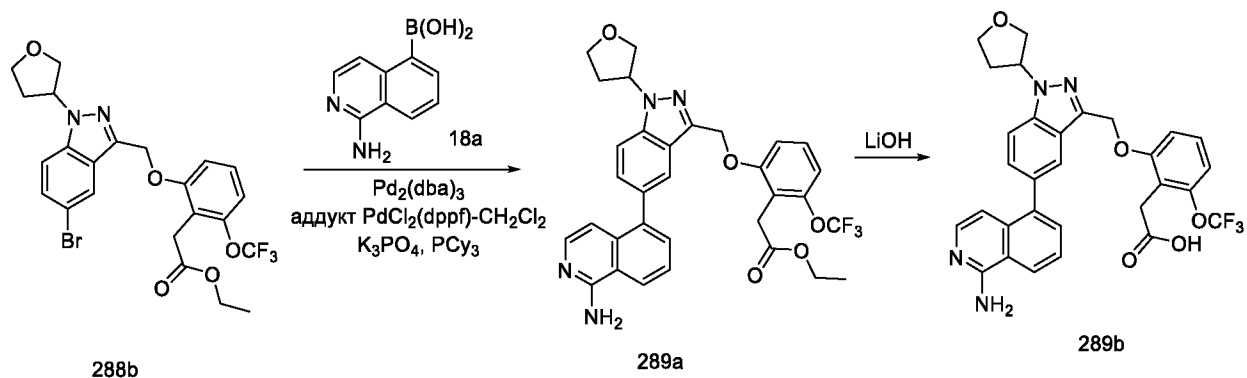
15 Получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**288b**) (700 мг, 1,288 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (315 мг, 1,675 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2M, 1288 мкл, 5,15 ммоль), трициклогексилфосфин (72,3 мг, 0,258 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (118 мг, 0,129 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (105 мг, 0,129 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**288c**) (283 мг, выход 36%) в
20 виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 607,20 (M+1).

25 Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**288d**)

Соединение **288d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**288c**) (348 мг, 0,574 ммоль) в ТГФ (3 мл),
30 используя гидрат гидроксида лития (72,2 мг, 1,721 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной
кислоты (**288d**) (26,1 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,22 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,01
35 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,59 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,99 – 7,92 (м, 2H), 7,92 – 7,82 (м,

2H), 7,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,45 – 7,33 (м, 2H), 7,02 – 6,95 (м, 2H), 5,67 – 5,56 (м, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,21 – 4,08 (м, 2H), 4,03 – 3,95 (м, 1H), 3,95 – 3,87 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,50 – 2,24 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -56,04; МС (ИЭР+): 579,20 (M+1); (ИЭР-): 577,10 (M-1).

5 Схема-289



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**289b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**289a**)

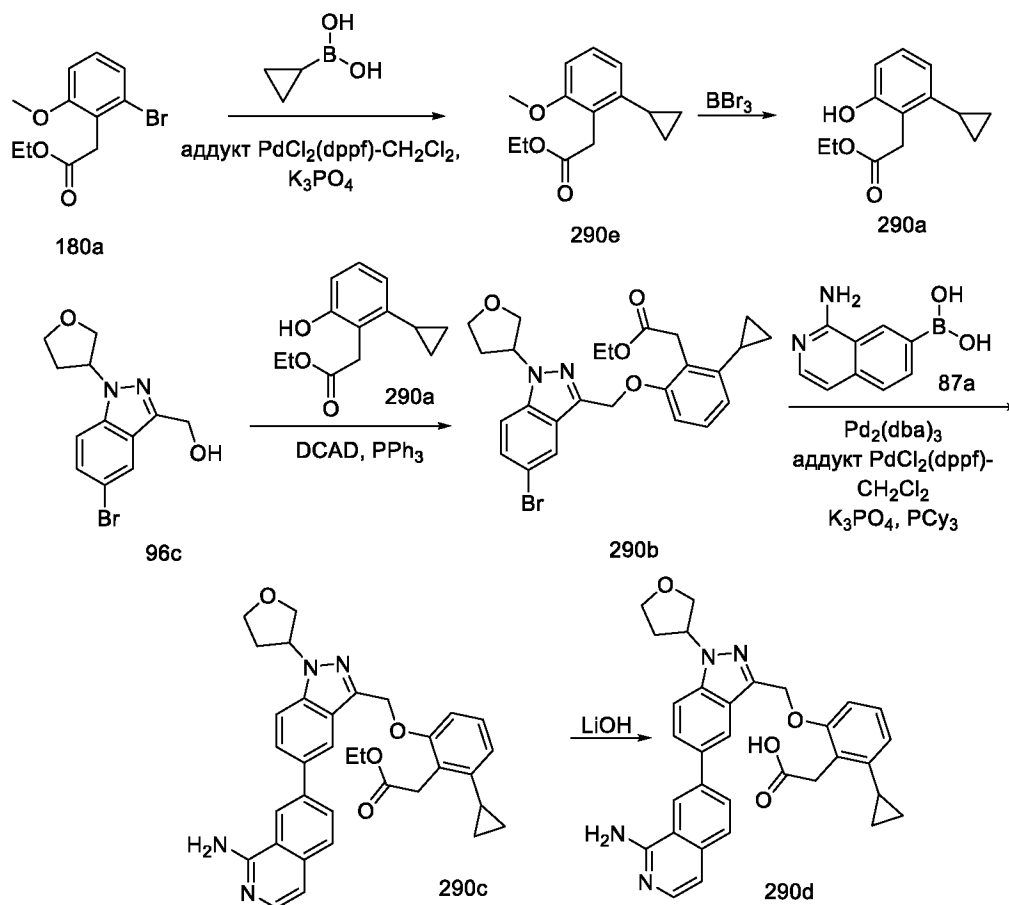
Соединение **289a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**288b**) (700 мг, 1,288 ммоль) в диоксане/MeTHF (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (315 мг, 1,675 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2M, 1288 мкл, 5,15 ммоль), трициклогексилфосфин (72,3 мг, 0,258 ммоль) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (118 мг, 0,129 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (105 мг, 0,129 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**289a**) (156 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 607,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**289b**)

Соединение **289b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**289a**) (245 мг, 0,404 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (50,8 мг, 1,212 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**289b**) (25,0 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО-*d*₆) δ 13,20 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,23 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,79 (м, 4H), 7,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,44 – 7,32 (м, 2H), 6,97 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 5,65 – 5,52 (м, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,21 – 4,07 (м, 2H), 4,04 – 3,94 (м, 1H), 3,94 – 3,87 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,43 – 2,30 (м, 2H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -56,04; МС (ИЭР+): 579,20 (M+1); (ИЭР-): 577,10 (M-1).

Схема-290



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**290d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-циклопропил-6-метоксифенил)ацетата (**290e**)

Соединение **290e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-180, из этил-2-(2-бром-6-метоксифенил)ацетата (**180a**)(30 г, 109,84 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл), используя циклопропилбороновую кислоту (14,15 г, 164,7 ммоль), K₃PO₄ (58,28 г, 274,6 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,79 г, 2,19 ммоль) и нагревая при 90 °С в течение 16 ч, с получением после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование EtOAc в *n*-гептане] этил-2-(2-циклопропил-6-метоксифенил)ацетата (**290e**)(12 г, выход 47%) в виде светло-желтой жидкости; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,21 (тд, *J* = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, *J* = 12,7, 7,9 Гц, 2H), 4,20

(дк, $J = 7,1, 1,3$ Гц, 2H), 3,95 (д, $J = 1,2$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J = 1,3$ Гц, 3H), 1,98 – 1,85 (м, 1H), 1,29 (тд, $J = 7,1, 1,3$ Гц, 3H), 1,00 – 0,89 (м, 2H), 0,73 – 0,61 (м, 2H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-циклопропил-6-гидроксифенил)ацетата (**290a**)

Соединение **290a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-94, из этил-2-(2-циклопропил-6-метоксифенил)ацетата (**290e**) (12 г, 51,22 ммоль) в ДХМ (187,2 мл), используя VBr_3 в ДХМ (12,83 г, 51,22 ммоль) перемешивая при -78°C в течение 1 ч и при КТ в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование EtOAc в *n*-гептане] этил-2-(2-циклопропил-6-гидроксифенил)ацетата (**290a**) (5,1 г, выход 45%) в виде светло-желтой жидкости; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,39 (с, 1H), 6,96 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,65 (дд, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 6,47 (дт, $J = 7,6, 1,0$ Гц, 1H), 4,06 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 1,87 – 1,74 (м, 1H), 1,17 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 0,89 – 0,77 (м, 2H), 0,57 – 0,47 (м, 2H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**290b**)

Соединение **290b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**96c**) (3,0 г, 10,10 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя этил-2-(2-циклопропил-6-гидроксифенил)ацетат (**290a**) (2,67 г, 12,12 ммоль), PPh_3 (2,91 г, 11,11 ммоль) раствор DCAD (4,08 г, 11,11 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**290b**) (1,652 г, выход 33%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 499,10 (M+1).

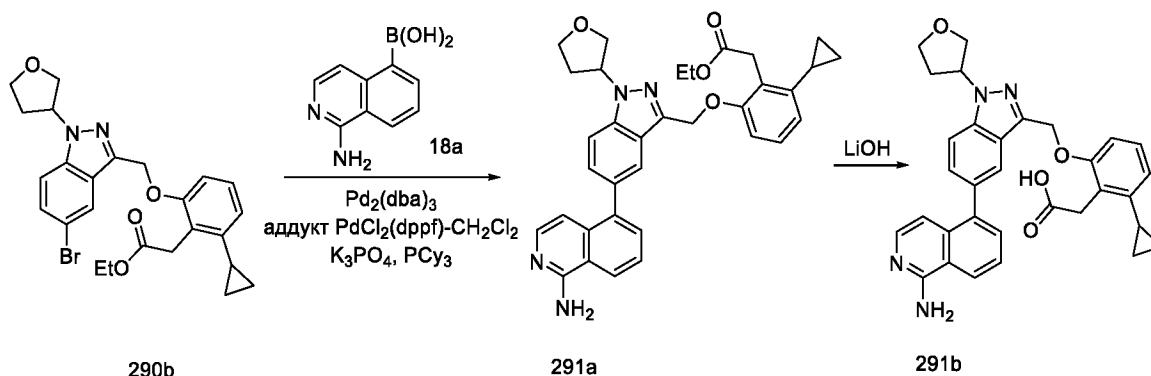
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**290c**)

Соединение **290c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18 из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**290b**) (700 мг, 1,402 ммоль) в диоксане/ MeTGF (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (343 мг, 1,822 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2M, 1402 мкл, 5,61 ммоль), трициклогексилфосфин (79 мг, 0,280 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (128 мг, 0,140 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (114 мг, 0,14 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**290c**) (283 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 563,30 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**290d**)

Соединение **290d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1 из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**290c**) (368 мг, 0,654 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (27,4 мг, 0,654 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**290d**) (64,2 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,25 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,40 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,04 (т, 2H), 8,00-7,92 (м, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,22 – 7,13 (м, 2H), 6,67 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,66 – 5,54 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,21 – 4,06 (м, 2H), 4,02 – 3,88 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,49 – 2,25 (м, 2H), 1,90 – 1,78 (м, 1H), 0,90 – 0,81 (м, 2H), 0,63 – 0,51 (м, 2H); МС (ИЭР+): 535,20 (M+1); (ИЭР-): 533,10 (M-1).

Схема-291



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**291b**)

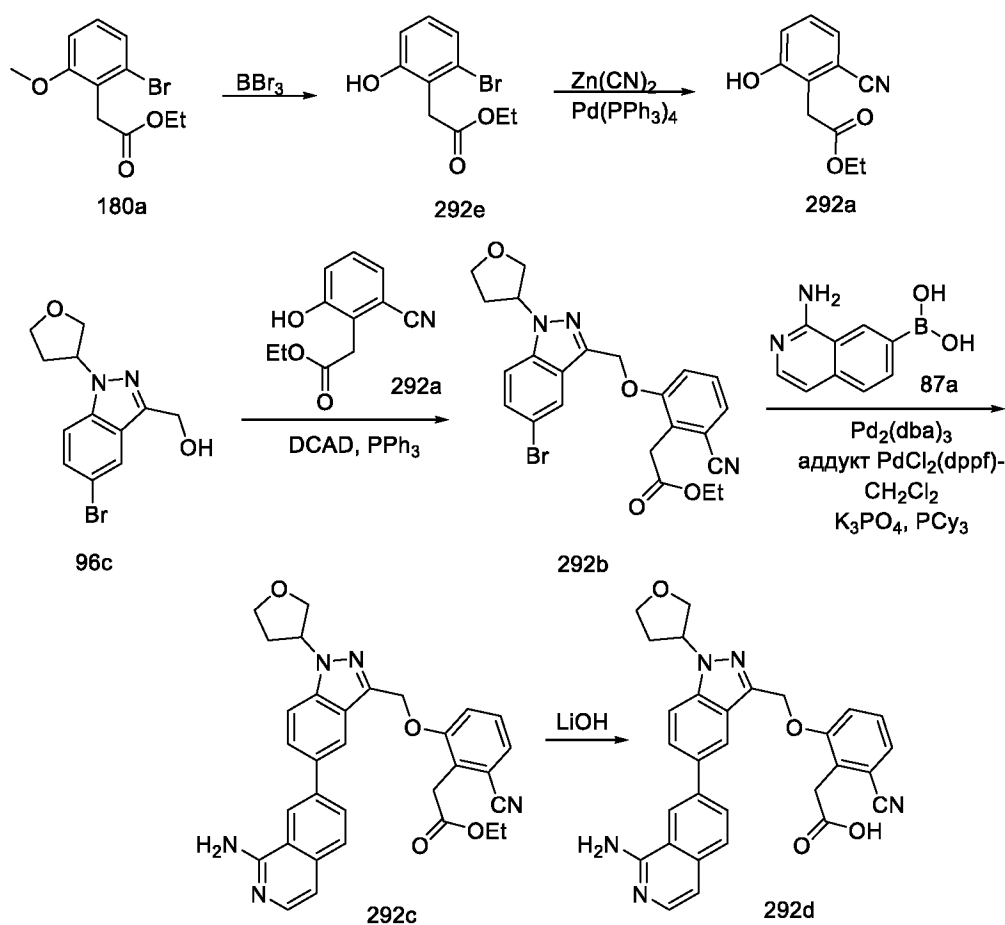
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**291a**)

Соединение **291a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18 из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**290b**) (700 мг, 1,402 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (343 мг, 1,822 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2M) (1402 мкл, 5,61 ммоль), трициклогексилфосфин (79 мг, 0,280 ммоль), Pd₂(dba)₃ (128 мг, 0,140 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (114 мг, 0,140 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**291a**) (156 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 563,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**291b**)

Соединение **291b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**291a**) (272 мг, 0,483 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (20,28 мг, 0,483 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**291b**) (43,6 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,28 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,99 – 7,91 (м, 2H), 7,91 – 7,83 (м, 2H), 7,64 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,20 – 7,08 (м, 2H), 6,98 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,64 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,67 – 5,55 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,21 – 4,09 (м, 2H), 4,04 – 3,96 (м, 1H), 3,96 – 3,87 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 2,49 – 2,31 (м, 2H), 1,87 – 1,76 (м, 1H), 0,89 – 0,80 (м, 2H), 0,58 – 0,49 (м, 2H); МС (ИЭР+): 535,20 (M+1); (ИЭР-): 533,20 (M-1).

Схема-292



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**292d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-бром-6-гидроксифенил)ацетата (**292e**)

Соединение **292e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-94, из этил-2-(2-бром-6-метоксифенил)ацетата (**180a**) (27 г, 98,85 ммоль) в ДХМ (421,2 мл), используя VBr_3 в ДХМ (49,52 г, 197,7 ммоль), перемешивая при -78°C в течение 1 ч и при КТ в течение 3 ч, с получением после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование EtOAc в гептане] этил-2-(2-бром-6-гидроксифенил)ацетата (**292e**) (19,5 г, выход 76%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,32 – 7,14 (м, 1H), 7,07 (дт, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 6,90 (тд, $J = 8,1, 1,1$ Гц, 1H), 6,70 (дт, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 4,15 (дк, $J = 7,2, 1,1$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J = 1,1$ Гц, 2H), 1,23 (тд, $J = 7,1, 1,1$ Гц, 3H).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-циано-6-гидроксифенил)ацетата (**292a**)

К перемешиваемому раствору этил-2-(2-бром-6-гидроксифенил)ацетата (**292e**) (19,5 г, 75,26 ммоль) в ДМФА (195 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (8,84 г, 75,26 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8,69 г, 7,52 ммоль) при КТ, а смесь продували N_2 в течение 15 минут и нагревали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через слой целита, а фильтрат экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование EtOAc в н-гептане] с получением этил-2-(2-циано-6-гидроксифенил)ацетата (**292a**) (5 г, выход 32%) в виде светло-желтого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,90 (с, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 7,18 – 7,09 (м, 1H), 4,27 (дк, $J = 7,2, 1,0$ Гц, 2H), 3,97 (д, $J = 1,1$ Гц, 2H), 1,34 (тд, $J = 7,1, 1,1$ Гц, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)ацетата (**292b**)

Соединение **292b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (**96c**) (7,5 г, 25,2 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя этил-2-(2-циано-6-гидроксифенил)ацетат (**292a**) (6,22 г, 30,3 ммоль), PPh_3 (6,22 г, 30,3 ммоль) раствор DCAD (10,19 г, 27,8 ммоль) в ДХМ (15 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-AU, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)ацетата (**292b**) (3,65 г, выход 30%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 485,10 (M+1).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)ацетата (**292c**)

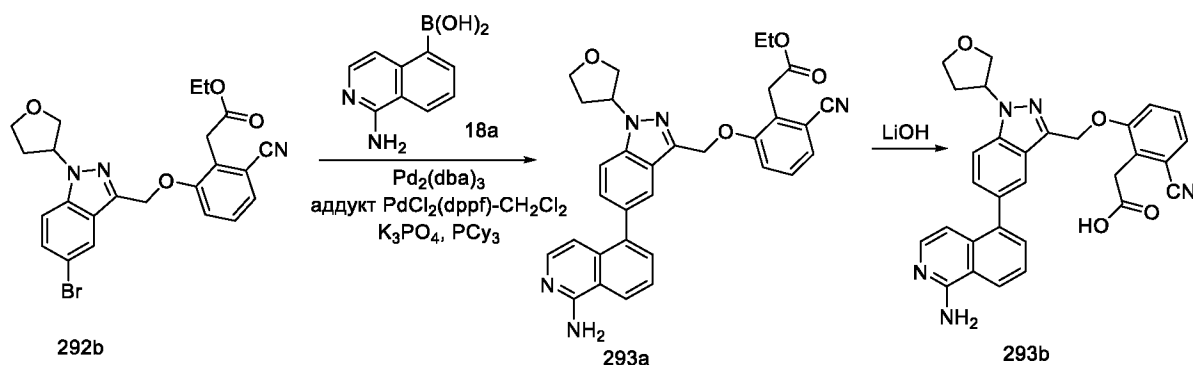
Соединение **292c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-

цианофенил)ацетата (**292b**) (1,4 г, 2,89 ммоль) в диоксане/МеТГФ (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (0,706 г, 3,76 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2М, 2,89 мл, 11,56 ммоль), трициклогексилфосфин (0,162 г, 0,578 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,265 г, 0,289 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,236 г, 0,289 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)ацетата (**292c**) (963 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 548,30 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**292d**)

Соединение **292d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)ацетата (**292c**) (300 мг, 0,548 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (13,12 мг, 0,548 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**292d**) (39,9 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,06 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,57 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,05 (т, 2H), 8,00 – 7,91 (м, 1H), 7,74 – 7,64 (м, 2H), 7,56 – 7,39 (м, 2H), 7,28 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 5,61 – 5,55 (м, 3H), 4,21 – 4,04 (м, 2H), 4,01 – 3,85 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 2,43 – 2,15 (м, 2H); МС (ИЭР+): 520,20 (М+1); ФТ-ИК: 2227 см⁻¹.

Схема-293



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**293b**)

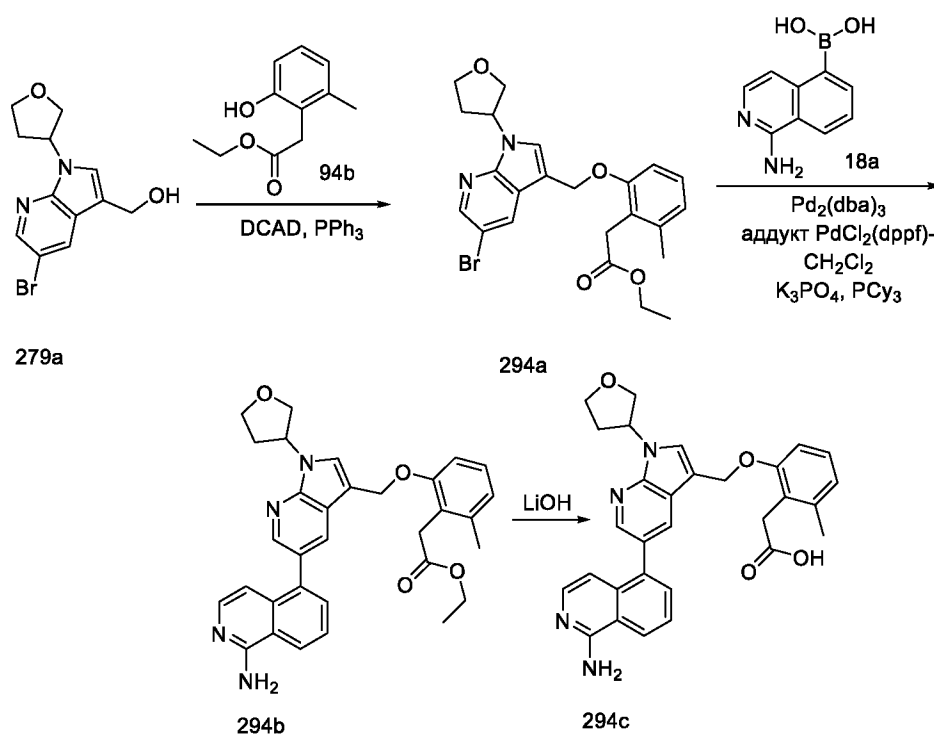
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)ацетата (**293a**)

Соединение **293a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)ацетата (**292b**) (1,4 г, 2,89 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (0,706 г, 3,76 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2M, 2,89 мл, 11,56 ммоль), трициклогексилфосфин (0,162 г, 0,578 ммоль) Pd₂(dba)₃ (0,265 г, 0,289 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,236 г, 0,289 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)ацетата (**293a**) (764 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 548,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**293b**)

Соединение **293b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)ацетата (**293a**) (1,150 г, 0,274 ммоль) в TГФ (3 мл), используя гидроксид лития (6,56 мг, 0,274 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**293b**) (31,2 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ 13,22 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,61 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,03 – 7,91 (м, 2H), 7,91 – 7,78 (м, 2H), 7,72 – 7,60 (м, 2H), 7,53 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 – 7,42 (м, 1H), 7,33 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 5,58 – 5,52 (м, 1H), 4,25 – 4,12 (м, 2H), 4,03 – 3,86 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,48 – 2,40 (м, 2H); МС (ИЭР+): 520,20 (M+1); ФТ-ИК: 2229 см⁻¹.

25 Схема-294



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**294c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**294a**)

Соединение **294a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метанола (**279a**) (800 мг, 2,69 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (800 мг, 2,69 ммоль), PPh₃ (1059 мг, 4,04 ммоль) раствор DCAD (1483 мг, 4,04 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-S, этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**294a**) (800 мг, выход 63%) в виде белого масла; МС (ИЭР+): 473,10 и 475,10 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**294b**)

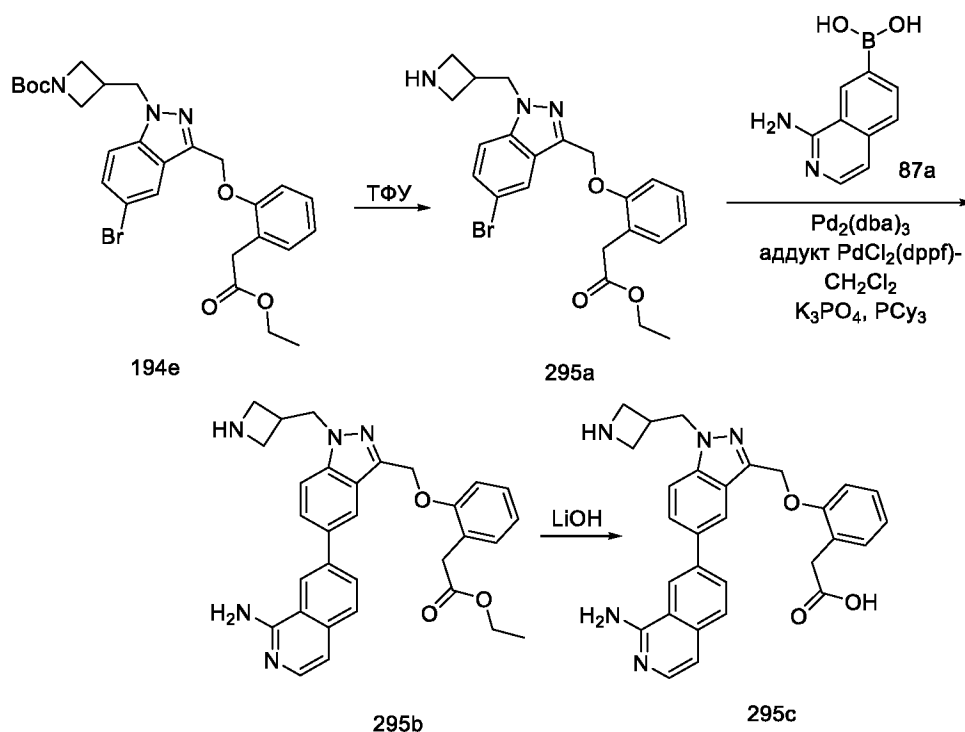
Соединение **294b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**294a**) (700 мг, 1,479 ммоль) в диоксане/ТГФ (8 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (417 мг, 2,218 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2M, 2,96 мл, 5,92 ммоль), трициклогексилфосфин (83 мг, 0,296 ммоль), Pd₂(dba)₃ (135 мг, 0,148 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (121 мг, 0,148 ммоль) нагревая при 90 ° С в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки,

используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**294b**) (300 мг, выход 38%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 537,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**294c**)

Соединение **294c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**294b**) (300 мг, 0,559 ммоль) в MeOH/ТГФ (6 мл), используя гидрат гидроксида лития (70,4 мг, 1,677 ммоль) в воде (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**294c**) (95 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,45 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,40 – 8,31 (м, 1H), 8,20 – 7,99 (м, 3H, 2H обменивающийся), 7,88 – 7,78 (м, 2H), 7,78 – 7,66 (м, 2H), 7,13 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 6,90 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,66 – 5,52 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,22 – 3,99 (м, 2H), 3,99 – 3,82 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,62 – 2,52 (м, 1H), 2,29 – 2,20 (м, 1H), 2,18 (с, 3H); МС (ИЭР+): 509,20 (M+1); (ИЭР-): 507,20 (M-1).

Схема-295



20 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**295c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1-(азетидин-3-илметил)-5-бром-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**295a**)

Соединение **295a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из *трет*-бутил-3-((5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1Н-индазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (**194e**) (6,05 г, 10,83 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя ТФУ (8,35 мл, 108 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч, с получением после обработки этил-2-(2-((1-(азетидин-3-илметил)-5-бром-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**295a**) (4,541 г, выход 91%) и использовали в таком виде на следующей стадии; (ИЭР+): 458,1 (M+1).

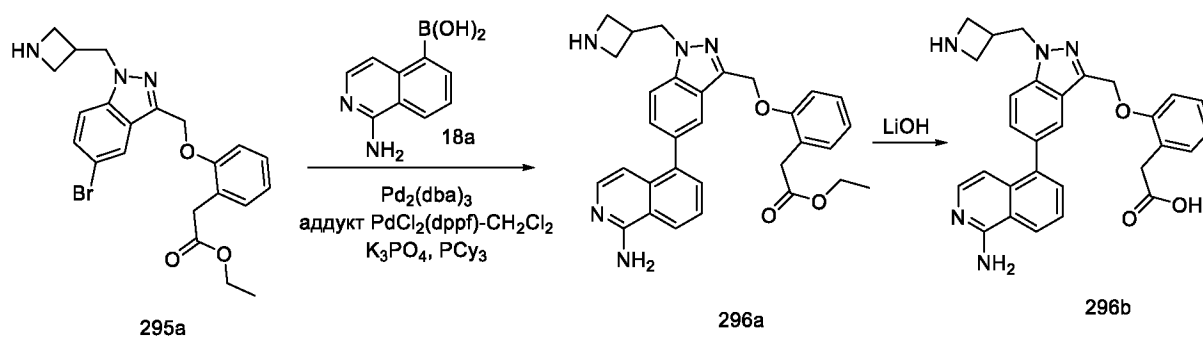
10 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**295b**)

Соединение **295b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((1-(азетидин-3-илметил)-5-бром-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**295a**) (300 мг, 0,655 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (160 мг, 0,851 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 655 мкл, 2,62 ммоль), трициклогексилфосфин (36,7 мг, 0,131 ммоль), Pd₂(dba)₃ (59,9 мг, 0,065 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (53,4 мг, 0,065 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**295b**) (217 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 522,2 (M+1).

20 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**295c**)

Соединение **295c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**295b**) (80 мг, 0,153 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (19,31 мг, 0,460 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**295c**) (5,3 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,23 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,05 (с, 3H, D₂O обменивающийся), 8,97 (с, 1H), 8,41 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,10 – 7,96 (м, 3H), 7,69 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,24 (м, 3H), 7,21 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,99 – 6,88 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,78 (д, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,09 – 3,95 (м, 2H), 3,95 – 3,78 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,33 – 3,30 (м, 1H); МС (ИЭР+): 494,2 (M+1); (ИЭР-): 492,2 (M-1).

35 Схема-296



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**296b**)

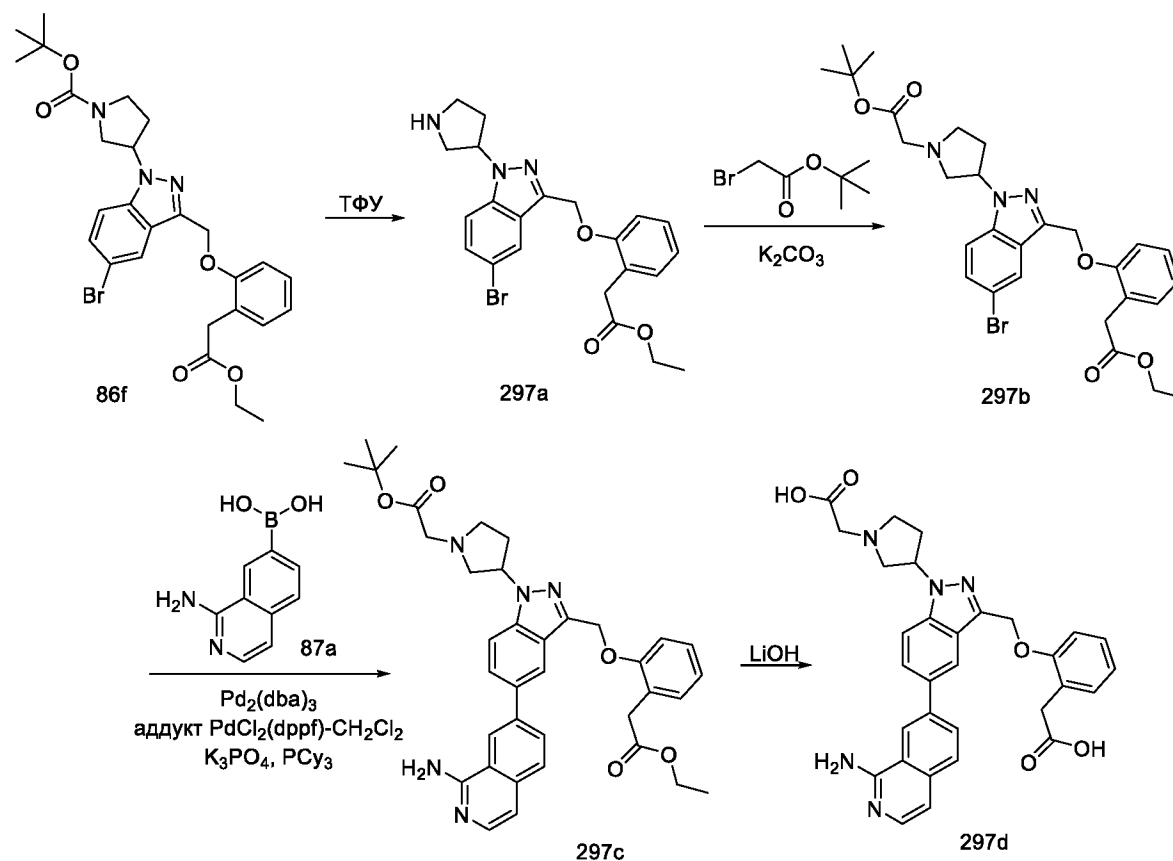
Стадия-1: Получение этил-1-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2-(азетидин-3-илметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**296a**)

Соединение **296a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((1-(азетидин-3-илметил)-5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**295a**) (300 мг, 0,655 ммоль) в диоксане/MeTGF (15 мл, соотношение: 1:1), используя 1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (160 мг, 0,851 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2M, 556 мг, 2,62 ммоль), трициклогексилфосфин (36,7 мг, 0,131 ммоль), Pd₂(dba)₃ (59,9 мг, 0,065 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (53,4 мг, 0,065 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя Метод-BL, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**296a**) (175 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 522,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**296b**)

Соединение **296b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**296a**) (115 мг, 0,220 ммоль) в TGF (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (27,8 мг, 0,661 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-B, 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(азетидин-3-илметил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**296b**) HCl соли (15,8 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,47 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,06 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,29 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,65 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,01 – 7,79 (м, 4H), 7,64 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,24 (д, *J* = 4,2 Гц, 2H), 7,17 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,96 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,93 – 6,83 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,82 (д, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,11 – 3,94 (м, 2H), 3,93 – 3,77 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,30 – 3,25 (м, 1H); МС (ИЭР+): 494,2 (M+1); (ИЭР-): 492,1 (M-1).

Схема-297



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**297d**)

5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**297a**)

Соединение **297a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из *tert*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**86f**) (7,98 г, 14,29 ммоль) в ДХМ (150 мл), используя ТФУ (11,01 мл, 143 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч, с получением после обработки этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**297a**) (5,277 г, выход 81%), который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+): 458,1 (M+1).

15 Стадия-2: Получение *tert*-бутил-2-(3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**297b**)

К раствору этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**297a**) (1 г, 2,182 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли при КТ. *tert*-бутил-2-бромацетат (0,511 г, 2,62 ммоль) и K₂CO₃ (0,754 г, 5,45 ммоль) и нагревали в течение ночи при 70 °С. Твердое вещество удаляли фильтрацией, а фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-Р, с

получением *трет*-бутил-2-(3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**297b**) (860 мг, выход 69%); МС (ИЭР+): 572,2 (M+1).

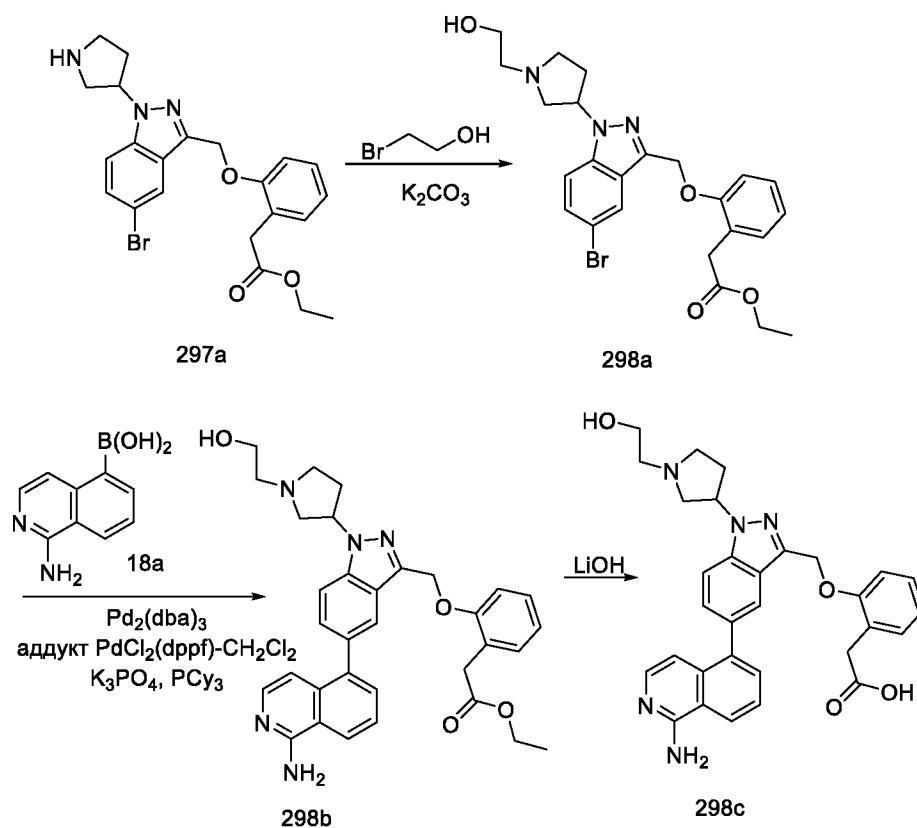
Стадия-3: Получение *трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**297c**)

Соединение **297c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из *трет*-бутил-2-(3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**297b**) (321 мг, 0,561 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (137 мг, 0,729 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 0,561 мл, 2,243 ммоль), трициклогексилфосфин (31,4 мг, 0,112 ммоль) Pd₂(dba)₃ (51,3 мг, 0,056 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (45,8 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, *трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**297c**) (127 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 636,3 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**297d**)

Соединение **297d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из *трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**297c**) (127 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (25,1 мг, 0,599 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**297d**) (16,7 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,42 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,27 (с, 3H, D₂O обменивающийся), 9,03 (с, 1H), 8,47 – 8,33 (м, 2H), 8,15 – 8,01 (м, 2H), 7,95 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,24 (м, 3H), 7,21 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,93 (т, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 4,01 – 3,34 (м, 4H), 2,78 – 2,52 (м, 1H), 2,38 – 2,32 (м, 1H); МС (ИЭР+): 552,2 (M+1); (ИЭР-): 550,1 (M-1).

Схема-298



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**298c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298a**)

Соединение **298a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-297, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**297a**) (1 г, 2,182 ммоль) в MeCN (10 мл), используя 2-бромэтанол (0,327 г, 2,62 ммоль) и K₂CO₃ (0,754 г, 5,45 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298a**) (748 мг, выход 68%); МС (ИЭР+): 502,2 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298b**)

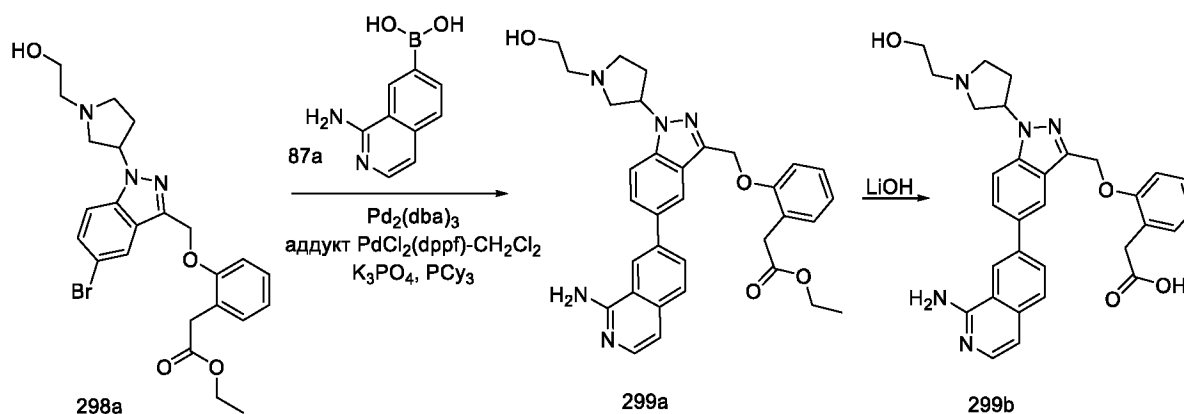
Соединение **298b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298a**) (348 мг, 0,693 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (169 мг, 0,9 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2 М, 588 мг, 2,77 ммоль), трициклогексилфосфин (38,8 мг, 0,139 ммоль) Pd₂(dba)₃ (63,4 мг, 0,069 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (56,6 мг, 0,069 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298b**) (748 мг, выход 68%); МС (ИЭР+): 502,2 (M+1).

гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298b**) (137 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**298c**)

Соединение **298c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**298b**) (132 мг, 0,233 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (29,4 мг, 0,700 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**298c**) (69,2 мг, выход 55%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,64 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,07 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,36 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,69 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,01 – 7,90 (м, 3H), 7,86 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, *J* = 4,3 Гц, 2H), 7,18 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,98 – 6,86 (м, 2H), 5,91 – 5,68 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,28 – 4,11 (м, 1H), 4,06 – 3,86 (м, 1H), 3,87 – 3,72 (м, 2H), 3,73 – 3,60 (м, 1H), 3,49 (с, 2H), 3,40 – 3,31 (м, 3H), 2,79 – 2,53 (м, 1H), 2,35 (м, 1H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1).

20 Схема-299



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**299b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**299a**)

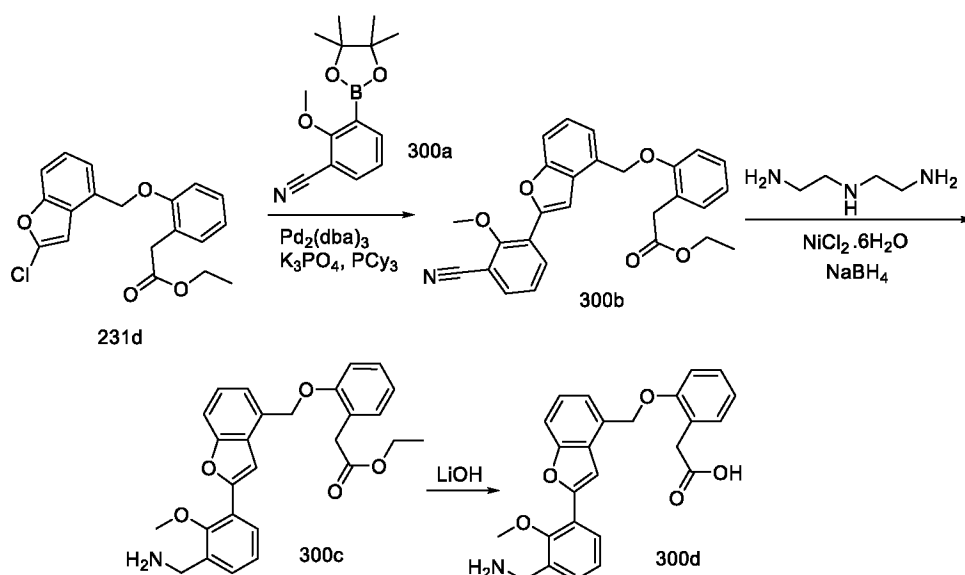
Соединение **299a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**298a**) (348 мг, 0,693 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (169 мг, 0,9 ммоль), трикалия фосфат (4 М водный, 693 мкл, 2,77 ммоль), трициклогексилфосфин (38,8 мг, 0,139 ммоль), Pd₂(dba)₃ (63 мг, 0,069 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (57 мг, 0,069 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**299a**) (145 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**299b**)

Соединение **299b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**299a**) (145 мг, 0,256 ммоль) в TГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (32,3 мг, 0,769 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**299b**) (31,9 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,52 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 10,99 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,33 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,06 (с, 1H), 8,53 – 8,36 (м, 2H), 8,17 - 8,02 (м, 2H), 8,02 - 7,90 (м, 1H), 7,71 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,24 (м, 3H), 7,22 (д, 7,4 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (м, 1H), 5,90 – 5,70 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,29 – 4,12 (м, 1H), 4,03 – 3,85 (м, 1H), 3,85 – 3,73 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,48 – 3,33 (м, 4H), 2,80 – 2,62 (м, 1H), 2,40 – 2,26 (м, 1H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1).

25 Схема-300



Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**300d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((2-(3-циано-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300b**)

Соединение **300b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**231d**) (150 мг, 0,435 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2Me-ТГФ (3 мл), используя 2-метокси-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил (**300a**) (322 мг, 0,870 ммоль; номер CAS 874472-84-1), Pd₂(dba)₃ (80 мг, 0,087 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4М, 0,435 мл, 1,740 ммоль), трициклогексилфосфин (48,8 мг, 0,174 ммоль) и нагревая при 115 °С в течение 4,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали методом-V, с получением этил-2-(2-((2-(3-циано-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300b**) (162 мг, выход 84%) в виде желтого полутвердого вещества; МС (ИЭР+): 464,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300c**)

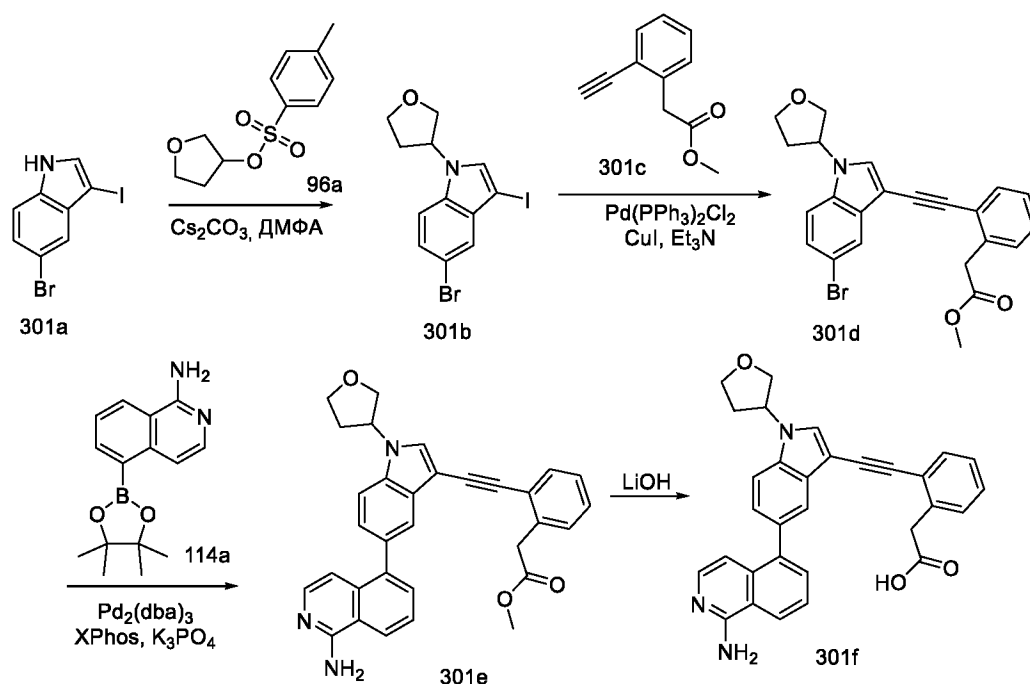
К раствору этил-2-(2-((2-(3-циано-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300b**) (160 мг, 0,362 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) добавляли гексагидрат хлорида никеля(II) (21,54 мг, 0,091 ммоль) с последующим добавлением борогидрида натрия (200 мг, 5,29 ммоль) пятью порциями в течение интервала одного часа. (Необходимо добавить чрезмерное количество многими порциями, чтобы реакция завершилась). Реакционную смесь затем обрабатывали N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином (0,078 мл, 0,725 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин перед тем, как растворитель упаривали. Остаток очищали, используя методом-ВМ, с получением этил-2-

(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300c**) (64 мг, 0,144 ммоль, выход 39,6%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 446,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**300d**)

- 5 Соединение **300d** получали в соответствии с процедурой, описанной в стадии-2 схемы -1, из этил-2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**300c**) (65 мг, 0,146 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл каждого), используя раствор моногидрата гидроксида лития (50 мг, 1,192 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при КТ в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-
- 10 G, HCl соль 2-(2-((2-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**300d**) (49 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,19 (с, 1H), 8,58 (с, 3H), 7,98 (дд, *J* = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69 – 7,59 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,45 – 7,33 (м, 3H), 7,29 – 7,15 (м, 3H), 6,92 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,15 (к, *J* = 5,8 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,59 (с, 2H); МС (ИЭР+): 418,1
- 15 (M+1); (ИЭР-): 416,1 (M-1).

Схема-301



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)уксусной кислоты (**301f**)

- 20 Стадия-1: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)уксусной кислоты (**301b**)

Соединение **301b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из 5-бром-3-иод-1H-индола (**301a**) (2,1 г, 6,52 ммоль; номер CAS 868694-19-3) в ДМФА (35

мл), используя тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (**96a**) (1,897 г, 7,83 ммоль), Cs₂CO₃ (4,25 г, 13,05 ммоль) и нагревая при 90 °С в течение 22 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-О, 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)уксусной кислоты (**301b**) (1,9 г, выход 74,3%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,66 (с, 1H), 7,61 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J* = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 5,33 – 5,21 (м, 1H), 4,16 – 4,03 (м, 1H), 3,97 – 3,86 (м, 2H), 3,86 – 3,72 (м, 1H), 2,49 – 2,41 (м, 1H), 2,19 – 2,04 (м, 1H).

Стадия-2: Получение метил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)ацетата (**301d**)

10 К дегазированной смеси иодида меди(I) (24,29 мг, 0,128 ммоль) и метил-2-(2-этинилфенил)ацетата (**301c**) (222 мг, 1,275 ммоль; номер CAS 637348-19-7) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (90 мг, 0,128 ммоль) в атмосфере Ar перемешивали в течение 5 мин, с последующим последовательным добавлением триэтиламина (1778 мкл, 12,75 ммоль) и 5-бром-3-иод-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индола (**301b**) (500 мг, 1,275 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч, фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенное масло выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали досуха в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-О, с получением метил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)ацетата (**301d**) (233 мг, выход 42%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 – 7,80 (м, 2H), 7,68 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,58 – 7,52 (м, 1H), 7,50 – 7,32 (м, 4H), 5,35 – 5,24 (м, 1H), 4,11 (к, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,00 – 3,91 (м, 4H), 3,89 – 3,77 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,58 – 2,52 (м, 1H), 2,25 – 2,11 (м, 1H).

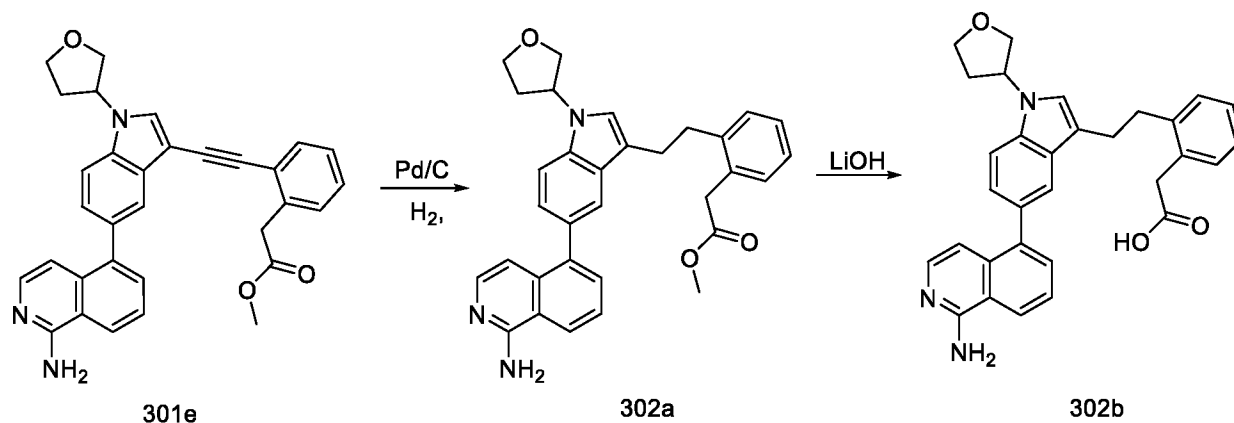
Стадия-3: Получение метил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)ацетата (**301e**)

Соединение **301e** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-3 схемы-12, из метил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)ацетата (**301d**) (230 мг, 0,525 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл, соотношение: 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (283 мг, 1,049 ммоль), трикалия фосфат (223 мг, 1,049 ммоль), XPhos (25,02 мг, 0,052 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (96 мг, 0,105 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-У, метил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)ацетата (**301e**) (152 мг, выход 58%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 502,2 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)уксусной кислоты (**301f**)

Соединение **301f** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, описанными на стадии-2 схемы-1, из метил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)ацетата (**301e**) (152 мг, 0,303 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (37,7 мг, 1,574 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)уксусной кислоты (**301f**) (21 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,26 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,30 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,90 – 7,82 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,64 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,55 – 7,45 (м, 1H), 7,38 – 7,24 (м, 4H), 7,05 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,48 – 5,34 (м, 1H), 4,21 – 4,11 (м, 1H), 4,02 (д, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,92 – 3,85 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,65 – 2,53 (м, 1H), 2,32 – 2,18 (м, 1H); МС (ИЭР+): 488,2 (M+1).

15 Схема-302



Получение 2-(2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этил)фенил)уксусной кислоты (**302b**)

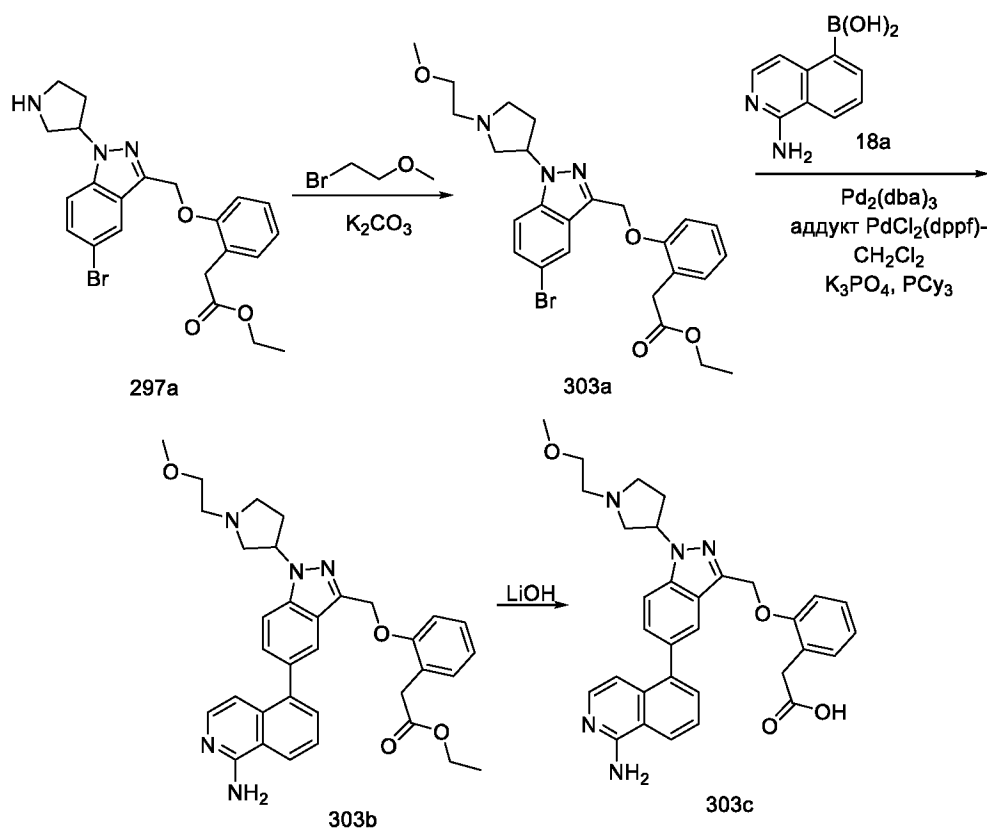
Стадия-1: Получение метил-2-(2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этил)фенил)ацетата (**302a**)

К дегазированному раствору метил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этинил)фенил)ацетата (**301e**) (100 мг, 0,199 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (42,4 мг, 0,04 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли H₂ из баллона и перемешивали в течение 30 мин при КТ. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Растворитель удаляли с получением метил-2-(2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этил)фенил)ацетата (**302a**) (13 мг, выход 13%), который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ИЭР+): 506,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этил)фенил)уксусной кислоты (**302b**)

Соединение **302b** получали в соответствии с процедурой и методом очистки, указанными на стадии-2 схемы-1, из метил-2-(2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этил)фенил)ацетата (**302a**) (13 мг, 0,026 ммоль) в ТГФ/МеОН (6 мл), используя гидроксид лития (14,32 мг, 0,598 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-(2-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)этил)фенил)уксусной кислоты (**302b**) (2,4 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,28 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,04 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,57 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,97 - 7,90 (м, 1H), 7,85 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,67 - 7,59 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,27 - 7,11 (м, 5H), 7,08 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,33 - 5,24 (м, 1H), 4,13 - 3,98 (м, 2H), 3,95 - 3,82 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,94 (с, 4H), 2,58 - 2,54 (м, 1H), 2,18 - 2,03 (м, 1H); МС (ИЭР+): 492,3 (M+1); (ИЭР-): 490,1 (M-1).

15 Схема-303



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**303c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**303a**)

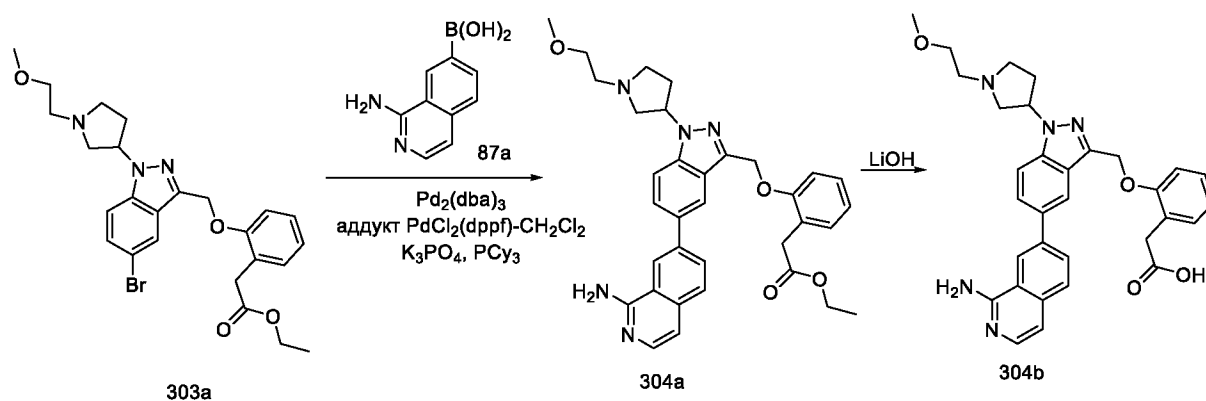
Соединение **303a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-297, из этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**297a**) (1 г, 2,182 ммоль) в MeCN (10 мл), используя 1-бром-2-метоксиэтил (0,364 г, 2,62 ммоль) и K₂CO₃ (0,754 г, 5,45 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**303a**) (600 мг, выход 53%); МС (ИЭР+): 516,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**303b**)

Соединение **303b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18 из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**303a**) (285 мг, 0,552 ммоль) в диоксане/MeTГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (135 мг, 0,717 ммоль), водный трикалийфосфат (2 М, 469 мг, 2,207 ммоль), трициклогексилфосфин (31 мг, 0,110 ммоль), Pd₂(dba)₃ (50,5 мг, 0,055 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (45,1 мг, 0,055 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**303b**) (119 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**303c**)

Соединение **303c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**303b**) (119 мг, 0,205 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (25,8 мг, 0,616 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**303c**) (15,2 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,31 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 10,89 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,65 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,82 (м, 4H), 7,65 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 4,2 Гц, 2H), 7,20 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,99 – 6,85 (м, 2H), 5,89 – 5,68 (м, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,22 – 4,11 (м, 1H), 3,88 – 3,66 (м, 3H), 3,60 – 3,55 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,37 – 3,34 (м, 5H), 2,57 – 2,55 (м, 1H), 2,43 – 2,31 (м, 1H); МС (ИЭР+): 552,3 (M+1); (ИЭР-): 550,2 (M-1).



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**304b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**304a**)

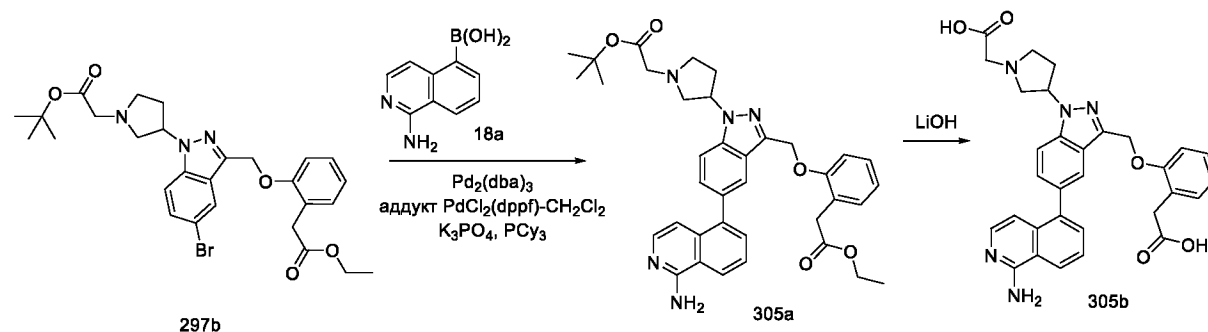
Соединение **304a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18 из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**303a**) (287 мг, 0,556 ммоль) в диоксане/MeTГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (136 мг, 0,722 ммоль), водный трикалийфосфат (4 М, 556 мкл, 2,223 ммоль), трициклогексилфосфин (31,2 мг, 0,111 ммоль), Pd₂(dba)₃ (50,9 мг, 0,056 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (45,4 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**304a**) (128 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**304b**)

Соединение **304b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**304a**) (127 мг, 0,219 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (27,6 мг, 0,657 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**304b**) (26,0 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,48 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,20 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,32 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,05 (с, 1H), 8,49 – 8,37 (м, 2H), 8,18 – 8,00 (м, 2H), 8,00 – 7,90 (м, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,31 – 7,24 (м, 3H), 7,21 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (м, 1H), 5,82 – 5,70 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,24 – 4,10 (м, 1H), 3,97 – 3,82

(м, 2H), 3,80 – 3,68 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,34 – 3,29 (м, 5H), 2,79 – 2,55 (м, 1H), 2,38 – 2,24 (м, 1H); МС (ИЭР+): 552,20 (M+1); (ИЭР-): 550,1 (M-1).

Схема-305



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**305b**)

Стадия-1: Получение *трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**305a**)

Соединение **305a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18,
10 из *трет*-бутил-2-(3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**297b**) (321 мг, 0,561 ммоль) в диоксане/MeTГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (137 мг, 0,729 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (2 М, 476 мг, 2,243 ммоль), трициклогексилфосфин (31,4 мг, 0,112 ммоль) Pd₂(dba)₃ (51,3 мг, 0,056 ммоль) и аддукт
15 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (45,8 мг, 0,056 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, *трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**305a**) (107 мг, выход 30%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 636,3 (M+1).

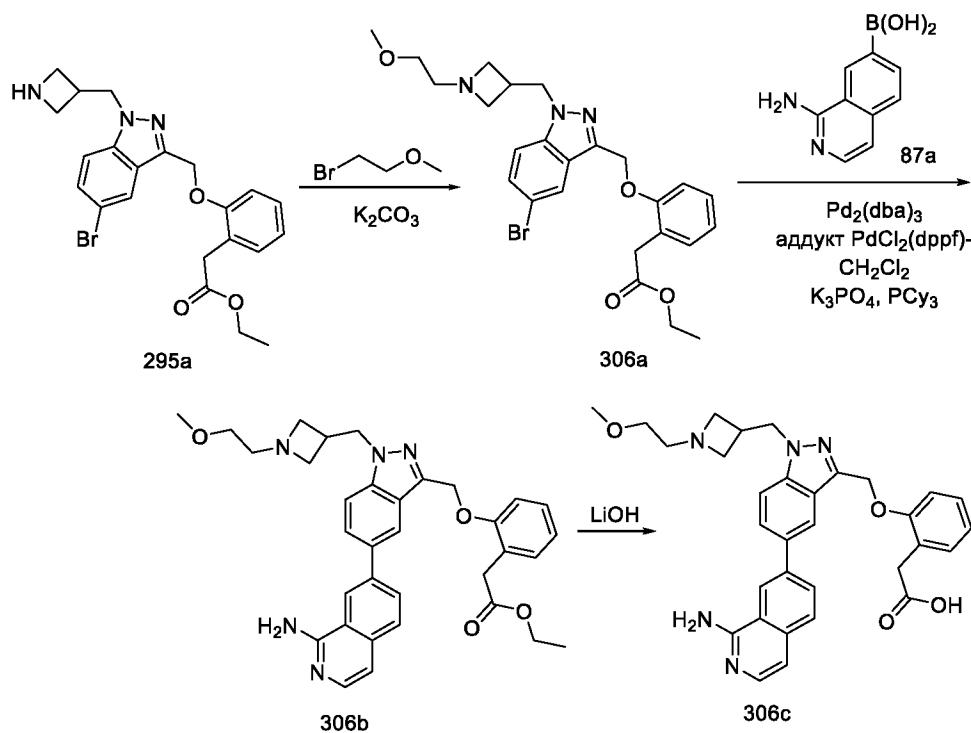
Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной
20 (**305b**) кислоты

Соединение **305b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из
25 *трет*-бутил-2-(3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-ил)ацетата (**305a**) (107 мг, 0,168 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (21,19 мг, 0,505 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(карбоксиметил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**305b**) (24,2 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, J =

8,3 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 3H), 7,85 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,18 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,98 – 6,86 (м, 2H), 5,80 – 5,65 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,04 – 3,87 (м, 1H), 3,86 – 3,64 (м, 1H), 3,66 – 3,51 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,75 – 2,57 (м, 1H), 2,44 – 2,23 (м, 1H); МС (ИЭР+): 552,20 (M+1); (ИЭР-): 550,2 (M-1).

5 1).

Схема-306



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**306c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**306a**)

Соединение **306a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-297 из этил-2-(2-((1-(азетидин-3-илметил)-5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**295a**) (1 г, 2,182 ммоль) в MeCN (15 мл), используя 1-бром-2-метоксиэтан (0,364 г, 2,62 ммоль) и K_2CO_3 (0,754 г, 5,45 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**306a**) (387 мг, выход 34%); МС (ИЭР+): 516,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**306b**)

20 Соединение **306b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18 из этил-2-(2-((5-бром-1-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**306a**) (275 мг, 0,532 ммоль) в диоксане/MeTГФ (5 мл,

соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (130 мг, 0,692 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 532 мкл, 2,13 ммоль), трициклогексилфосфин (29,9 мг, 0,106 ммоль), Pd₂(dba)₃ (48,8 мг, 0,053 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (43,5 мг, 0,053 ммоль), с получением после обработки и очистки,

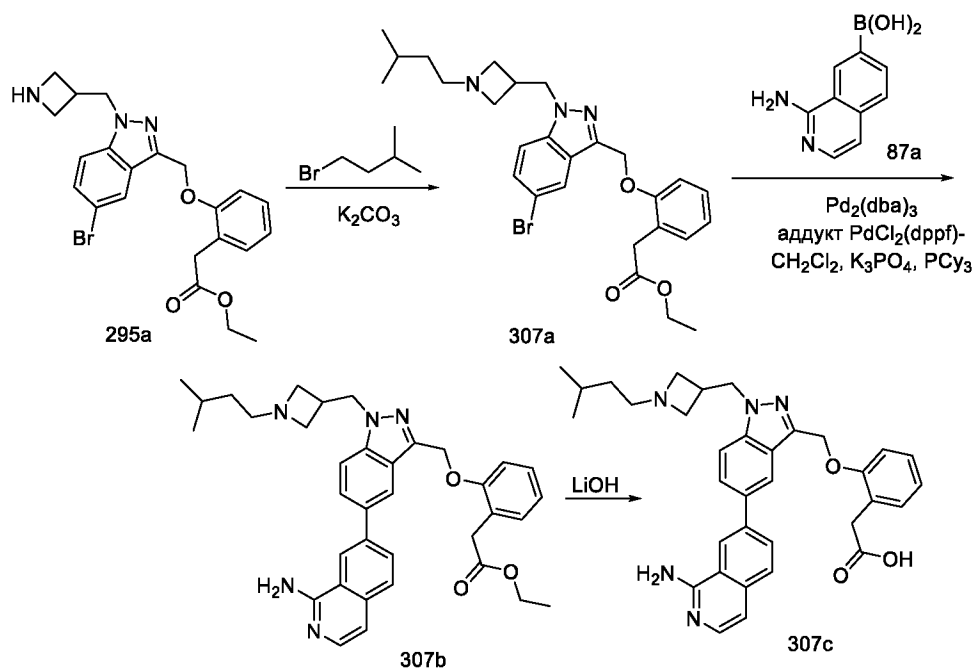
используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**306b**) (111 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**306c**)

Соединение **306c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**306b**) (110 мг, 0,190 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (23,89 мг, 0,569 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-(2-метоксиэтил)азетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной

кислоты (**306c**) (38,0 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,04 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,98 (с, 1H), 8,47 – 8,32 (м, 2H), 8,14 – 7,97 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,71 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,32 – 7,15 (м, 4H), 6,98 – 6,87 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,86 – 4,80 (м, 2H), 4,12 (т, *J* = 9,4 Гц, 2H), 4,01 (т, *J* = 8,7 Гц, 2H), 3,59 – 3,50 (м, 4H), 3,35 – 3,29 (м, 3H), 3,26 (с, 3H); МС (ИЭР+): 552,2 (M+1); (ИЭР-): 550,2 (M-1).

Схема-307



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**307c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**307a**)

5 Соединение **307a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-297, из этил-2-(2-((1-(азетидин-3-илметил)-5-бром-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**295a**) (1 г, 2,182 ммоль) в MeCN (15 мл), используя 1-бром-3-метилбутан (0,395 г, 2,62 ммоль) и K₂CO₃ (0,754 г, 5,45 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**307a**) (796 мг, выход 69%); МС (ИЭР+): 528,2 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**307b**)

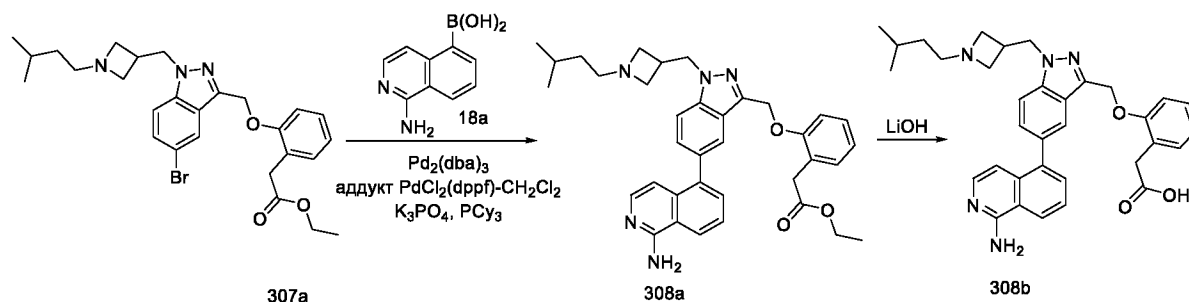
15 Соединение **307b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**307a**) (275 мг, 0,520 ммоль) в диоксане/MeTГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (127 мг, 0,676 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 520 мкл, 2,081 ммоль), трициклогексилфосфин (29,2 мг, 0,104 ммоль), Pd₂(dba)₃ (47,7 мг, 0,052 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (42,5 мг, 0,052 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**307b**) (158 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 592,30 (M+1).

25 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**307c**)

Соединение **307c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**307b**) (158 мг, 0,267 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (33,6 мг, 0,801 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**307c**) (108,5 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,34 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,44 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,00 (с, 1H), 8,42 (д, J = 8,5, 1,6 Гц, 35 1H), 8,37 (с, 1H), 8,28 -7,86 (м, 3H), 7,71 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,21 (м, 3H), 7,21 (д, J =

7,3 Гц, 1H), 7,01 – 6,88 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,99 – 4,93 (м, 1H), 4,78 – 4,72 (м, 1H), 4,11 – 4,05 (м, 2H), 3,96 (д, $J = 9,7$ Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,15 – 3,09 (м, 3H), 1,63 – 1,57 (м, 1H), 1,39 – 1,33 (м, 2H), 0,88 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 564,3 (M+1); (ИЭР-): 562,2 (M-1).

Схема-308



5 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**308b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**308a**)

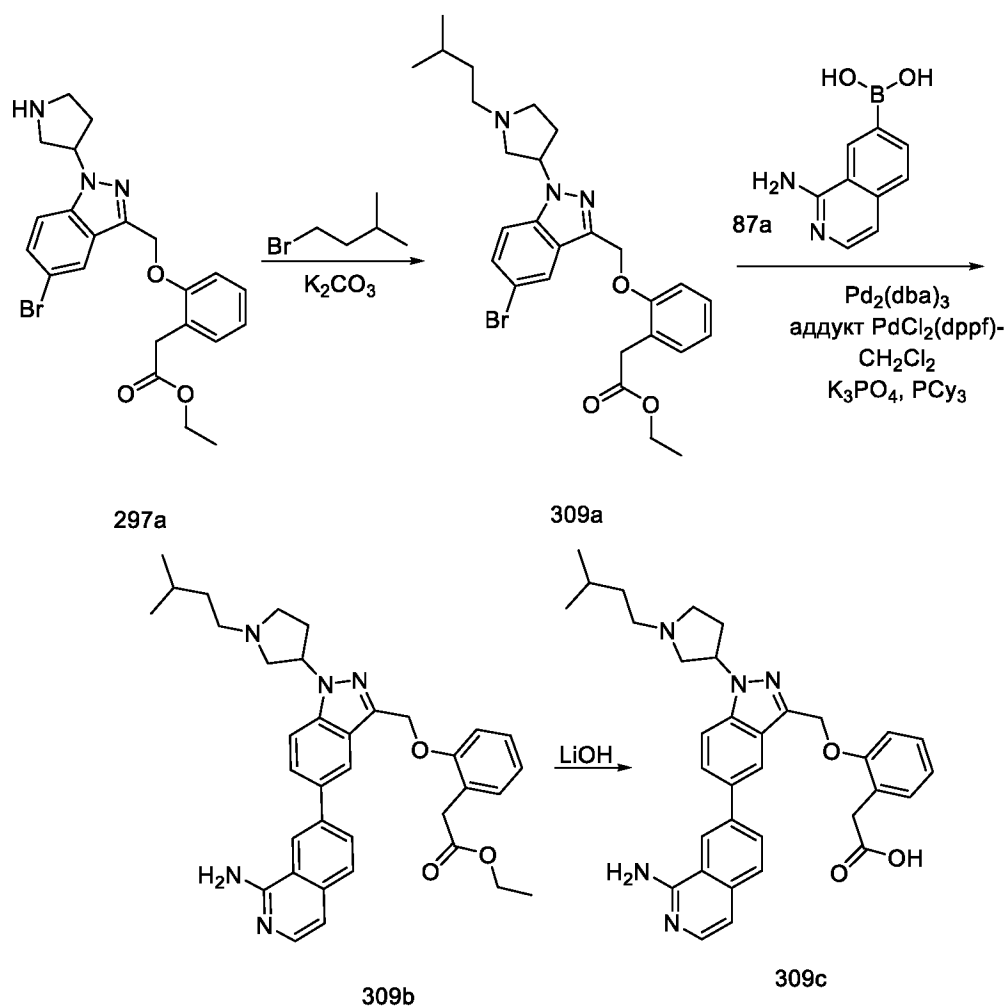
10 Соединение **308a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**307a**) (275 мг, 0,520 ммоль) в диоксане/MeTГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (98 мг, 0,520 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 520 мкл, 2,081 ммоль), трициклогексилфосфин (29,2 мг, 0,104 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47,7 мг, 0,052 ммоль) и аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (42,5 мг, 0,052 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**308a**) (168 мг, выход 55%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 592,4 (M+1).

20 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**308b**)

Соединение **308b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**308a**) (165 мг, 0,279 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (35,1 мг, 0,836 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-((1-изопентилазетидин-3-ил)метил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**308b**) (19,2 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,29 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,62 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,99 – 7,80 (м, 3H), 7,64

(д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J = 8,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,01 – 6,86 (м, 2H), 5,46 (с, 2H), 4,94 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,27-3,84 (м, 4H), 3,48 (с, 2H), 3,23 -3,03 (м, 3H), 1,63 – 1,57 (м, 1H), 1,38 – 1,32 (м, 2H), 0,88 (т, $J = 6,3$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 564,3 (M+1); (ИЭР-): 562,2 (M-1).

5 Схема-309



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилпирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**309c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(1-изопентилпирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**309a**)

Соединение **309a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-297, из этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**297a**) (1 г, 2,182 ммоль) в MeCN (10 мл), используя 1-бром-3-метилбутан (0,395 г, 2,62 ммоль) и K_2CO_3 (0,754 г, 5,45 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя

15 метод-Р, этил-2-(2-((5-бром-1-(1-изопентилпирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**309a**) (670 мг, выход 58%); МС (ИЭР+): 528,2 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилпирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**309b**)

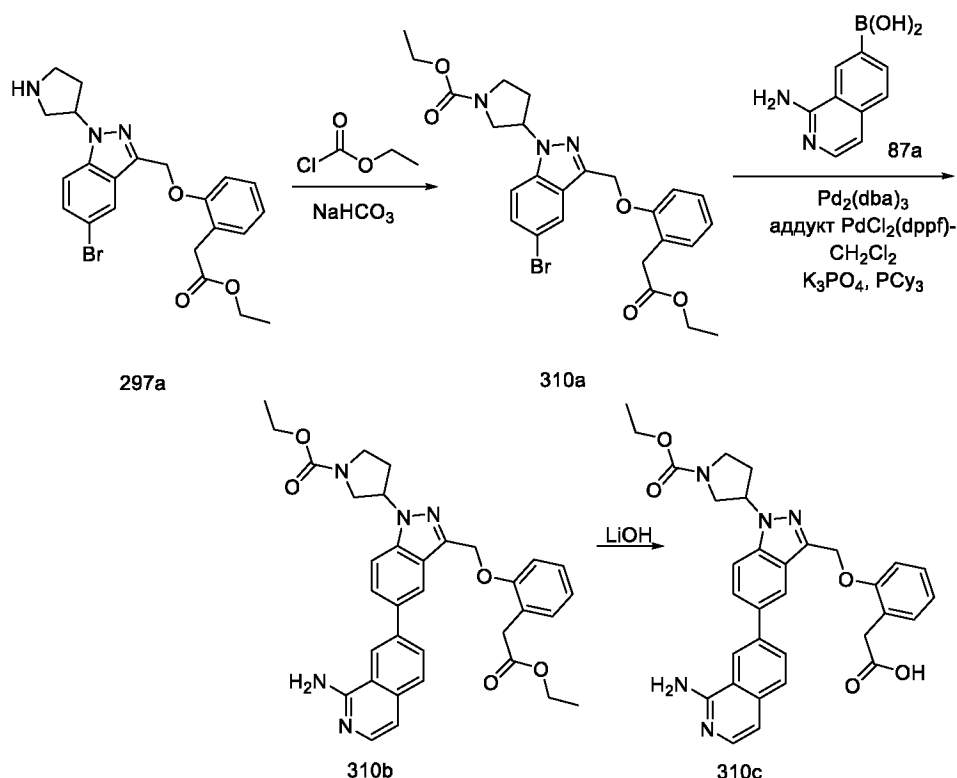
Соединение **309b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из

5 этил-2-(2-((5-бром-1-(1-изопентилпирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**309a**) (220 мг, 0,416 ммоль) в диоксане/MeTГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (102 мг, 0,541 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 416 мкл, 1,665 ммоль), трициклогексилфосфин (23,35 мг, 0,083 ммоль), Pd₂(dba)₃ (38,1 мг, 0,042 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (34,0 мг, 0,042 ммоль), с получением после обработки и очистки, 10 используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилпирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**309b**) (98 мг, 0,166 ммоль, выход 39,8%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 592,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилпирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**309c**)

15 Соединение **309c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилпирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**309b**) (98 мг, 0,166 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (20,85 мг, 0,497 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-изопентилпирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**309c**) 20 (46,8 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 9,02 – 8,88 (м, 1H), 8,48 – 8,32 (м, 2H), 8,13 – 8,02 (м, 2H), 7,96 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,33 – 7,27 (м, 2H), 7,27 – 7,19 (м, 2H), 7,04 – 6,85 (м, 1H), 5,88 – 5,68 (м, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,29- 3,65 (м, 4H), 3,55 (с, 2H), 3,41 – 3,35 (м, 25 2H), 2,76 – 2,55 (м, 1H), 2,47 – 2,27 (м, 1H), 1,78 – 1,56 (м, 3H), 0,93 (д, *J* = 5,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 564,3 (M+1); (ИЭР-): 562,2 (M-1).

Схема-310



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**310c**)

Стадия-1: Получение этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**310a**)

Соединение **310a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из

этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**297a**) (1,75 г, 3,82 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (0,481 г, 5,73 ммоль) и этилкарбонохлоридат (0,621 г, 5,73 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ж, этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**310a**) (743 мг, выход 37%) в виде прозрачного масла; (ИЭР+): 530,2 (M+1)

Стадия-2: Получение этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**310b**)

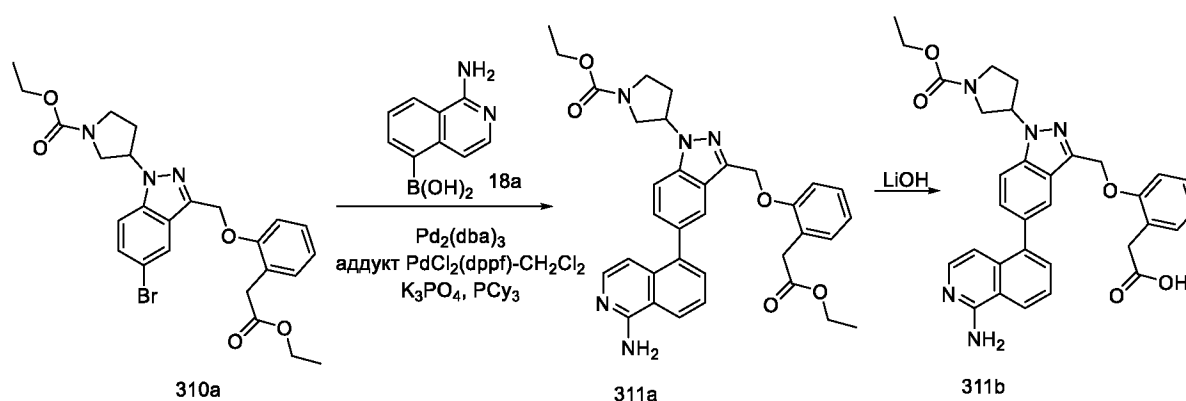
Соединение **310b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**310a**) (248 мг, 0,468 ммоль) в диоксане/MeТГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (114 мг, 0,608 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 468 мкл, 1,870 ммоль), трициклогексилфосфин (26,2 мг, 0,094 ммоль), Pd₂(dba)₃ (42,8 мг, 0,047 ммоль) и аддукт

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (38,2 мг, 0,047 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1Н-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**310b**) (156 мг, выход 56,2%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**310c**)

Соединение **310c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1Н-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**310b**) (156 мг, 0,263 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (33,1 мг, 0,788 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**310c**) (52,0 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; 1Н ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,14 (с, 1Н, D_2O обменивающийся), 12,11 (с, 1Н, D_2O обменивающийся) 9,04 (с, 2Н, D_2O обменивающийся), 8,94 (с, 1Н), 8,41 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1Н), 8,32 (д, $J = 1,6$ Гц, 1Н), 8,08 – 7,99 (м, 2Н), 7,99 – 7,90 (м, 1Н), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1Н), 7,33 – 7,19 (м, 3Н), 7,19 (д, 1Н), 6,97 – 6,86 (м, 1Н), 5,58 – 5,52 (м, 1Н), 5,48 (с, 2Н), 4,07 (т, $J = 7,0$ Гц, 2Н), 3,91 – 3,85 (м, 1Н), 3,75 – 3,59 (м, 2Н), 3,59 – 3,51 (м, 1Н), 3,53 (с, 2Н), 2,49 – 2,39 (м, 2Н), 1,28 – 1,13 (м, 3Н); МС (ИЭР+): 566,2 (M+1); (ИЭР-): 564,2 (M-1).

Схема-311



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**311b**)

25 Стадия-1: Получение этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1Н-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**311a**)

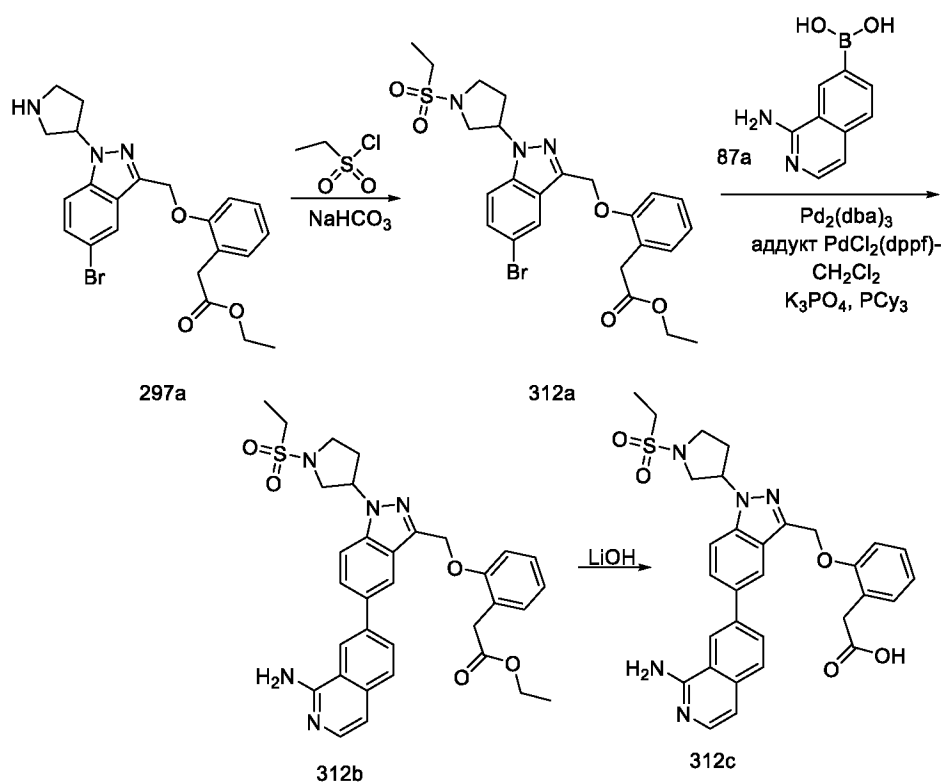
Соединение **311a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1Н-индазол-1-

ил)пирролидин-1-карбоксилата (**310a**) (248 мг, 0,468 ммоль) в диоксане/MeTГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (88 мг, 0,468 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 468 мкл, 1,870 ммоль), трициклогексилфосфин (26,2 мг, 0,094 ммоль), Pd₂(dba)₃ (42,8 мг, 0,047 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (38,2 мг, 0,047 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**311a**) (172 мг, выход 62%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**311b**)

Соединение **311b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**311a**) (174,0 мг, 293 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (36,9 мг, 879 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**311b**) (151,3 мг, выход 91%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,36 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,99 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,87 (м, 3H), 7,91 – 7,79 (м, 1H), 7,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,30 – 7,16 (м, 2H), 7,21 – 7,12 (м, 1H), 6,97 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,94 – 6,84 (м, 1H), 5,59 – 5,52 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,12 – 4,02 (м, 2H), 3,93 – 3,85 (м, 1H), 3,71 (дд, *J* = 11,1, 4,7 Гц, 1H), 3,67 – 3,62 (м, 1H), 3,57 – 3,51 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,45 – 2,39 (м, 2H), 1,28 – 1,13 (м, 3H); МС (ИЭР+): 566,2 (M+1); (ИЭР-): 564,2 (M-1).

Схема-312



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**312c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**312a**)

К раствору этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**297a**) (1 г, 2,182 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (0,275 г, 3,27 ммоль) и этансульфонилхлорид (0,281 г, 2,182 ммоль) при 0 °С, а смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-Ж, с получением этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**312a**) (956 мг, выход 80%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 550,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**312b**)

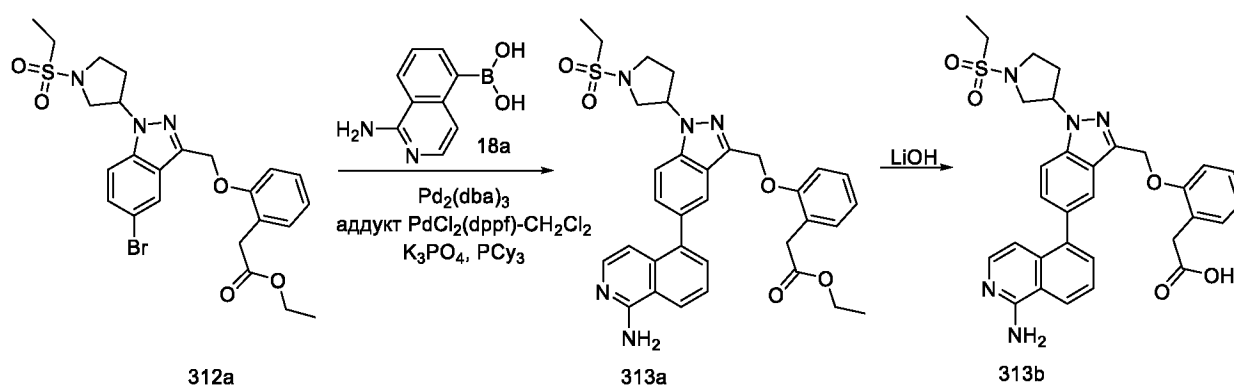
Соединение **312b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**312a**) (265 мг, 0,481 ммоль) в диоксане/MeТГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (118 мг, 0,626 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 481 мкл, 1,926 ммоль),

трициклогексилфосфин (27,0 мг, 0,096 ммоль), Pd₂(dba)₃ (44,1 мг, 0,048 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (39,3 мг, 0,048 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**312b**) (198 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 614,2 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**312c**)

Соединение **312c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**312b**) (150 мг, 0,244 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (30,8 мг, 0,733 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**312c**) (38,1 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся) 9,04 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,42 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,38 – 8,32 (м, 1H), 8,10 – 8,01 (м, 2H), 7,97 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,24 (м, 3H), 7,24 – 7,17 (м, 1H), 6,99 – 6,88 (м, 1H), 5,68 – 5,56 (м, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,98 - 3,86 (м, 1H), 3,74 – 3,60 (м, 2H), 3,60 - 3,48 (м, 3H), 3,27 – 3,07 (м, 2H), 2,60 – 2,37 (м, 2H), 1,25 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 586,2 (М+1); (ИЭР-): 584,2 (М-1).

Схема-313



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**313b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**313a**)

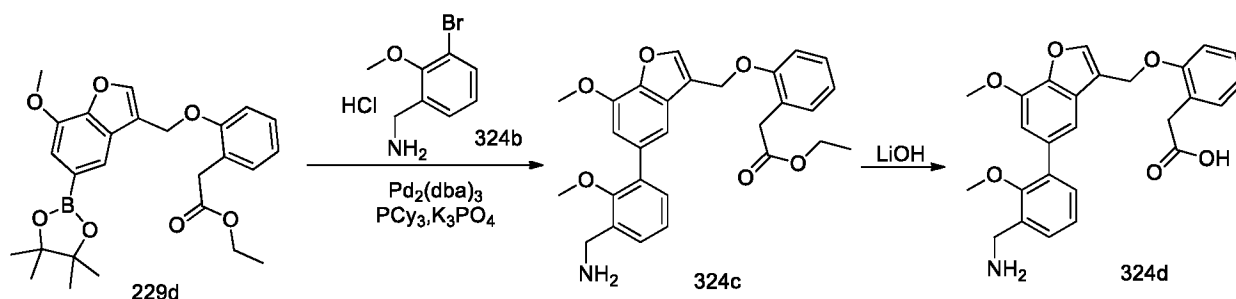
Соединение **313a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-18, из этил-2-(2-((5-бром-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**312a**) (265 мг, 0,481 ммоль) в диоксане/MeТГФ (5 мл, соотношение: 1:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (91 мг, 0,481 ммоль), водный раствор трикалия фосфата (4 М, 481 мкл, 1,926 ммоль), трициклогексилфосфин (27,0 мг, 0,096 ммоль) Pd₂(dba)₃ (44,1 мг, 0,048 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (39,3 мг, 0,048 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**313a**) (181 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 614,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**313b**)

Соединение **313b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**313a**) (181 мг, 0,295 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (37,1 мг, 0,885 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-1Н-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**313b**) (40,0 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,17 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,00 – 7,90 (м, 3H), 7,90 – 7,80 (м, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,31 – 7,18 (м, 2H), 7,22 – 7,13 (м, 1H), 6,98 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,95 – 6,85 (м, 1H), 5,69 – 5,57 (м, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,99 – 3,87 (м, 1H), 3,75 – 3,61 (м, 2H), 3,61 – 3,50 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,29 – 3,09 (м, 2H), 2,50 – 2,38 (м, 2H), 1,26 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 586,2 (M+1); (ИЭР-): 584,2 (M-1).

25 Схема-324



Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**324d**)

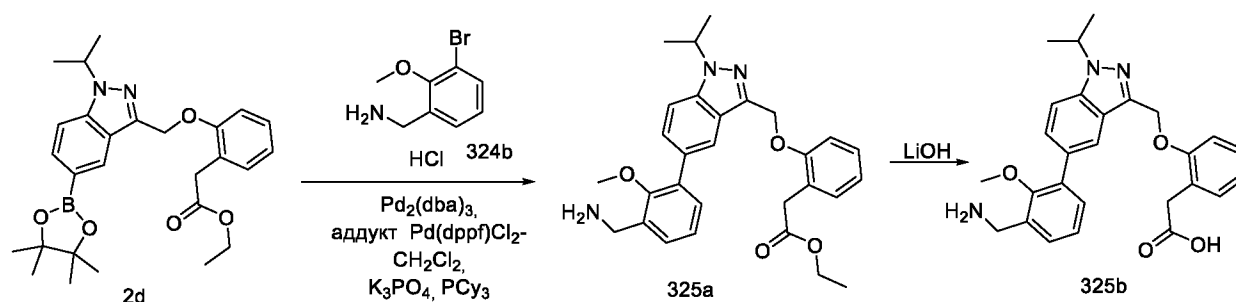
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**324c**)

Соединение **324c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112, из этил-2-(2-((7-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**229d**) (0,24 г, 0,515 ммоль) в диоксане (18 мл), используя (3-бром-2-метоксифенил)метанамина гидрохлорид (**324b**) (0,195 г, 0,772 ммоль), 4 М водный раствор K_3PO_4 (0,515 мл, 2,059 ммоль), трициклогексилфосфин (0,043 г, 0,154 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,071 г, 0,077 ммоль) и нагревая при 115 °С в течение 3 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-АМ, этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**324c**) (166 мг, выход 68%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 476,2 (M+1).

10 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**324d**)

Соединение **324d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**324c**) (160 мг, 0,336 ммоль) в ТГФ (2 мл) и ацетонитрила (1 мл), используя 1N раствор моногидрата гидроксида лития (1,009 мл, 1,009 ммоль) и перемешивая в течение 25 ч при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-7-метоксибензофуран-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**324d**) (73 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,36 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 8,11 (с, 1H), 7,55 – 7,47 (м, 2H), 7,45 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,33 – 7,13 (м, 5H), 6,92 (тд, $J = 7,3, 1,2$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,53 (с, 2H), 3,37 (с, 3H); МС (ИЭР+): 448,1 (M+1); (ИЭР-): 446,1 (M-1).

Схема-325



25 Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**325b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**325a**)

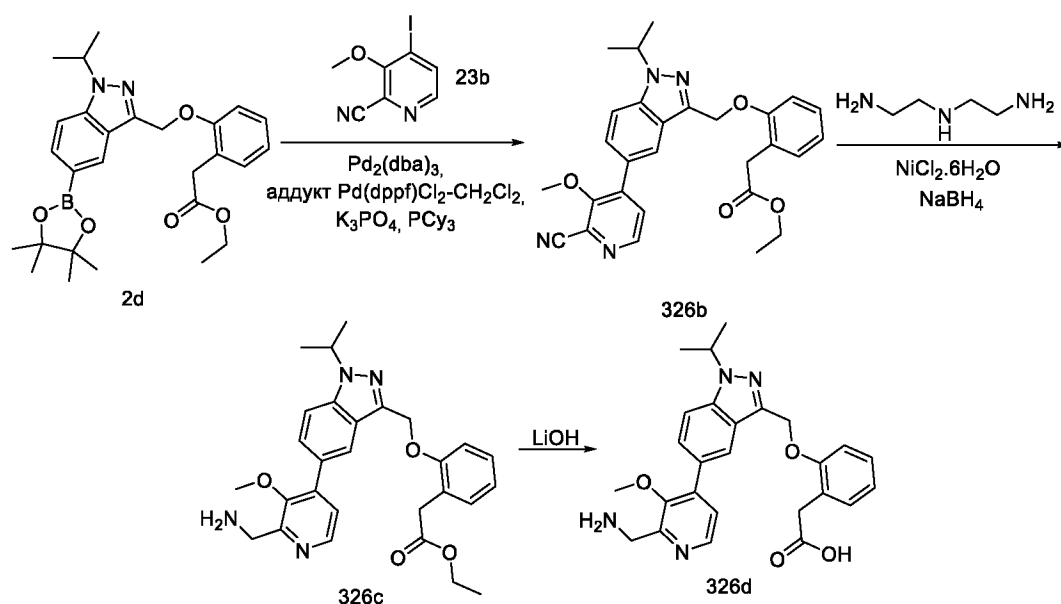
Соединение **325a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (200 мг, 0,418 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя (3-бром-2-метоксифенил)метанамина гидрохлорид (**324b**) (211 мг, 0,836 ммоль), 2 М раствор K_3PO_4 (0,836 мл, 1,672 ммоль), трициклогексилфосфин (23,45 мг, 0,084 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (38,3 мг, 0,042 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (34,1 мг, 0,042 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-Ф, этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**325a**) (150 мг, выход 74%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,88 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,49 – 7,44 (м, 2H), 7,27 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 7,20 – 7,14 (м, 2H), 7,06 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,95 – 6,85 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,12 – 4,95 (м, 1H), 3,83 – 3,81 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,72 – 3,62 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,5$ Гц, 6H), 0,86 – 0,75 (м, 3H); МС (ИЭР+): 488,30 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**325b**)

Соединение **325b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**325a**) (150 мг, 0,308 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (77 мг, 1,846 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при КТ в течение 15 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(3-(аминометил)-2-метоксифенил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**325b**) (55 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,33 (с, 3H, D_2O обменивающийся), 7,95 (с, 1H), 7,81 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,47 (тд, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,32 - 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,14 (м, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,11 - 4,95 (м, 1H), 4,15 - 4,04 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 1,53 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 460,20 (M+1); (ИЭР-): 458,20 (M-1).

Схема-326



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**326d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**326b**)

Соединение **326b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**2d**) (300 мг, 0,627 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 4-иодо-3-метоксипиколинонитрил (**23b**) (196 мг, 0,753 ммоль), 2 М водный раствор K_3PO_4 (1,254 мл, 2,508 ммоль), трициклогексилфосфин (35,2 мг, 0,125 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57,4 мг, 0,063 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (51,2 мг, 0,063 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**326b**) (180 мг, выход 59%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,55 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,12 – 8,04 (м, 1H), 7,93 – 7,87 (м, 1H), 7,84 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 6,99 – 6,84 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,14 – 4,99 (м, 1H), 3,72 – 3,66 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 1,52 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H), 0,80 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 485,20 (M+1); (ИЭР-): 483,05 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**326c**)

Соединение **326c** получали в соответствии с процедурой, описанной на схеме-287, из этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**326b**) (180 мг, 0,371 ммоль) в безводном этаноле (10 мл),

используя гексагидрат хлорида никеля(II) (22,07 мг, 0,093 ммоль), борогидрид натрия (42,2 мг, 1,114 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,08 мл, 0,743 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-VI, с получением этил-2-(2-((5-(2-

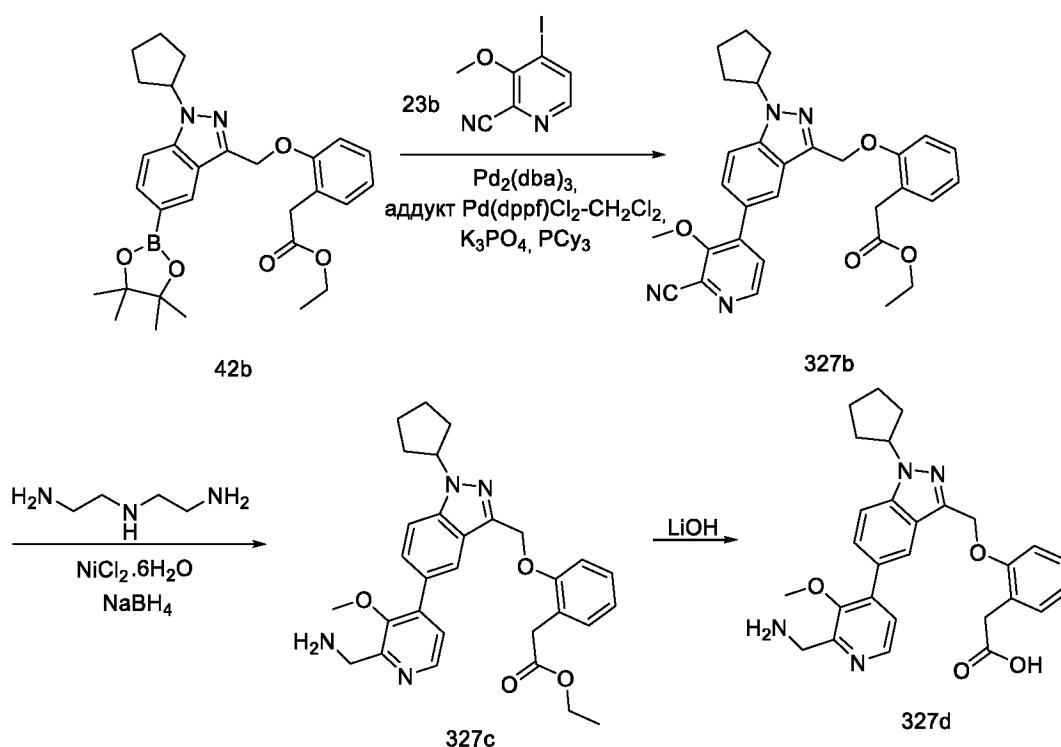
5 ил)метокси)фенил)ацетата (**326c**) (60 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,02 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 1H), 7,37 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,28 (дд, *J* = 4,8, 1,5 Гц, 2H), 7,18 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,95 - 6,85 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,05 (т, *J* = 6,6 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,67 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,56 - 3,50 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 1,52 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,78 (к, *J* = 7,2 Гц, 3H);
10 МС (ИЭР+): 489,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**326d**)

Соединение **326d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-

15 ил)метокси)фенил)ацетата (**326c**) (60 мг, 0,123 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя гидрат гидроксида лития (30,9 мг, 0,737 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при КТ в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-изопропил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**326d**) (25 мг, выход 44%) в виде светло-желтого
20 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,45 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,42 - 8,29 (м, 3H, D₂O обменивающийся), 8,10 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J* = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 2H), 7,20 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,98 - 6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,14 - 4,98 (м, 1H), 4,34 - 4,24 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 1,53 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 461,20 (M+1); (ИЭР-): 459,20 (M-1).

25 Схема-327



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**327d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327b**)

Соединение **327b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-циклопентил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**42b**) (300 мг, 0,595 ммоль) в диоксане (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя 4-иод-3-метоксипиколинонитрил (**23b**) (186 мг, 0,714 ммоль), 2 М водный раствор K_3PO_4 (1,189 мл, 2,379 ммоль), трициклогексилфосфин (33,4 мг, 0,119 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54,5 мг, 0,059 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (48,6 мг, 0,059 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327b**) (200 мг, выход 66%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,55 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J = 1,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,93 – 7,80 (м, 2H), 7,70 (дд, $J = 8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,34 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,13 (м, 1H), 6,97 – 6,84 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,31 – 5,16 (м, 1H), 3,69 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 2,24 – 2,10 (м, 2H), 2,10 – 1,96 (м, 2H), 1,96 – 1,81 (м, 2H), 1,81 – 1,60 (м, 2H), 0,81 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 511,20 (M+1); (ИЭР-): 509,05 (M-1).

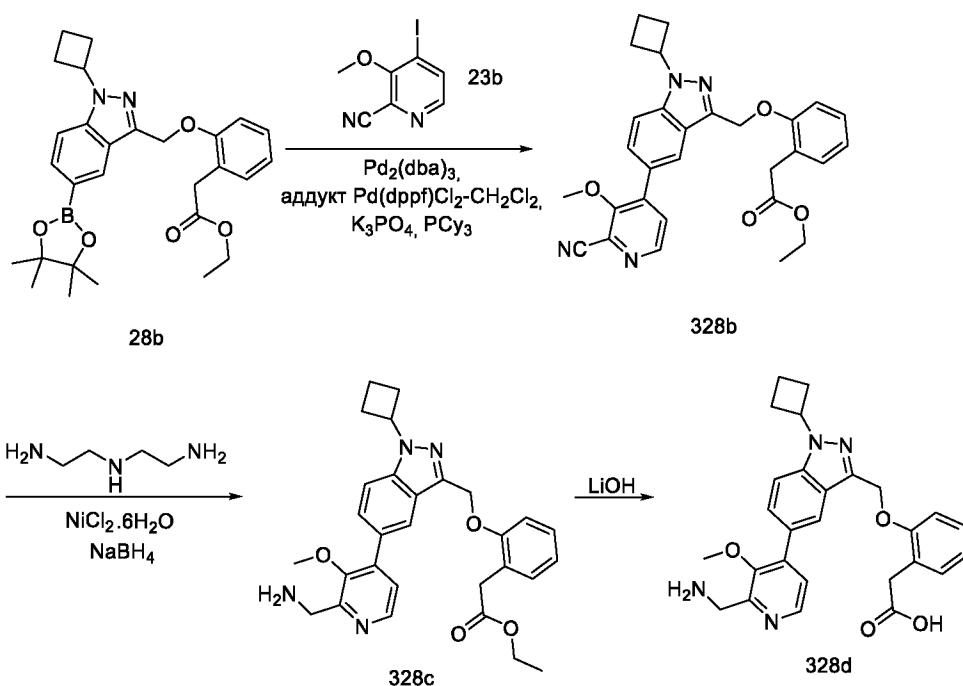
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327c**)

Соединение **327c** получали в соответствии с процедурой, описанной на схеме-287, из этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327b**) (200 мг, 0,392 ммоль) в безводном этаноле (10 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (23,28 мг, 0,098 ммоль), борогидрид натрия (44,5 мг, 1,175 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (81 мг, 0,783 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-ВІ, этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327c**) (60 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J* = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 4,0 Гц, 2H), 7,18 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,95 – 6,86 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,29 – 5,15 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,67 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,22 – 2,11 (м, 2H), 2,09 – 1,99 (м, 2H), 1,94 – 1,84 (м, 2H), 1,79 – 1,65 (м, 2H), 0,80 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 515,30 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**327d**)

Соединение **327d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**327c**) (60 мг, 0,117 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрат гидроксида лития (29,4 мг, 0,7 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при КТ в течение 15 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соль 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклопентил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**327d**) (28 мг, выход 49%) в виде светло-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,45 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,10 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,73 - 7,66 (м, 1H), 7,56 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,30 - 7,23 (м, 2H), 7,19 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,97 – 6,86 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,29 - 5,16 (м, 1H), 4,33 - 4,27 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,24 – 2,10 (м, 2H), 2,10 – 1,96 (м, 2H), 1,96 – 1,84 (м, 2H), 1,80 – 1,66 (м, 2H); МС (ИЭР+): 487,20 (M+1); (ИЭР-): 485,20 (M-1).

Схема-328



Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**328d**)

Стадия-1: Получение этил-1-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-2-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328b**)

Соединение **328b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((1-циклобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328a**) (500 мг, 1,02 ммоль) в диоксане (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя 4-иод-3-метоксипиколинитрил (**326a**) (398 мг, 1,529 ммоль), 2 М водный раствор K_3PO_4 (2,039 мл, 4,08 ммоль), трициклогексилфосфин (57,2 мг, 0,204 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93 мг, 0,102 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (83 мг, 0,102 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-АС, этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328b**) (350 мг, выход 69%) в виде прозрачного масла; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,55 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J = 1,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,90 – 7,80 (м, 2H), 7,70 (дд, $J = 8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,32 – 7,24 (м, 2H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,96 – 6,86 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,43 – 5,27 (м, 1H), 3,68 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 2,77 – 2,58 (м, 2H), 2,50 – 2,42 (м, 2H), 1,97 – 1,82 (м, 2H), 0,81 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 497,20 (M+1); (ИЭР-): 495,05 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328c**)

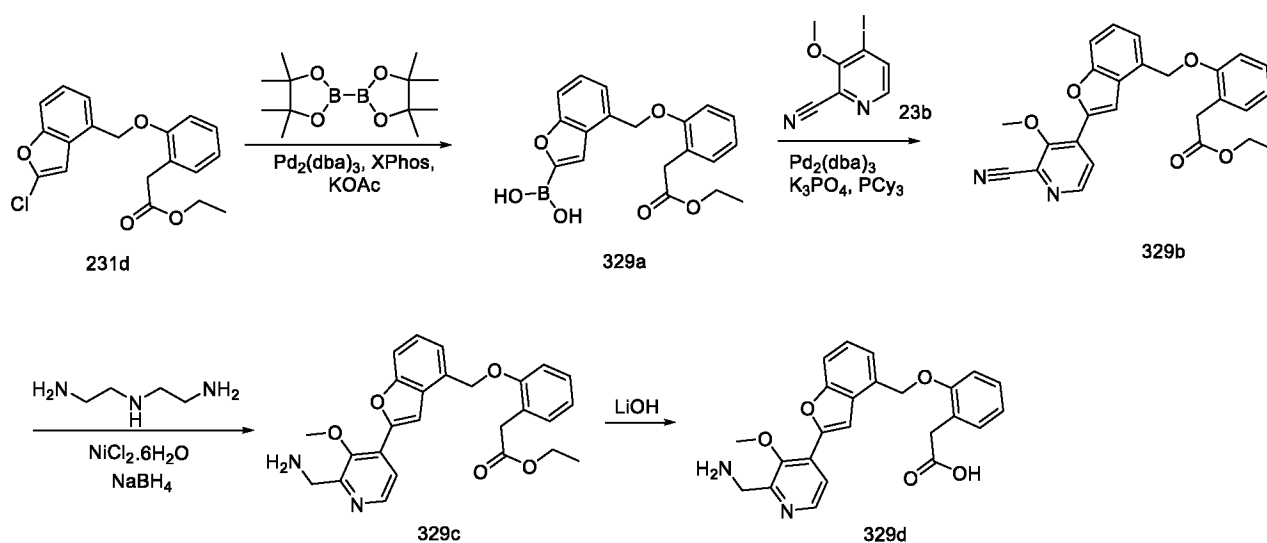
Соединение **328c** получали в соответствии с процедурой, описанной на схеме-287, из этил-2-(2-((5-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-

ил)метокси)фенил)ацетата (**328b**) (350 мг, 0,705 ммоль) в безводном этаноле (10 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (41,9 мг, 0,176 ммоль), борогидрид натрия (80 мг, 2,115 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (145 мг, 1,41 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-В1, этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метокси-
 5 метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328c**) (100 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 501,20 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**328d**)

Соединение **328d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
 10 из этил-2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**328c**) (100 мг, 0,200 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), используя раствор гидрат гидроксида лития (50,3 мг, 1,199 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая при КТ в течение 15 ч, с получением после обработки и очистки, используя
 15 метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)-1-циклобутил-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**328d**) (35 мг, выход 37%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,52 – 8,45 (м, 2H, D₂O обменивающийся), 8,44 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 - 6,85 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,41 - 5,27 (м, 1H), 4,33 - 4,23 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,76 –
 20 2,58 (м, 2H), 2,58 – 2,51 (м, 2H), 2,01 – 1,80 (м, 2H); МС (ИЭР+): 473,20 (M+1); (ИЭР-): 471,20 (M-1); анализ рассчитывали для C₂₇H₂₈N₄O₄·2.25HCl·2.75H₂O: С, 53,68; Н, 5,97; N, 9,27; найдено: С, 53,73; Н, 5,79; N, 9,29.

Схема-329



25 Получение 2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**329d**)

Стадия-1: Получение (4-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)бороновой кислоты (**329a**)

Смесь этил-2-(2-((2-хлорбензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**231d**) (200 мг, 0,580 ммоль), BISPIN (295 мг, 1,160 ммоль), KOAc (228 мг, 2,320 ммоль), X-Phos (55,3 мг, 0,116 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (53,1 мг, 0,058 ммоль) в сухом диоксане (10 мл) нагревали до 90 °С в атмосфере аргона в течение 24 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-BG, с получением 4-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-илбороновой кислоты (**329a**) (205 мг, выход > 99%) в виде темного масла; МС (ИЭР+): 377,1 (M+Na); (ИЭР-): 389,0 (M+Cl).

10 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((2-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329b**)

Соединение **329b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (4-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)бензофуран-2-ил)бороновой кислоты (**329a**) (205 мг, 0,579 ммоль) в диоксане (6 мл) и 2Me-TГФ (3 мл), используя 4-иод-3-метоксипиколинонитрил (**326a**) (176 мг, 0,677 ммоль), Pd₂(dba)₃ (106 мг, 0,116 ммоль), трикалия фосфат (4М водный, 0,579 мл, 2,315 ммоль), трициклогексилфосфин (64,9 мг, 0,232 ммоль) и нагревая при 115 °С в течение 4,5 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-AQ, этил-2-(2-((2-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329b**) (100 мг, выход 39,0%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 443,1 (M+N).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329c**)

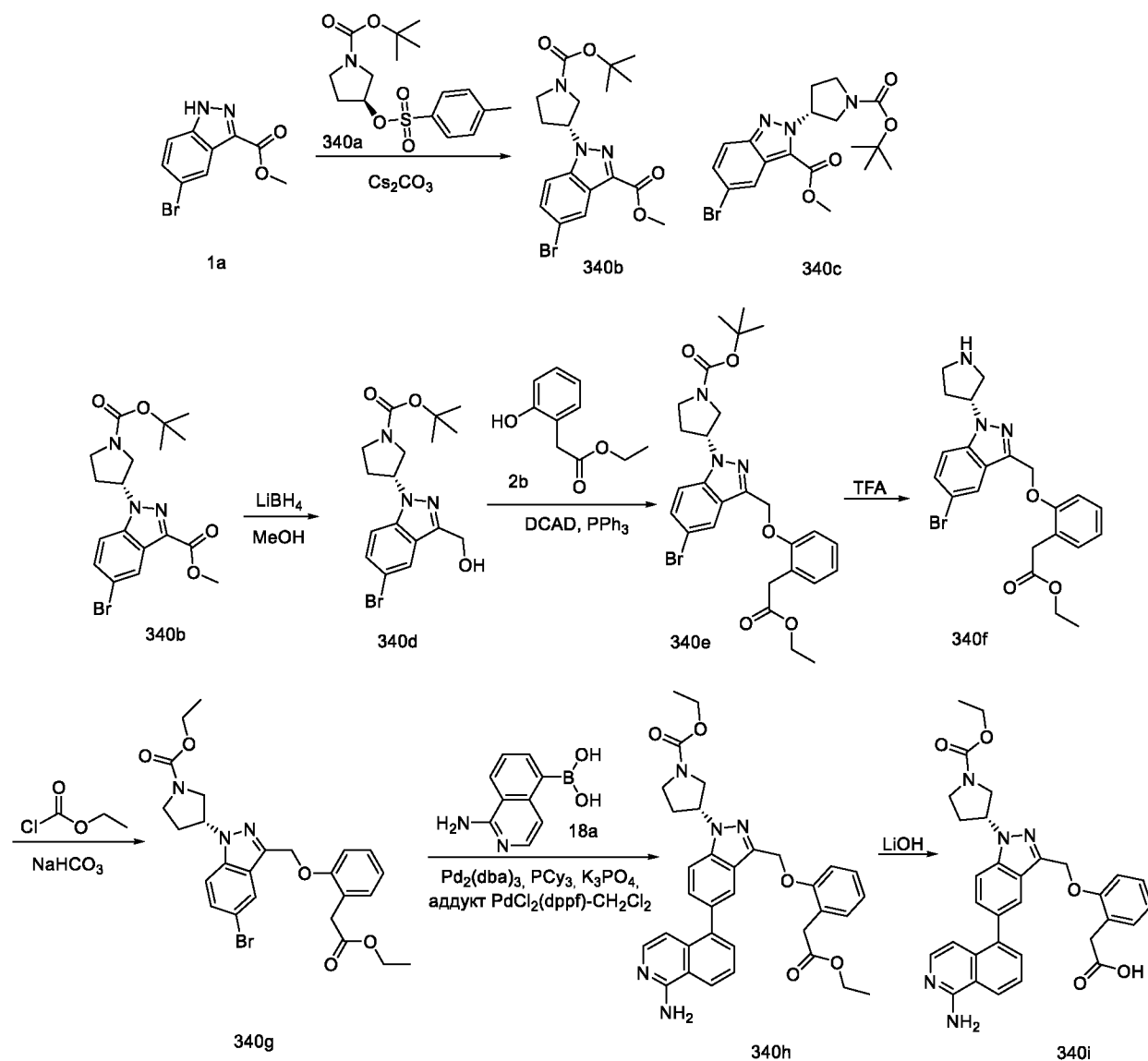
Соединение **329c** получали в соответствии с процедурой, описанной на схеме-287, из этил-2-(2-((2-(2-циано-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329b**) (100 мг, 0,226 ммоль) в безводном метанол (10 мл), используя гексагидрат хлорида никеля(II) (21,49 мг, 0,090 ммоль), борогидрид натрия (90 мг, 2,379 ммоль), N1-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (0,073 мл, 0,678 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BP, этил-2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329c**) (51 мг, выход 51%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 447,2 (M+1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**329d**)

Соединение **329d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)ацетата (**329c**) (51 мг, 0,114 ммоль) в MeOH/ТГФ (3 мл, каждого),

используя раствор моногидрата гидроксида лития (40 мг, 0,953 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивая при КТ в течение 5 ч. Это дало после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соль 2-(2-((2-(2-(аминометил)-3-метоксипиридин-4-ил)бензофуран-4-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**329d**) (42 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,72 – 8,43 (м, 4H, 3H D₂O обменивающийся), 7,95 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,69 (дд, *J* = 6,9, 2,2 Гц, 1H), 7,59 – 7,42 (м, 2H), 7,33 – 7,15 (м, 3H), 6,93 (тд, *J* = 7,3, 1,4 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,41 - 4,28 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,60 (с, 2H); МС (ИЭР+): 419,10 (M+1); МС (ИЭР-): 417,10 (M-1).

Схема-340



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**340i**)

Стадия-1: Получение (R)-метил-5-бром-1-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**340b**) и (R)-метил-5-бром-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**340c**)

Соединение **340b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86, из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (23,16 г, 91 ммоль) в ДМФА (20 мл), используя Cs₂CO₃ (59,2 г, 182 ммоль), (*S*)-*трет*-бутил-3-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилат (**340a**) (31 г, 91 ммоль; номер CAS 371240-55-0) и перемешивая при 80 °C в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-AL (R)-метил-5-бром-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**340b**) (13,8 г, выход 36%) в виде белого твердого вещества и (R)-метил 5-бром-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**340c**) (3,2 г, выход 8%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 446,1 (M+Na).

10 Стадия-2: Получение (R)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340d**)

Соединение **340d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-119, из (R)-метил 5-бром-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**340b**) (13,5 г, 31,8 ммоль) в ТГФ (250 мл), используя LiBH₄ (2 М раствор ТГФ, 15,91 мл, 31,8 ммоль) и MeOH (3,22 мл, 80 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BQ, (R)-*трет*-бутил 3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340d**) (9,8 г, выход 78%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 418,1 (M+Na).

20 Стадия-3: Получение (R)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340e**)

Соединение **340e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (R)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340d**) (1,5 г, 3,79 ммоль) в ДХМ (25 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,819 г, 4,54 ммоль), PPh₃ (1,092 г, 4,16 ммоль) и раствор DCAD (1,529 г, 4,16 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BR, (R)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (**340e**) (1,1 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 558,1 (M+1).

30 Стадия-4: Получение (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**340f**)

Соединение **340f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из (R)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340e**) (1 г, 1,791 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя ТФУ (1,380 мл, 17,91 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток нейтрализовали гидрокарбонатом натрия, экстрагировали

этилацетатом (2 x 50 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**340f**) (742 мг, выход 90%) и использовали в таком виде без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 458,1 (M+1).

5 Стадия-5: Получение (R)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340g**)

Соединение **340g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из

(R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата

10 (**340f**) (905 мг, 1,974 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (0,249 г, 2,96 ммоль) и этил-карбонхлоридат (0,321 г, 2,96 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, (R)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (**340g**) (743 мг, выход 71%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 530,1 (M+1).

15 Стадия-6: Получение (R)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340h**)

Соединение **340h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из

(R)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340g**) (200 мг, 0,377 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл,

20 соотношение 9:1), используя 1-аминоизохинолин-5-илбороновую кислоту (**18a**) (92 мг, 0,490 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 754 мкл, 1,508 ммоль), PCy₃ (21,15 мг, 0,075 ммоль), Pd₂(dba)₃ (34,5 мг, 0,038 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (30,8 мг, 0,038 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (**340h**) (142 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

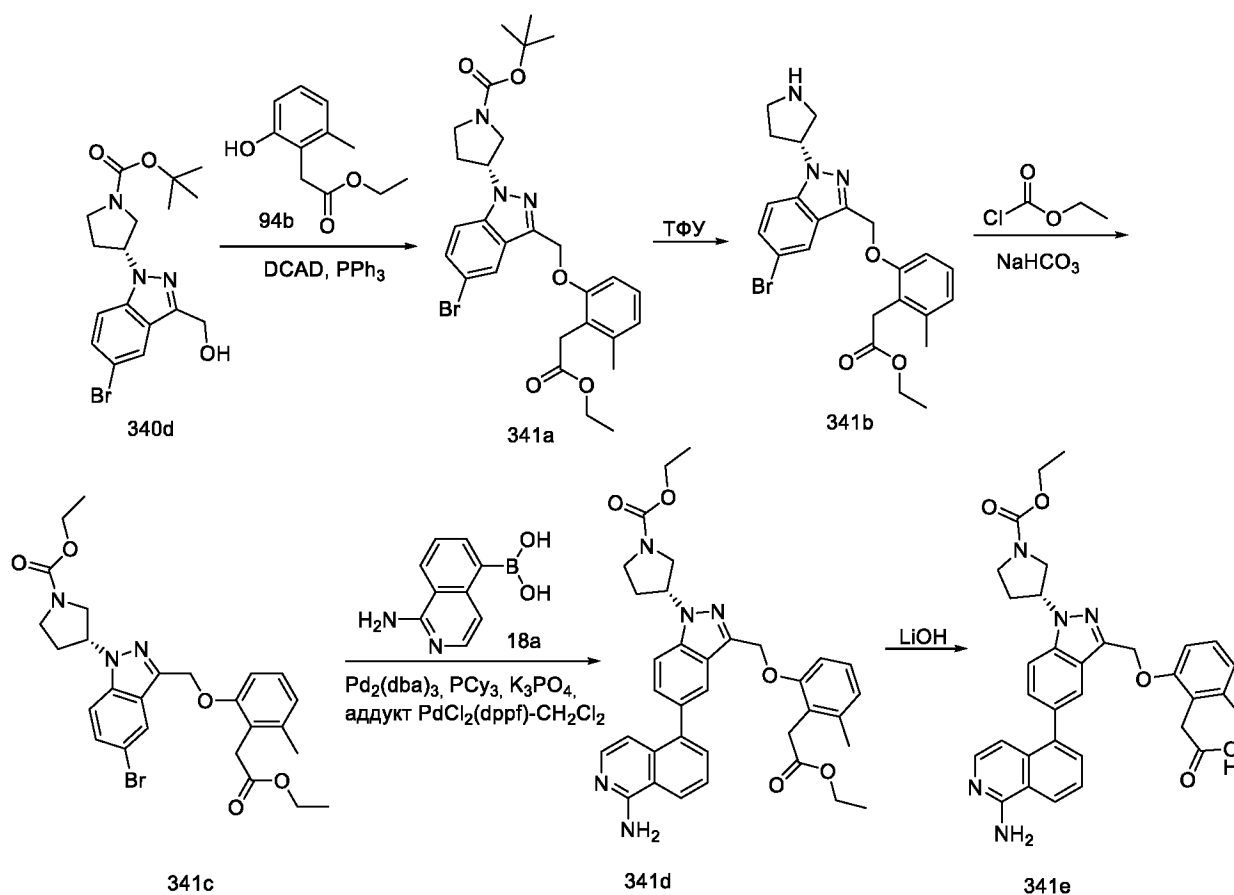
Стадия-7: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**340i**)

30 Соединение **340i** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340h**) (140 мг, 0,236 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (29,7 мг, 0,707 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-

35

индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**340i**) (46,0 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,99 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,99 – 7,79 (м, 4H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,12 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 – 6,84 (м, 1H), 5,59 – 5,53 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,10 – 4,04 (м, 2H), 3,94 – 3,85 (м, 1H), 3,77 – 3,65 (м, 1H), 3,68 – 3,62 (м, 1H), 3,57 – 3,51 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,49 – 2,39 (м, 2H), 1,28 – 1,13 (м, 3H); МС (ИЭР+): 566,3 (M+1); (ИЭР-): 564,3 (M-1); оптическое вращение: +11,852 [0,135, MeOH].

Схема-341



10

Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**341e**)

Стадия-1: Получение (R)-tert-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**341a**)

15 Соединение **341a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2,

из (R)-tert-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340d**) (1,5 г, 3,79 ммоль) в ДХМ (25 мл), используя этил-2-(2-(6-метилфенил)ацетоxy)ацетат (**94b**) (0,882 г, 4,54 ммоль), PPh_3 (1,092 г, 4,16 ммоль) и раствор DCAD (1,529 г, 4,16 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением после обработки и очистки, используя

метод-ВR, (R)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**341a**) (1,41 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 572,2 (M+1).

5 Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**341b**)

Соединение **341b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из (R)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**341a**) (1,31 г, 2,288 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя ТФУ (1,763 мл, 22,88 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток нейтрализовали гидрокарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали с получением (R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**341b**) (1,02 г, выход 94%) и использовали в таком виде без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 472,2 (M+1).

15 Стадия-3: Получение (R)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**341c**)

Соединение **341c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из

(R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**341b**) (1,01 г, 2,138 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (0,269 г, 3,21 ммоль) и этил-карбонохлоридат (0,348 г, 3,21 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, (R)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (**341c**) (841 мг, выход 72%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 544,2 (M+1).

25 Стадия-4: Получение (R)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**341d**)

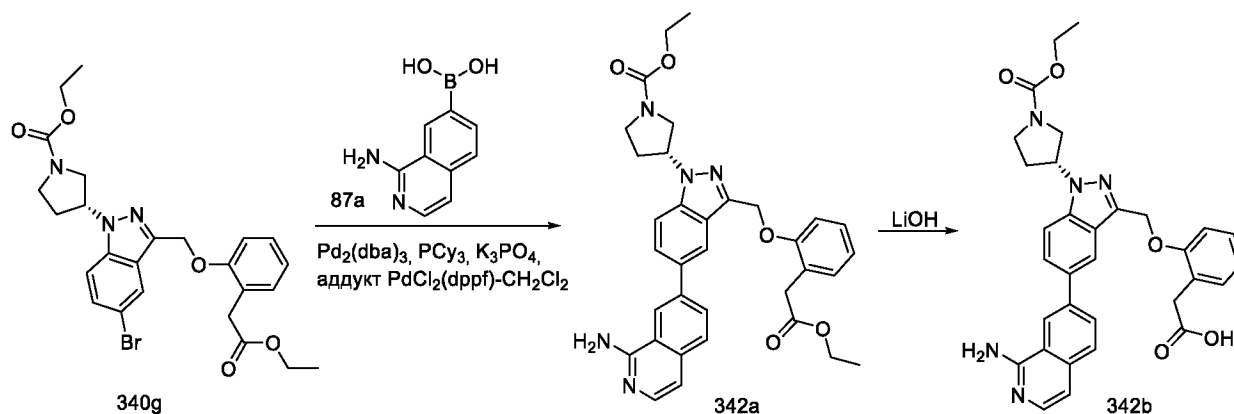
Соединение **341d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксидиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**341c**) (200 мг, 0,367 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя 1-аминоизохинолин-5-илбороновую кислоту (**18a**) (90 мг, 0,478 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 735 мкл, 1,469 ммоль), PCu₃ (20,60 мг, 0,073 ммоль), Pd₂(dba)₃ (33,6 мг, 0,037 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (30,0 мг, 0,037 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксидиметил)-1H-индазол-

1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**341d**) (141 мг, выход 63%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-5: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**341e**)

Соединение **341e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**341d**) (135 мг, 0,222 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (28,0 мг, 0,666 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**341e**) (63,6 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,20 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,99 – 7,80 (м, 4H), 7,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,17 – 7,05 (м, 2H), 6,97 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,85 – 6,74 (м, 1H), 5,60 – 5,52 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,12 – 4,02 (м, 2H), 3,93 – 3,87 (м, 1H), 3,76 – 3,60 (м, 2H), 3,60- 3,46 (м, 3H), 2,47 – 2,32 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,32 - 1,09 (м, 3H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1); оптическое вращение: +10,286 [0,175, MeOH].

20 Схема-342



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**342b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**342a**)

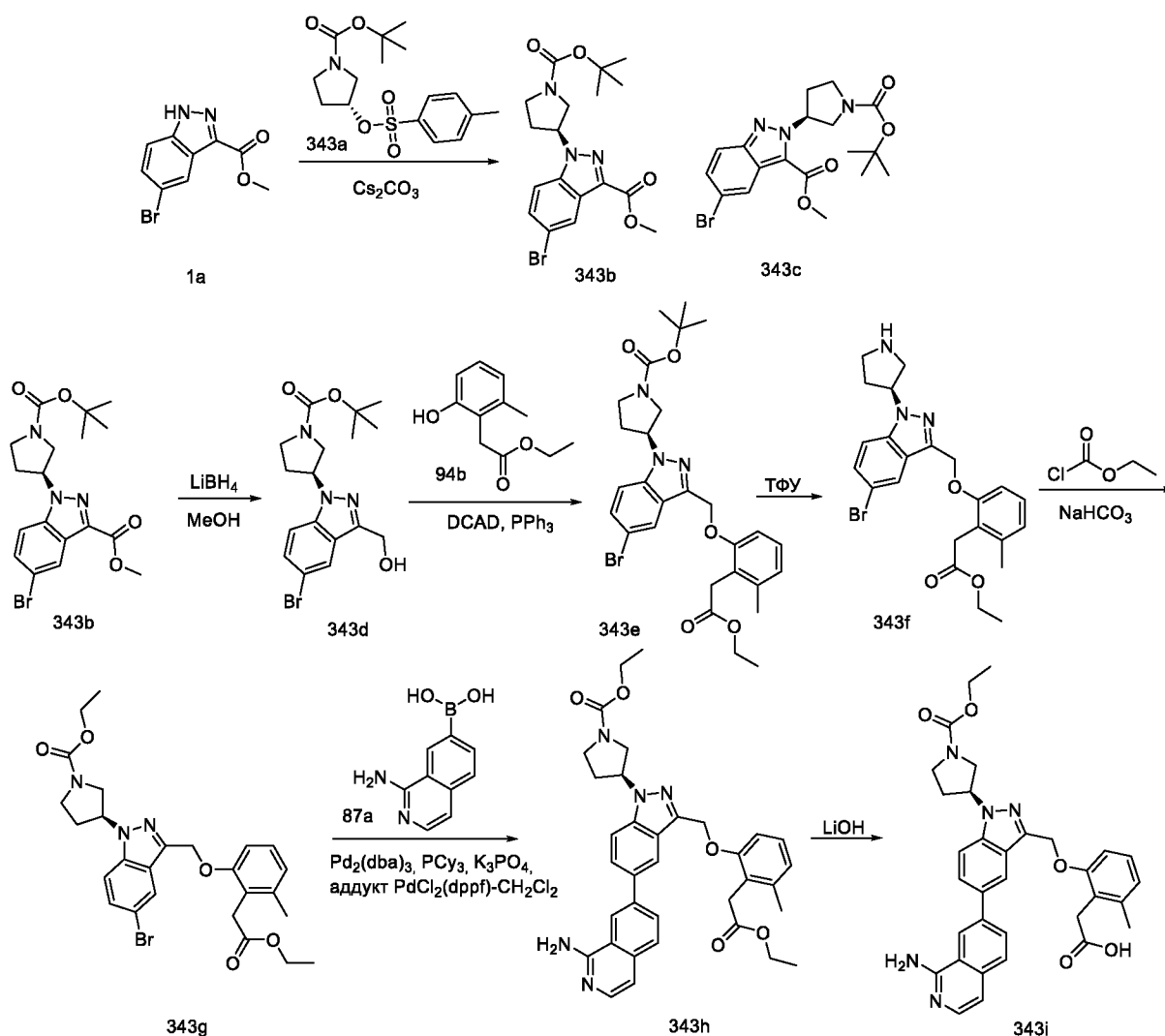
Соединение **342a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**340g**) (200 мг, 0,377 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл,

соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (92 мг, 0,49 ммоль), K_3PO_4 (4M водный раствор, 377 мкл, 1,508 ммоль), PCu_3 (21 мг, 0,075 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (35 мг, 0,038 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (31 мг, 0,038 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**342a**) (118 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**342b**)

Соединение **342b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**342a**) (115 мг, 0,194 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (24,38 мг, 0,581 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**342b**) (34,7 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,03 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,94 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,41 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,08 – 7,99 (м, 2H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 3H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 6,96 – 6,87 (м, 1H), 5,61 – 5,50 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,07 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,94 – 3,81 (м, 1H), 3,78 – 3,62 (м, 2H), 3,60 – 3,46 (м, 3H), 2,48 – 2,31 (м, 2H), 1,29 – 1,12 (м, 3H); МС (ИЭР+): 566,3 (M+1); (ИЭР-): 564,3 (M-1); оптическое вращение: -13,846 [0,130, MeOH].

25 Схема-343



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**343i**)

Стадия-1: Получение (S)-метил-5-бром-1-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**343b**) и (S)-метил-5-бром-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**343c**)

Соединение **343b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-86 из метил-5-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (**1a**) (27,9 г, 110 ммоль) в ДМФА (150 мл), используя Cs₂CO₃ (71,4 г, 219 ммоль), (*R*)-*tert*-бутил-3-(тозилокси)пирролидин-1-карбоксилата (**343a**) (37,4 г, 110 ммоль; номер CAS 139986-03-1) и перемешивая при 80 °C в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-AL, (S)-метил-5-бром-1-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**343b**) (14,7 г, выход 32%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 446,1 (M+Na), и (S)-метил-5-бром-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2H-индазол-3-карбоксилата (**343c**) (4,3 г, выход 9%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 446,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343d**)

Соединение **343d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-119 из (S)-метил-5-бром-1-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (**343b**) (14,7 г, 34,6 ммоль) в ТГФ (250 мл), используя LiBH₄ (2 М раствор ТГФ, 17,32 мл, 34,6 ммоль) и MeOH (3,5 мл, 87 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BQ, (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343d**) (10,3 г, выход 75%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 418,1 (M+Na).

10 Стадия-3: Получение (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343e**)

Соединение **343e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343d**) (1,5 г, 3,79 ммоль) в ДХМ (25 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (0,882 г, 4,54 ммоль), PPh₃ (1,092 г, 4,16 ммоль) и раствор DCAD (1,529 г, 4,16 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BR, (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (**343e**) (1,32 г, выход 61%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 572,2 (M+1).

20 Стадия-4: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**343f**)

Соединение **343f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343e**) (1,31 г, 2,288 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя ТФУ (1,763 мл, 22,88 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток нейтрализовали гидрокарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), промывали водой (100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали с получением (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**343f**) (1,06 г, выход 98%) и использовали в таком виде без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 472,2 (M+1).

30 Стадия-5: Получение (S)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343g**)

Соединение **343g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из

(S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)ацетата (**343f**) (740 мг, 1,567 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (197 мг, 2,35 ммоль) и этил-карбонхлоридат (213 мкл, 2,35 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, (S)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343g**) (710 мг, выход 83%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 544,1 (M+1).

Стадия-6: Получение (S)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343h**)

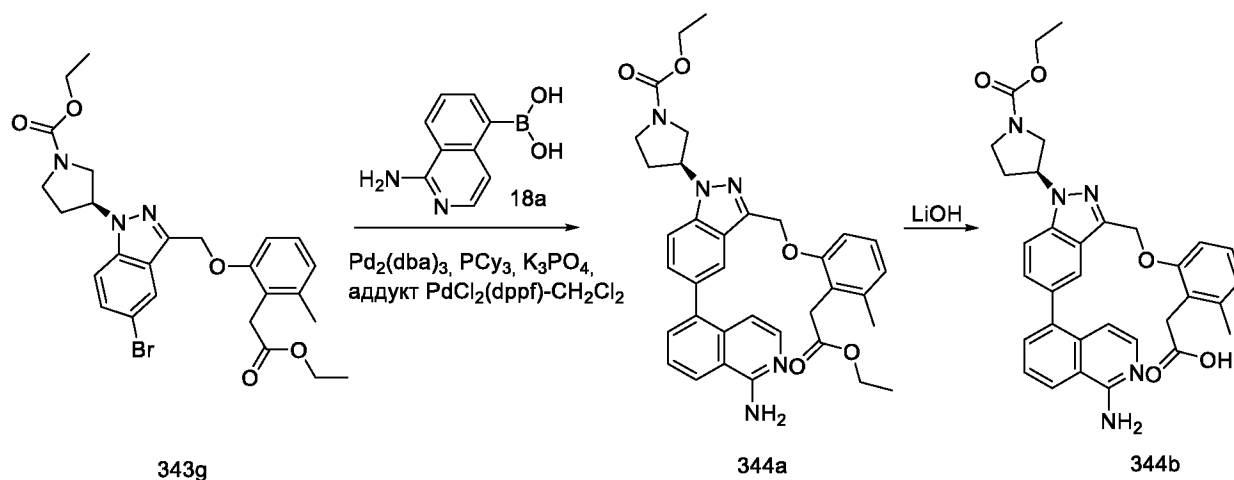
Соединение **343h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343g**) (200 мг, 0,367 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (90 мг, 0,478 ммоль), K₃PO₄ (4 М водный раствор, 367 мкл, 1,469 ммоль), PCy₃ (20,60 мг, 0,073 ммоль), Pd₂(dba)₃ (33,6 мг, 0,037 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (30,0 мг, 0,037 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (S)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343h**) (101 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-7: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**343i**)

Соединение **343i** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфеноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343h**) (120 мг, 0,202 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (25,4 мг, 0,606 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**343i**) (20,2 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,19 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,07 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,94 (с, 1H), 8,38 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,08 – 8,00 (м, 2H), 7,99 – 7,90 (м, 1H), 7,69 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,17 – 7,08 (м, 2H), 6,85 – 6,77 (м, 1H), 5,65 – 5,49 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,07 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,97 – 3,81 (м, 1H), 3,75 – 3,63 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,57 – 3,48 (м, 1H), 2,47 – 2,31 (м,

2H), 2,19 (с, 3H), 1,29 – 1,12 (м, 3H); МС (ИЭР+): 580,2 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1);
оптическое вращение: -3,636 [0,055, MeOH].

Схема-344



5 Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**344b**)

Стадия-1: Получение этил-(S)-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этоксид-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**344a**)

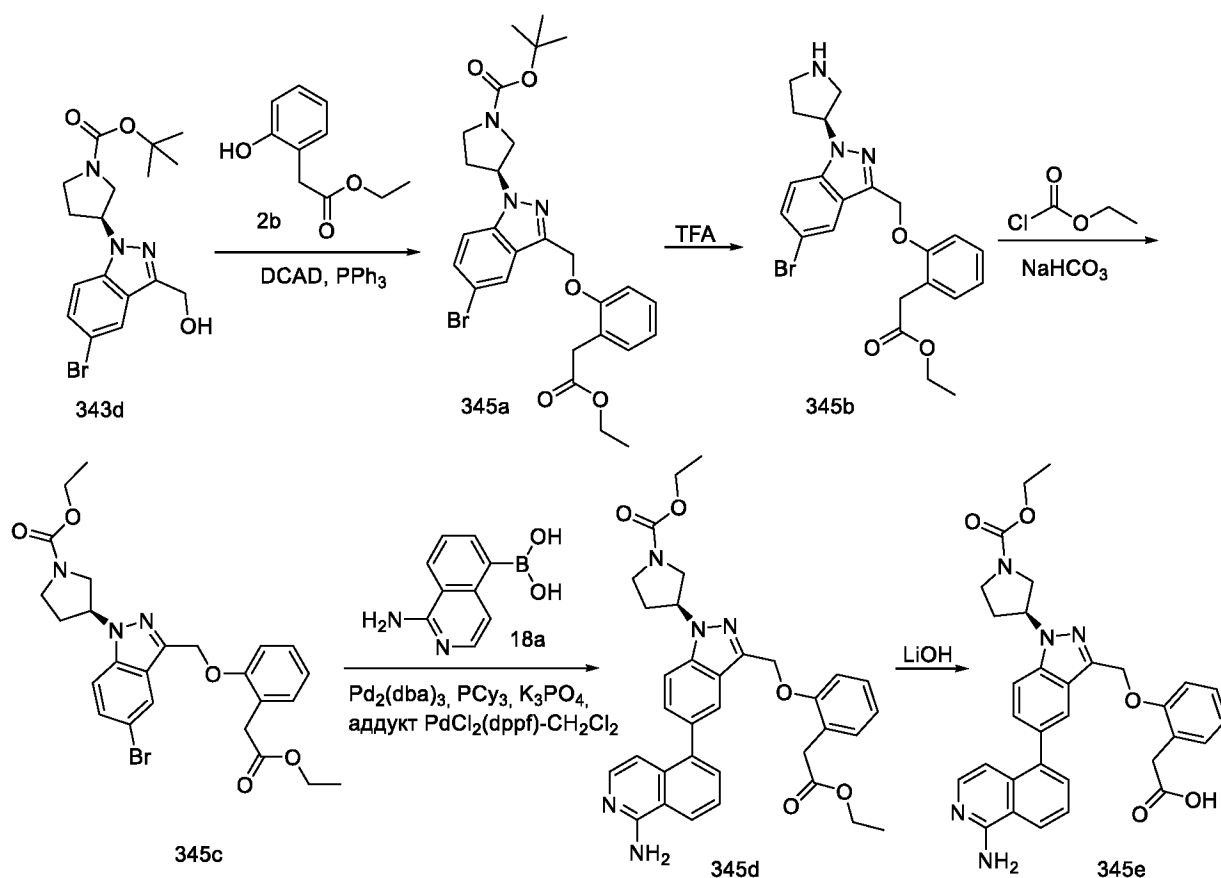
Соединение **344a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,
10 из (S)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этоксид-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343g**) (200 мг, 0,367 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (90 мг, 0,478 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 735 мкл, 1,469 ммоль), PCy₃ (21 мг, 0,073 ммоль), Pd₂(dba)₃ (34 мг, 0,037 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (30 мг, 0,037 ммоль), с
15 получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, этил-(S)-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этоксид-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**344a**) (98 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной
20 кислоты (**344b**)

Соединение **344b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из
этил-(S)-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этоксид-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**344a**) (95 мг, 0,156
25 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (19,68 мг, 0,469 ммоль) в воде (1 мл), перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-

(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**344b**) (21,3 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,97 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,99 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,59 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,97 – 7,80 (м, 4H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,14 – 7,06 (м, 2H), 6,97 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,82 – 6,74 (м, 1H), 5,63 – 5,48 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,15 – 4,00 (м, 2H), 3,98 – 3,82 (м, 1H), 3,77 – 3,61 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,47 – 2,34 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,26 – 1,10 (м, 3H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); оптическое вращение: -8,00 [0,05, MeOH].

Схема-345



10

Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**345e**)

Стадия-1: Получение (S)-*tert*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345a**)

15 Соединение **345a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (S)-*tert*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343d**) (1,5 г, 3,79 ммоль) в ДХМ (25 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,819 г, 4,54 ммоль), PPh₃ (1,092 г, 4,16 ммоль) и раствор DCAD (1,529 г, 4,16 ммоль) в ДХМ (5 мл), с получением после обработки и очистки, используя

20 метод-ВР, (S)-*tert*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-

индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345a**) (1,2 г, выход 57%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 558,2 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-этил-1-(2-((5-бром-2-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**345b**)

- 5 Соединение **345b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345a**) (1,2 г, 2,153 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя ТФУ (1,658 мл, 21,53 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток нейтрализовали гидрокарбонатом натрия, экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл), промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**345b**) (947 мг, выход 96%) и использовали в таком виде без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 458,1 (M+1).

- 15 Стадия-3: Получение (S)-этил 3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345c**)

- Соединение **345c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**345b**) (730 мг, 1,593 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (201 мг, 2,389 ммоль) и этил-карбонхлоридат (216 мкл, 2,389 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, (S)-этил 3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345c**) (743 мг, выход 88%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 530,1 (M+1).

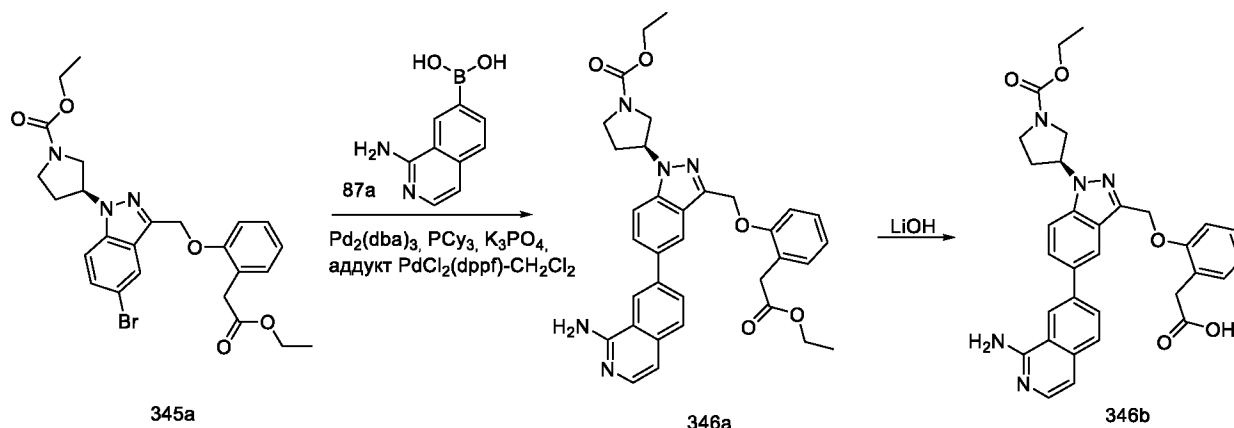
- 20 Стадия-4: Получение (S)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345d**)

- 25 Соединение **345d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-этил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345c**) (200 мг, 0,377 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (92 мг, 0,49 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 754 мкл, 1,508 ммоль), PCu₃ (21,15 мг, 0,075 ммоль), Pd₂(dba)₃ (34,5 мг, 0,038 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (30,8 мг, 0,038 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (S)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345d**) (114 мг, выход 51%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

Стадия-5: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (345e)

Соединение **345e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345d**) (110 мг, 0,185 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (23,32 мг, 0,556 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**345e**) (31,3 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,99 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,03 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,60 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,98 – 7,78 (м, 4H), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,27 – 7,21 (м, 2H), 7,19 – 7,14 (м, 1H), 6,98 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,93 – 6,86 (м, 1H), 5,61 – 5,51 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,13 – 3,98 (м, 2H), 3,94 – 3,83 (м, 1H), 3,76 – 3,60 (м, 2H), 3,60 – 3,50 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,48 – 2,34 (м, 2H), 1,31 – 1,07 (м, 3H); МС (ИЭР+): 566,2 (M+1); (ИЭР-): 564,2 (M-1); оптическое вращение: -14,118 [0,085, MeOH].

Схема-346



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**346b**)

Стадия-1: Получение (S)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**346a**)

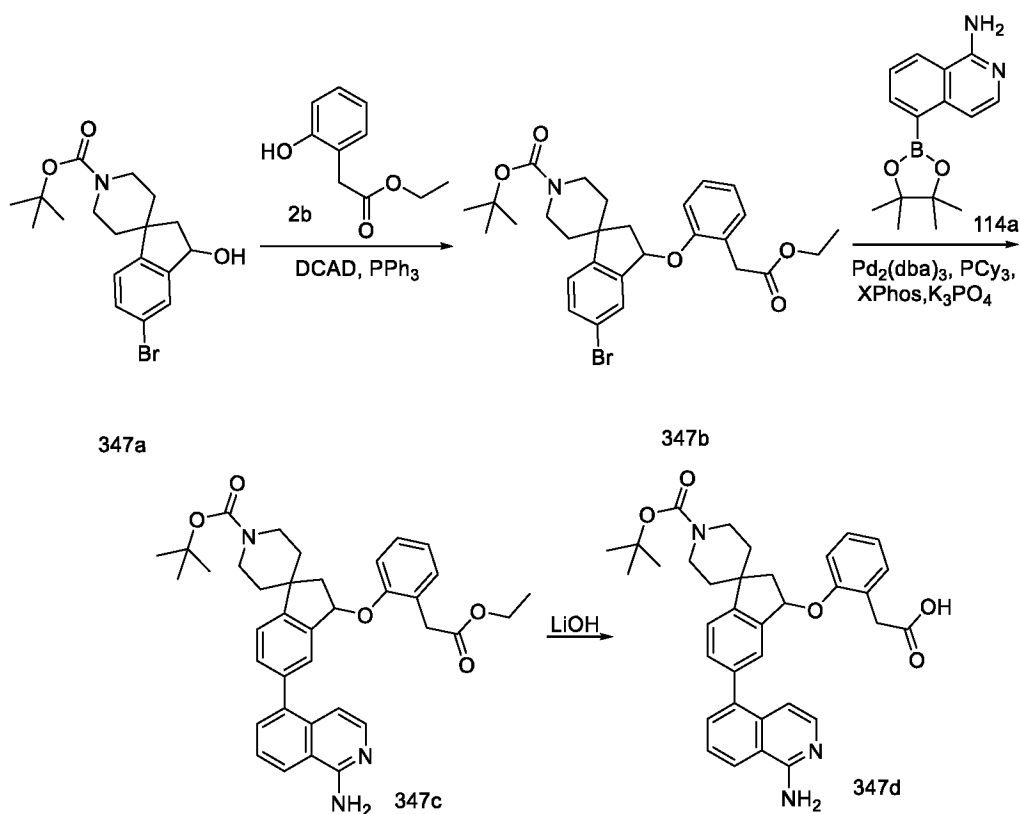
Соединение **346a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-этил 3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**345a**) (200 мг, 0,377 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (92 мг, 0,49 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 377 мкл, 1,508 ммоль), PCy₃ (21,15 мг, 0,075

ммоль), Pd₂(dba)₃ (34,5 мг, 0,038 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (30,8 мг, 0,038 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (S)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**346a**) (121 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**346b**)

Соединение **346b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокс)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**346a**) (120 мг, 0,202 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидрат гидроксида лития (25,4 мг, 0,606 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**346b**) (25,4 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,20 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,15 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,42 (дд, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09 – 8,00 (м, 2H), 7,99 - 7,91 (м, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,24 (м, 3H), 7,24 - 7,15 (м, 1H), 6,98 – 6,87 (м, 1H), 5,63 – 5,52 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,07 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,97 – 3,84 (м, 1H), 3,75 – 3,61 (м, 2H), 3,60 - 3,46 (м, 3H), 2,47 – 2,29 (м, 2H), 1,27 – 1,15 (м, 3H); МС (ИЭР+): 566,2 (M+1); (ИЭР-): 564,2 (M-1); оптическое вращение: -7,41 [0,135, MeOH].

Схема-347



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(*tert*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**347d**)

Стадия-1: Получение *tert*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347b**)

Соединение **347b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из *tert*-бутил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347a**) (814 мг, 2,129 ммоль; номер CAS 2660312-83-2) в ДХМ (100 мл), используя PPh₃ (670 мг, 2,56 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (460 мг, 2,56 ммоль) и раствор DCAD (938 мг, 2,56 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BS, *tert*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347b**) (540 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 566,1 и 568,2 (M+Na)

Стадия-2: Получение *tert*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347c**)

Соединение **347c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из *tert*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347b**) (130 мг, 0,239 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл, 3:1), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (129 мг, 0,478 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 159 мкл, 0,478 ммоль), PCy₃ (26,8 мг, 0,096 ммоль), XPhos (11,38 мг, 0,024 ммоль), Pd₂(dba)₃ (43,7 мг, 0,048 ммоль) и нагревая при 100

°С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-У, *трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347с**) (85 мг, выход 59%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 608,3 (М+1).

5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**347d**)

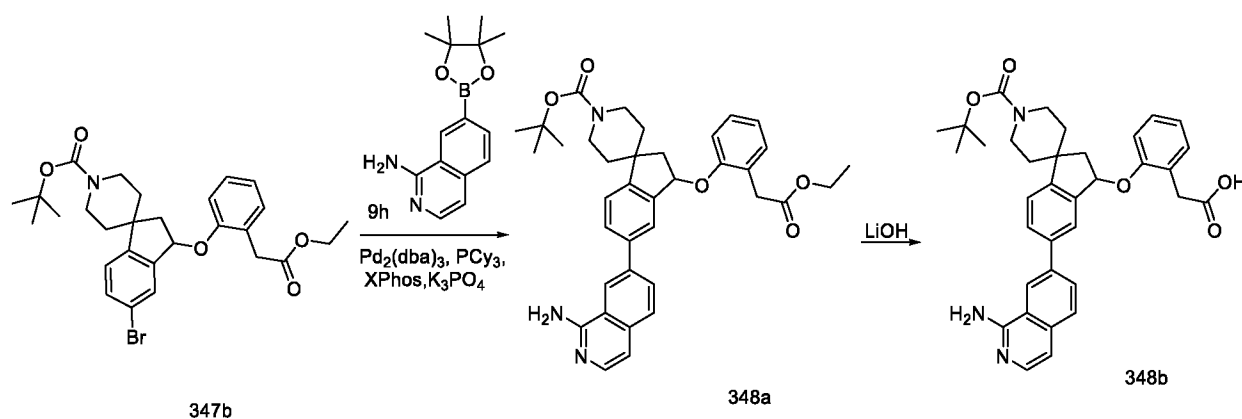
Соединение **347d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из *трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-

10 дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347с**) (85 мг, 0,140 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (17,15 мг, 0,716 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-

ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**347d**) (67 мг, выход 48%) в виде белого твердого

15 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,43 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,96 - 7,88 (м, 1H), 7,87 - 7,79 (м, 1H), 7,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (м, 1H), 7,47 - 7,39 (м, 2H), 7,32 - 7,25 (м, 2H), 7,24 - 7,16 (м, 1H), 7,00 - 6,85 (м, 2H), 5,94 (дд, *J* = 6,8, 4,5 Гц, 1H), 4,09 - 3,90 (м, 2H), 3,45 (д, *J* = 1,8 Гц, 2H), 3,14 - 2,86 (м, 2H), 2,80 (дд, *J* = 13,7, 6,9 Гц, 1H), 2,10 (дд, *J* = 13,8, 4,5 Гц, 1H), 1,92 (тд, *J* = 12,8, 4,4 Гц, 1H), 1,85 - 1,72 (м, 1H), 1,72 - 1,63 (м, 20 1H), 1,64 - 1,53 (м, 1H), 1,45 (с, 9H); МС (ИЭР+): 580,3 (М+1); (ИЭР-): 578,2 (М-1).

Схема-348



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**348b**)

25 Стадия-1: Получение *трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**348a**)

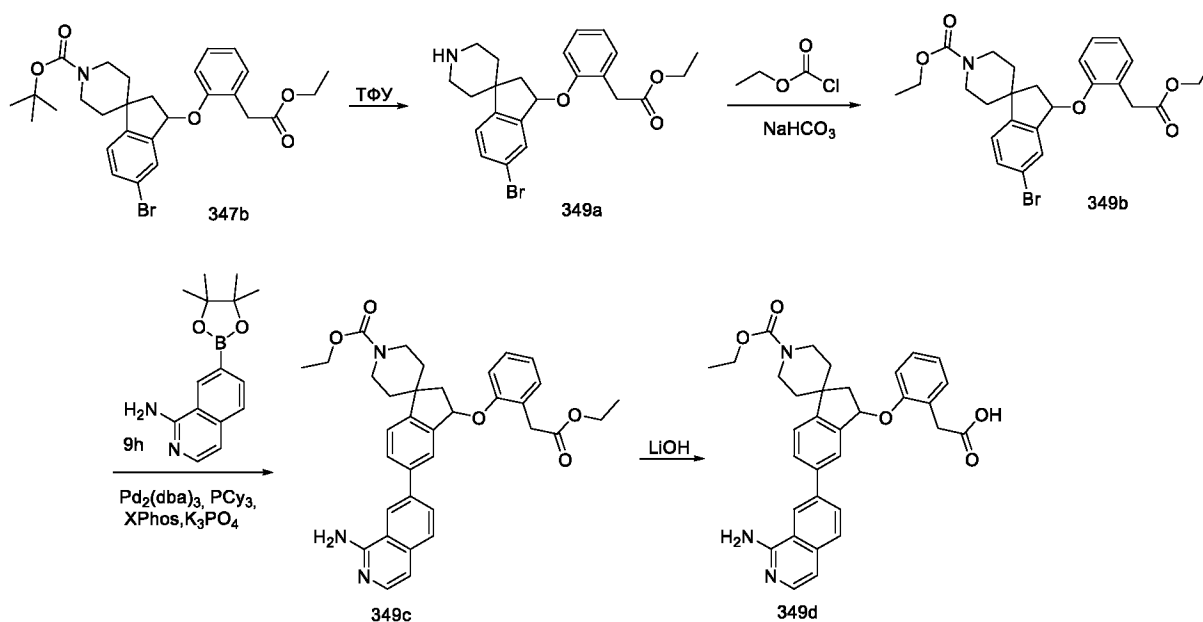
Соединение **348a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из *трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-

1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347b**) (130 мг, 0,239 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл, 3:1), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (129 мг, 0,478 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 159 мкл, 0,478 ммоль), РСуз (27 мг, 0,096 ммоль), XPhos (11,38 мг, 0,024 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (44 мг, 0,048 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-У, *трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**348a**) (101 мг, выход 69,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**348b**)

Соединение **348b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из *трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**348a**) (101 мг, 0,166 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (17,15 мг, 0,716 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**348b**) (51 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,34 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,94 – 8,87 (м, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 2H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (м, 2H), 7,27 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,25 – 7,20 (м, 1H), 6,99 – 6,88 (м, 1H), 5,95 (дд, $J = 6,8, 4,2$ Гц, 1H), 4,10 – 3,88 (м, 2H), 3,48 (д, $J = 2,9$ Гц, 2H), 3,12 – 2,82 (м, 2H), 2,75 (дд, $J = 13,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,08 (дд, $J = 13,8, 4,3$ Гц, 1H), 1,94 – 1,72 (м, 2H), 1,67 – 1,51 (м, 2H), 1,44 (с, 9H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,3 (M-1).

25 Схема-349



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**349d**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**349a**)

Соединение **349a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из *трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347b**) (350 мг, 0,643 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (495 мкл, 6,43 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**349a**) (270 мг, выход 95%) и использовали в таком виде без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 444,1 и 446,1 (M+1); (ИЭР-): 442,0 и 444,1 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**349b**)

Соединение **349b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**349a**) (260 мг, 0,585 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (1463 мкл, 2,93 ммоль) и этилкарбонхлоридат (95 мг, 0,878 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**349b**) (147 мг, выход 49%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 516,1 и 518,1 (M+1); 538,1 и 540,1 (M+Na).

Стадия-3: Получение этил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**349c**)

Соединение **349c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-

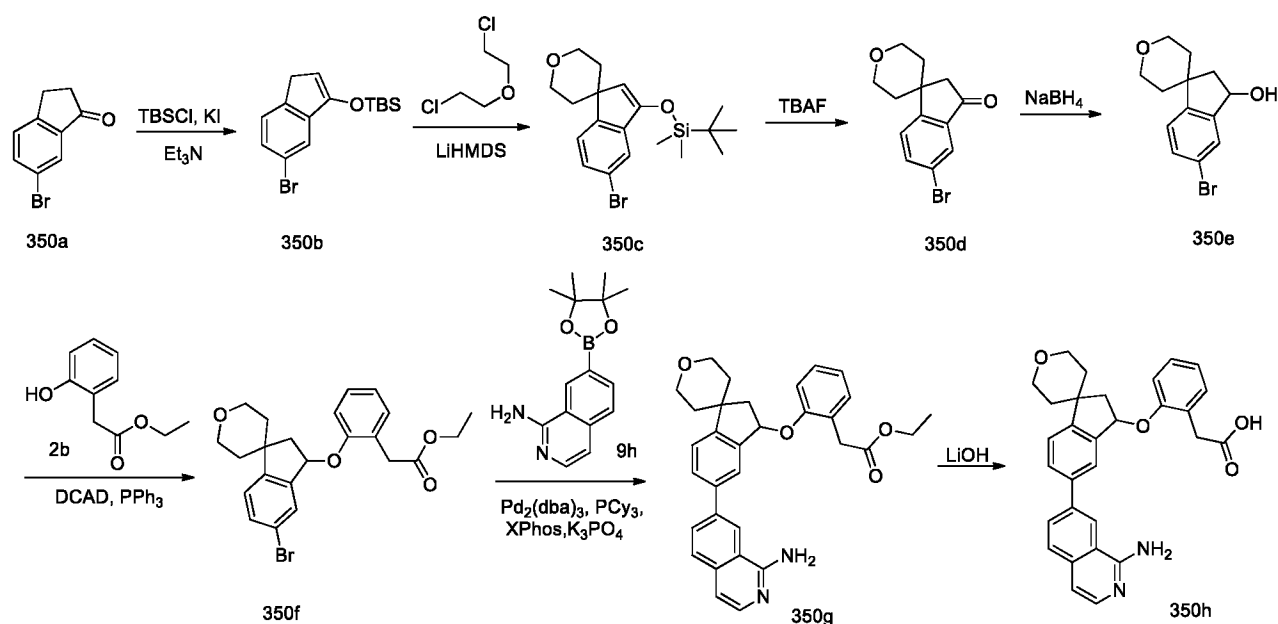
5 пиперидин]-1'-карбоксилата (**349b**) (147 мг, 0,285 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (154 мг, 0,569 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 190 мкл, 0,569 ммоль), PCu_3 (31,9 мг, 0,114 ммоль), XPhos (13,57 мг, 0,028 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (52,1 мг, 0,057 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, этил-5-(1-
10 аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**349c**) (77 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,25 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,91 (с, 1H), 8,36 – 8,24 (м, 1H), 8,10 – 7,99 (м, 1H), 7,92 (дд, $J = 8,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,39 – 7,15
15 (м, 4H), 6,95 (ддд, $J = 7,8, 5,4, 3,0$ Гц, 1H), 5,97 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,15 – 3,93 (м, 4H), 3,86 – 3,68 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,18 – 2,85 (м, 2H), 2,85 – 2,70 (м, 1H), 2,12 – 1,72 (м, 3H), 1,59 (т, $J = 12,6$ Гц, 2H), 1,22 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 0,82 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1).

Стадия-4: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**349d**)

Соединение **349d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**349c**) (50 мг, 0,086 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (6,20 мг, 0,259 ммоль) в воде (1 мл), с получением после

25 обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**349d**) (35 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,27 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,08 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,89 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,96 – 7,85 (м, 2H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,35 – 7,17
30 (м, 4H), 7,02 – 6,88 (м, 1H), 6,02 – 5,87 (м, 1H), 4,15 – 3,93 (м, 4H), 3,56 – 3,41 (м, 2H), 3,18 – 2,82 (м, 2H), 2,82 – 2,68 (м, 1H), 2,10 (дд, $J = 13,8, 4,1$ Гц, 1H), 1,97 – 1,74 (м, 2H), 1,71 – 1,48 (м, 2H), 1,22 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 552,3 (M+1); (ИЭР-): 550,3 (M-1).

Схема-350



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**350h**)

Стадия-1: Получение ((5-бром-1H-инден-3-ил)окси)(*tert*-бутил)диметилсилана (**350b**)

- 5 К раствору 6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (10 г, 47,4 ммоль; номер CAS 14548-39-1) в MeCN (100 мл) при КТ добавляли триэтиламин (6,60 мл, 47,4 ммоль) с последующим добавлением KI (7,87 г, 47,4 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К данной смеси добавляли TBS-Cl (7,14 г, 47,4 ммоль) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, а твердое вещество
- 10 удаляли путем фильтрации. Фильтрат очищали хроматографией, используя метод-А, с получением ((5-бром-1H-инден-3-ил)окси)(*tert*-бутил)диметилсилана (8,2 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества; ME (ИЭР+): 325,1 и 327,1 (M+1).

Стадия-2: Получение ((5-бром-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)(*tert*-бутил)диметилсилана (**350c**)

- 15 К раствору ((5-бром-1H-инден-3-ил)окси)(*tert*-бутил)диметилсилана (**350b**) (4 г, 12,30 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли LiHMDS (1,0 М в ТГФ) (30,7 мл, 30,7 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. А раствор 1-хлор-2-(2-хлорэтокси)этана (2,11 г, 14,75 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) добавляли к данной смеси оставляли нагреваться до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 8 ч. Реакционную
- 20 смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, промывали H_2O , соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-Ж, с получением ((5-бром-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)(*tert*-

бутил)диметилсилана (**350c**) (1,9 г, выход 39%) в виде бесцветного масла; МС (ИЭР+): 395,1 и 397,2 (M+1).

Стадия-3: Получение 5-бром-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3(2H)-она (**350d**)

К раствору ((5-бром-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)(трет-

5 бутил)диметилсилана (**350c**) (1,9 г, 4,81 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли ТВАФ (7,21 мл, 7,21 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный органический слой промывали H₂O, солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-I, с
10 получением 5-бром-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3(2H)-она (**350d**) (1,01 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,89 (дд, *J* = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,77 – 7,71 (м, 2H), 3,96 – 3,82 (м, 2H), 3,48 (тд, *J* = 12,2, 1,9 Гц, 2H), 2,76 (с, 2H), 2,03 (тд, *J* = 12,9, 4,7 Гц, 2H), 1,49 – 1,37 (м, 2H).

Стадия-4: Получение 5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ола (**350e**)

15 Соединение 350e получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-205, из 5-бром-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3(2H)-она (**350d**) (1 г, 3,56 ммоль) в безводном MeOH (20 мл), используя борогидрид натрия (0,202 г, 5,34 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-I, 5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ола (**350e**) (1,01 г, выход > 99%) в виде желтого масла;
20 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,49 – 7,39 (м, 2H), 7,25 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,46 – 5,31 (м, 1H), 5,09 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,89 – 3,77 (м, 2H), 3,65 – 3,42 (м, 2H), 2,61 – 2,53 (м, 1H), 2,08 – 1,91 (м, 1H), 1,83 – 1,63 (м, 2H), 1,50 – 1,39 (м, 1H), 1,33 – 1,24 (м, 1H).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**350f**)

25 Соединение **350f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из 5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ола (**350e**) (500 мг, 1,766 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (556 мг, 2,119 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (382 мг, 2,119 ммоль) и раствор DCAD (778 мг, 2,119 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BS, этил-2-(2-((5-
30 бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетат (**350f**) (242,3 мг, выход 31%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 445,1 и 447,1 (M+1); (ИЭР-): 443,2 и 445,1 (M-1).

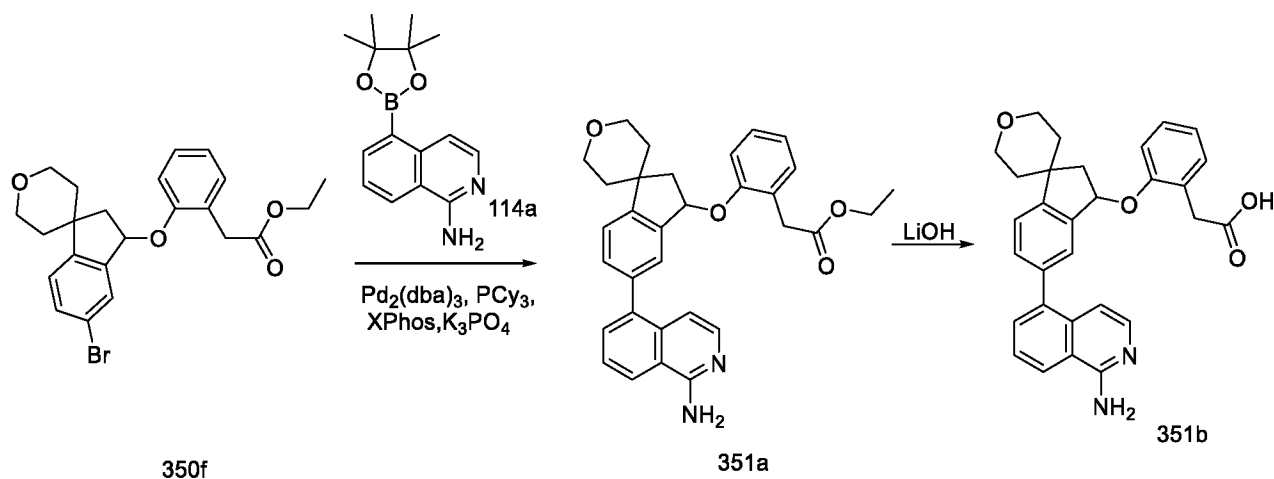
Стадия-6: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**350g**)

Соединение **350g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**350f**) (120 мг, 0,269 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (146 мг, 0,539 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 180 мкл, 0,539 ммоль), PCu_3 (30,2 мг, 0,108 ммоль), XPhos (25,7 мг, 0,054 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (49,3 мг, 0,054 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**350g**) (45 мг, выход 33%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 509,3 (M+1).

Стадия-7: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**350h**)

Соединение **350h** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**350g**) (45 мг, 0,088 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (19,36 мг, 0,808 ммоль) в воде (1 мл) с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**350h**) (40 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,30 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,90 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 8,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,90 – 7,83 (м, 1H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 7,29 – 7,18 (м, 2H), 7,00 – 6,88 (м, 1H), 5,99 – 5,89 (м, 1H), 3,98 – 3,79 (м, 2H), 3,68 – 3,56 (м, 1H), 3,54 – 3,42 (м, 3H), 2,86 – 2,74 (м, 1H), 2,18 – 1,87 (м, 3H), 1,62 – 1,39 (м, 2H); МС (ИЭР+): 481,2 (M+1); (ИЭР-): 479,3 (M-1).

Схема-351



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**351b**)

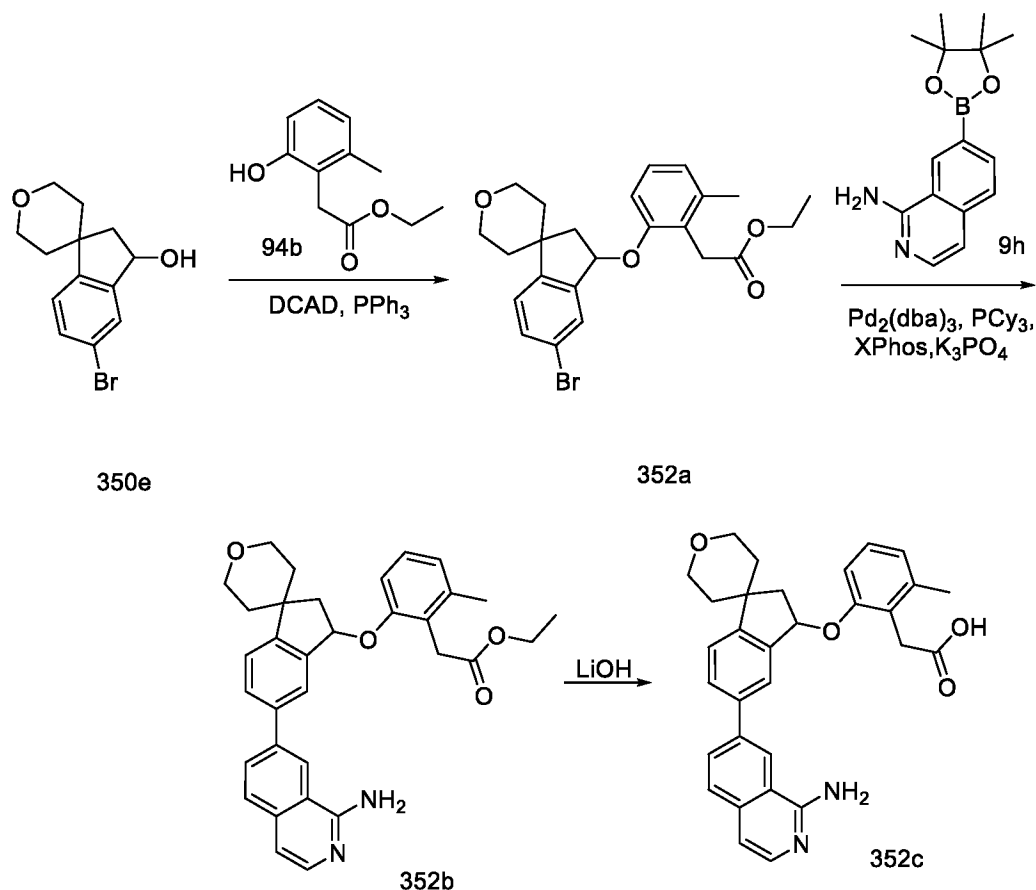
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**351a**)

5 Соединение **351a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**350f**) (120 мг, 0,269 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (146 мг, 0,539 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 180 мкл, 0,539 ммоль), PCu_3 (30,2 мг, 0,108 ммоль),
10 $Xphos$ (25,7 мг, 0,054 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (49,3 мг, 0,054 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U с последующей очисткой методом-M, HCl соли этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**351a**) (91 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,24 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,96 – 7,80 (м, 2H), 7,67 – 7,54 (м, 2H), 7,47 (дд, $J = 7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,39 – 7,32 (м, 1H), 7,32 – 7,24 (м, 2H), 7,24 – 7,15 (м, 1H), 6,99 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,96 – 6,84 (м, 1H), 5,99 – 5,91 (м, 1H), 3,96 – 3,82 (м, 2H), 3,81 – 3,71 (м, 1H), 3,70 – 3,59 (м, 2H), 3,56 – 3,45 (м, 3H), 2,94 – 2,81 (м, 1H), 2,17 – 2,03 (м, 2H), 2,02 – 1,86 (м, 1H), 1,53 (т, $J = 12,1$ Гц, 2H), 0,80 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 509,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**351b**)

Соединение **351b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**351a**) (91 мг, 0,179 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (19,36 мг, 0,808 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**351b**) (53 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,27 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,99 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,96 – 7,77 (м, 2H), 7,65 – 7,53 (м, 2H), 7,49 – 7,43 (м, 1H), 7,41 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,32 – 7,23 (м, 2H), 7,19 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (м, 1H), 5,98 – 5,89 (м, 1H), 3,97 – 3,80 (м, 2H), 3,69 – 3,58 (м, 1H), 3,57 – 3,41 (м, 3H), 2,91 – 2,79 (м, 1H), 2,19 – 2,02 (м, 2H), 2,02 – 1,88 (м, 1H), 1,64 – 1,43 (м, 2H);
35 МС (ИЭР+): 481,2 (M+1); (ИЭР-): 479,2 (M-1).

Схема-352



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**352c**)

5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**352a**)

Соединение **352a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из 5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ола (**350e**) (500 мг, 1,766 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (556 мг, 2,119 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (412 мг, 2,119 ммоль) и раствор DCAD (778 мг, 2,119 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BS, этил-2-(2-((5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**352a**) (161 мг, выход 20%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 459,2 и 461,2 (M+1); 481,1 и 483,1 (M+Na).

15 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**352b**)

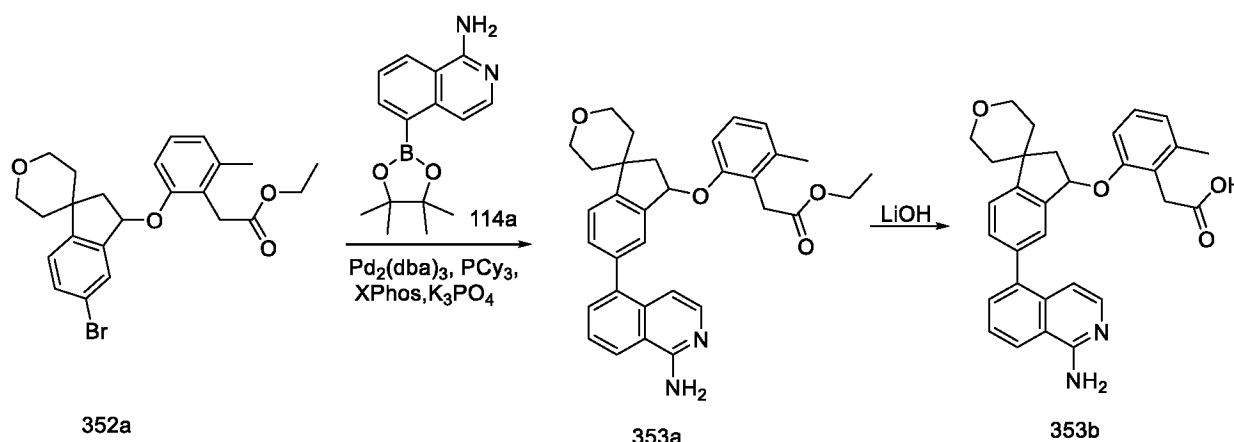
Соединение **352b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**351a**) (80 мг, 0,174 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (19,53 мг, 0,070 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 116 мкл, 0,348 ммоль), PCu_3 (19,53 мг, 0,070 ммоль), XPhos (16,60 мг, 0,035 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (31,9 мг, 0,035 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**352b**) (46 мг, выход 51%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 523,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**352c**)

Соединение **352c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**352b**) (46 мг, 0,088 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (12,51 мг, 0,522 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**352c**) (34 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,34 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,08 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,90 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 8,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,24 – 7,12 (м, 2H), 6,83 (дд, $J = 7,0, 1,7$ Гц, 1H), 5,97 – 5,87 (м, 1H), 3,96 – 3,79 (м, 2H), 3,68 – 3,41 (м, 4H), 2,81 – 2,68 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,16 – 1,90 (м, 3H), 1,59 – 1,41 (м, 2H); МС (ИЭР+): 495,2 (M+1); (ИЭР-): 493,3 (M-1).

Схема-353



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**353b**)

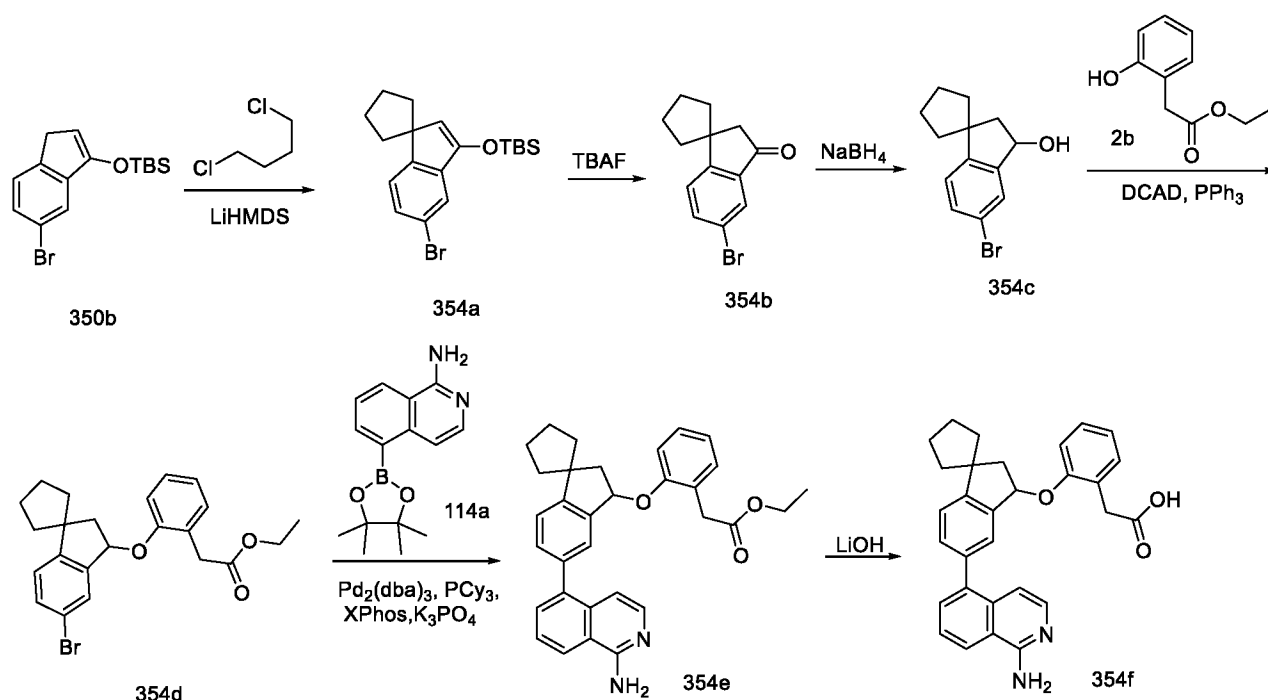
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**353a**)

Соединение **353a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**352a**) (80 мг, 0,174 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-
5 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (94 мг, 0,348 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 116 мкл, 0,348 ммоль), PCu_3 (19,53 мг, 0,070 ммоль), $Xphos$ (16,60 мг, 0,035 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (31,9 мг, 0,035 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5-
10 (1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**353a**) (61 мг, выход 67%) в виде прозрачного масла; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,07 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,54 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,88 – 7,71 (м, 2H), 7,59 – 7,46 (м, 2H), 7,40 (дд, $J = 7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,16 – 7,03 (м, 2H), 6,92 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,79 – 6,70 (м, 1H), 5,91 –
15 5,79 (м, 1H), 3,91 – 3,76 (м, 2H), 3,76 – 3,51 (м, 3H), 3,50 – 3,37 (м, 3H), 2,84 – 2,71 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,10 – 1,96 (м, 2H), 1,97 – 1,81 (м, 1H), 1,46 (т, $J = 13,1$ Гц, 2H), 0,76 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 523,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**353b**)

Соединение **353b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из
20 из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**353a**) (61 мг, 0,117 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (12,51 мг, 0,522 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-
25 2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[инден-1,4'-пиран]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**353b**) (30 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,37 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 – 7,87 (м, 1H), 7,87 – 7,78 (м, 1H), 7,66 – 7,53 (м, 2H), 7,46 (дд, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,22 – 7,06 (м,
30 2H), 6,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,84 – 6,76 (м, 1H), 5,96 – 5,82 (м, 1H), 3,97 – 3,81 (м, 2H), 3,69 – 3,58 (м, 1H), 3,57 – 3,43 (м, 3H), 2,87 – 2,76 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,18 – 1,89 (м, 3H), 1,63 – 1,44 (м, 2H); МС (ИЭР+): 495,2 (M+1); (ИЭР-): 493,2 (M-1).

Схема-354



Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**354f**)

Стадия-1: Получение ((5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)(*tert*-бутил)диметилсилана (**354a**)

Соединение **354a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-350, из ((5-бром-1H-инден-3-ил)окси)(*tert*-бутил)диметилсилана (**350b**) (4 г, 12,30 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл), используя LiHMDS (1,0 М в ТГФ) (30,7 мл, 30,7 ммоль), раствор 1,4-дихлорбутан (1,874 г, 14,75 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-I, ((5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)(*tert*-бутил)диметилсилана (**354a**) (1,5 г, 3,95 ммоль) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,17 – 7,06 (м, 2H), 6,99 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 1,76 – 1,56 (м, 6H), 1,52 – 1,39 (м, 2H), 0,74 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия-2: Получение 5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-(2'Н)-она (**354b**)

Соединение **354b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-350, из ((5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)(*tert*-бутил)диметилсилана (**354a**) (1,5 г, 3,95 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл), используя TBAF (5,93 мл, 5,93 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-I, 5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-(2'Н)-она (**354b**) (930 мг, 3,51 ммоль) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,84 (дд, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,64 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 2,57 (с, 2H), 1,93 – 1,80 (м, 4H), 1,80 – 1,64 (м, 4H); МС (ИЭР+): 265,0 и 267,0 (M+1).

Стадия-3: Получение 5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ола (**354c**)

Соединение **354c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-205, из 5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'(2H)-она (**354b**) (2,4 г, 9,05 ммоль) в безводном MeOH (20 мл), используя борогидрид натрия (0,514 г, 13,58 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, 5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ола (**354c**) (2,3 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,44 – 7,35 (м, 2H), 7,15 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,45 – 5,17 (м, 1H), 5,04 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,33 – 2,22 (м, 1H), 1,94 – 1,61 (м, 8H), 1,55 – 1,42 (м, 1H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**354d**)

10 Соединение **354d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из 5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ола (**354c**) (1,1 г, 4,12 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (1,296 г, 4,94 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,890 г, 4,94 ммоль) и раствор DCAD (1,814 г, 4,94 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BS, этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**354d**) (1,1 г, выход 62%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 429,3 и 431,1 (M+1).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**354e**)

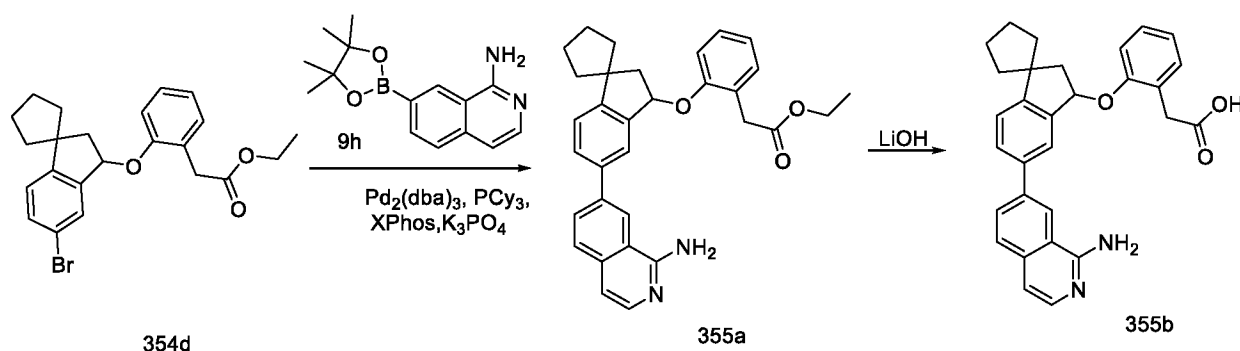
20 Соединение **354e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**354d**) (200 мг, 0,466 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (252 мг, 0,932 ммоль), K₃PO₄ (3 М водный раствор, 311 мкл, 0,932 ммоль), PCu₃ (52,3 мг, 0,186 ммоль), XPhos (44,4 мг, 0,093 ммоль), Pd₂(dba)₃ (85 мг, 0,093 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 25 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**354e**) (200 мг, выход 87%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 493,2 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**354f**)

Соединение **354f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**354e**) (200 мг, 0,406 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (33,5 мг, 1,397 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-

дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**354f**) (30 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,22 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,99 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,59 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J = 7,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,46 – 7,40 (м, 1H), 7,37 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,30 – 7,15 (м, 3H), 6,98 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,94 – 6,82 (м, 1H), 5,89 (т, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3,45 (с, 2H), 2,71 – 2,59 (м, 1H), 2,07 – 1,94 (м, 2H), 1,93 – 1,66 (м, 7H); МС (ИЭР+): 465,2 (M+1); (ИЭР): 463,1 (M-1).

Схема-355



10

Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**355b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**355a**)

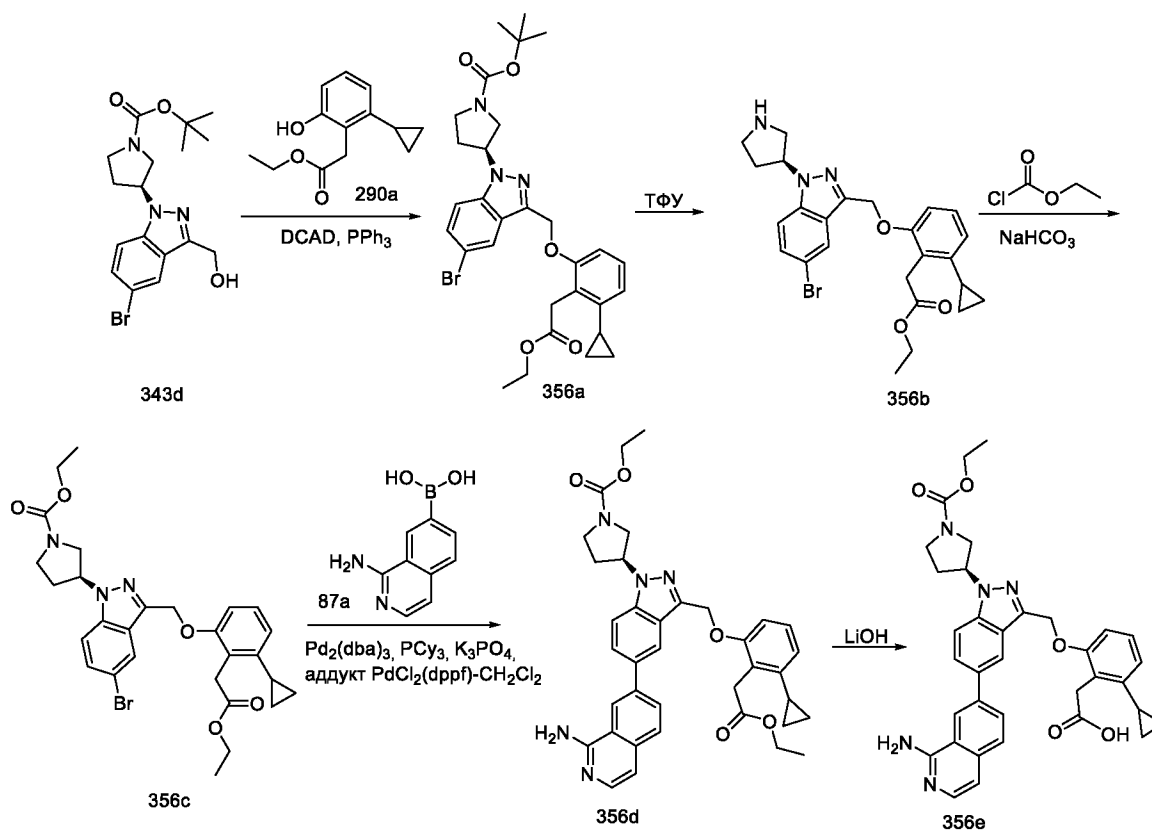
15 Соединение **355a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**354d**) (200 мг, 0,466 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (252 мг, 0,932 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 311 мкл, 0,932 ммоль), PCy_3 (52,3 мг, 0,186 ммоль), XPhos (44,4 мг, 0,093 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (85 мг, 0,093 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**355a**) (70 мг, выход 31%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 493,2 (M+1).

25 Стадия-2: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**355b**)

Соединение **355b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**355a**) (70 мг, 0,142 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития

(33,5 мг, 1,397 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**355b**) (45 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,30 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,89 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,30 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J* = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,84 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33 – 7,18 (м, 4H), 6,97 – 6,86 (м, 1H), 5,95 – 5,82 (м, 1H), 3,49 (д, *J* = 3,1 Гц, 2H), 2,67 – 2,56 (м, 1H), 2,03 – 1,91 (м, 2H), 1,91 – 1,67 (м, 7H); МС (ИЭР+): 465,2 (M+1); (ИЭР-): 463,3 (M-1).

10 Схема-356



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**356e**)

Стадия-1: Получение (S)-*tert*-бутил-3-(5-бром-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356a**)

15

Соединение **356a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (S)-*tert*-бутил-3-(5-бром-3-(гидроксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**343d**) (1,649 г, 4,16 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя этил-2-(2-циклопропил-6-гидроксифенил)ацетат (**290a**) (1,1 г, 4,99 ммоль), PPh₃ (1,201 г, 4,58 ммоль) и раствор

20

DCAD (1,681 г, 4,58 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BR, (S)-*tert*-бутил-3-(5-бром-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-

оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356a**) (1,620 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 620,2 (M+Na).

Стадия-2: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**356b**)

5 Соединение **356b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из (S)-*трет*-бутил-3-(5-бром-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356a**) (1,520 г, 2,54 ммоль) в ДХМ (60 мл), используя ТФУ (1,957 мл, 25,4 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток нейтрализовали гидрокарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), соевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**356b**) (560 мг, выход 44%) и использовали в таком виде без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 498,1 (M+1).

15 Стадия-3: Получение (S)-этил 3-(5-бром-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356c**)

Соединение **356c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из

(S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)ацетата (**356b**) (555 мг, 1,114 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (140 мг, 1,670 ммоль) и этилкарбонхлоридат (181 мг, 1,670 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, (S)-этил 3-(5-бром-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356c**) (453 мг, выход 71%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 570,2 (M+1).

Стадия-4: Получение (S)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356d**)

Соединение **356d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-этил 3-(5-бром-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356c**) (225 мг, 0,394 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл; соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (96 мг, 0,513 ммоль), K_3PO_4 (4M водный раствор, 394 мкл, 1,578 ммоль), PCu_3 (22,12 мг, 0,079 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (36,1 мг, 0,039 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (32,2 мг, 0,039 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (S)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-

индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356d**) (115 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 634,3 (M+1).

Стадия-7: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-

5 циклопропилфенил)уксусной кислоты (**356e**)

Соединение **356e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-

оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356d**) (115 мг, 0,181 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (22,84 мг, 0,544 ммоль) в

10 воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-

циклопропилфенил)уксусной кислоты (**356e**) (38,5 мг, выход 35%) в виде белого твердого

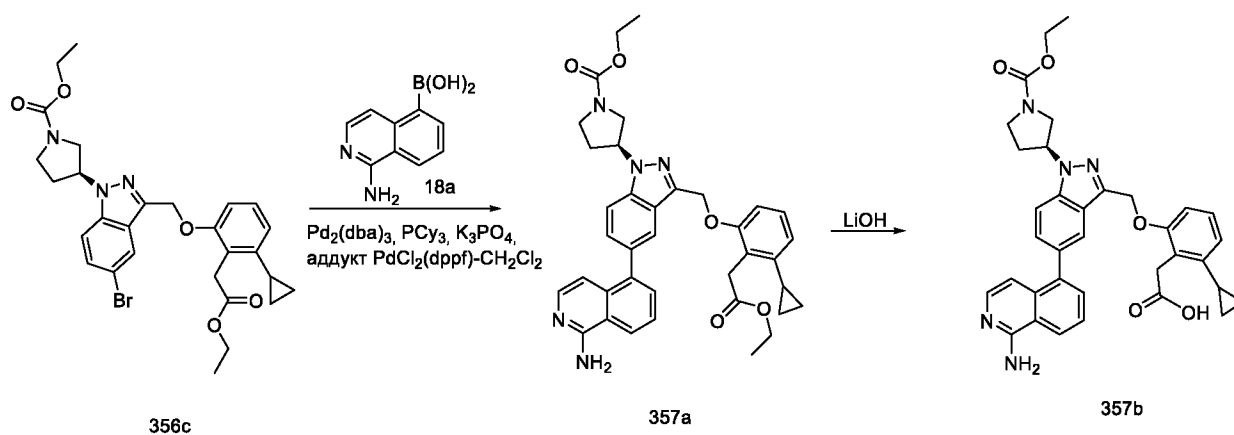
вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,31 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,39 (дд, *J* = 8,6,

15 1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,09 – 7,99 (м, 2H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,11 (м, 2H), 6,71 – 6,62 (м, 1H), 5,62 – 5,50 (м, 1H), 5,46

(с, 2H), 4,15 - 3,98 (м, 2H), 3,95 – 3,83 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,73 – 3,60 (м, 2H), 3,59 – 3,45 (м, 1H), 2,47 – 2,30 (м, 2H), 1,89 – 1,76 (м, 1H), 1,27 – 1,10 (м, 3H), 0,90 – 0,80 (м, 2H), 0,61 – 0,49

20 (м, 2H); МС (ИЭР+): 606,3 (M+1); (ИЭР-): 604,2 (M-1); оптическое вращение: +3,636 [0,055, MeOH].

Схема-357



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**357b**)

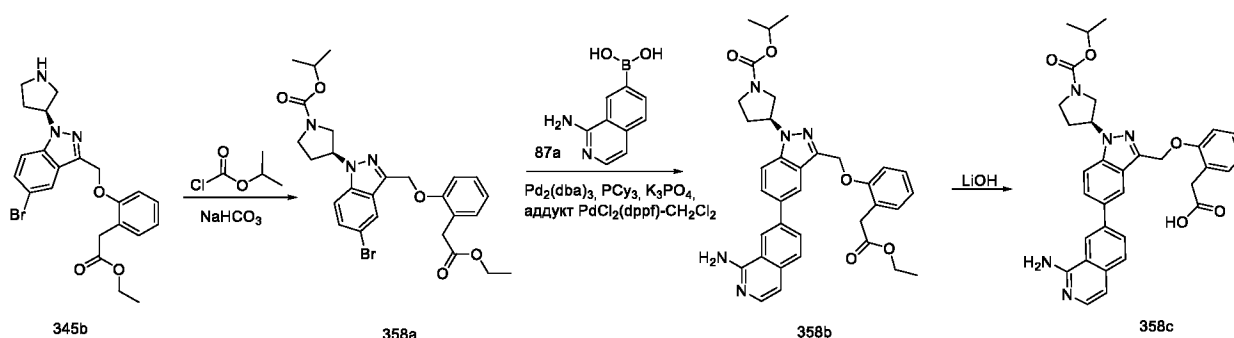
Стадия-1: Получение (S)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**357a**)

Соединение **357a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-этил-3-(5-бром-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**356c**) (225 мг, 0,394 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл; соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (96 мг, 0,513 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 335 мг, 1,578 ммоль), PCy₃ (22,12 мг, 0,079 ммоль), Pd₂(dba)₃ (36,1 мг, 0,039 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (32,2 мг, 0,039 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (S)-этил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**357a**) (111 мг, выход 44%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 634,3 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**357b**)

Соединение **357b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-этил 3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((3-циклопропил-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**357a**) (111 мг, 0,175 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (22,05 мг, 0,525 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(этоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)-6-циклопропилфенил)уксусной кислоты (**357b**) (18,2 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,30 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,97 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,63 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,99 – 7,81 (м, 4H), 7,64 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,52 (дд, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,19 – 7,07 (м, 2H), 6,98 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,63 (дд, *J* = 6,3, 2,5 Гц, 1H), 5,63 – 5,50 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,15 – 4,01 (м, 2H), 3,96 – 3,85 (м, 1H), 3,77 – 3,62 (м, 4H), 3,60 – 3,48 (м, 1H), 2,48 – 2,31 (м, 2H), 1,87 – 1,75 (м, 1H), 1,29 – 1,14 (м, 3H), 0,91 – 0,80 (м, 2H), 0,59 – 0,49 (м, 2H); МС (ИЭР+): 606,3 (M+1); (ИЭР-): 604,2 (M-1); оптическое вращение: +5,333 [0,075, MeOH].

Схема-358



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-
(изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной
кислоты (**358c**)

5 Стадия-1: Получение (S)-изопропил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-
1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**358a**)

Соединение **358a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-
126, из

10 (S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата
(**345b**) (480 мг, 1,047 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия
(132 мг, 1,571 ммоль) и изопротилкарбонохлоридат (128 мг, 1,047 ммоль), с получением
после обработки и очистки, используя метод-J, (S)-изопропил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-
оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**358a**) (427 мг,
выход 75%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 544,1 (M+1).

15 Стадия-2: Получение (S)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-
оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**358b**)

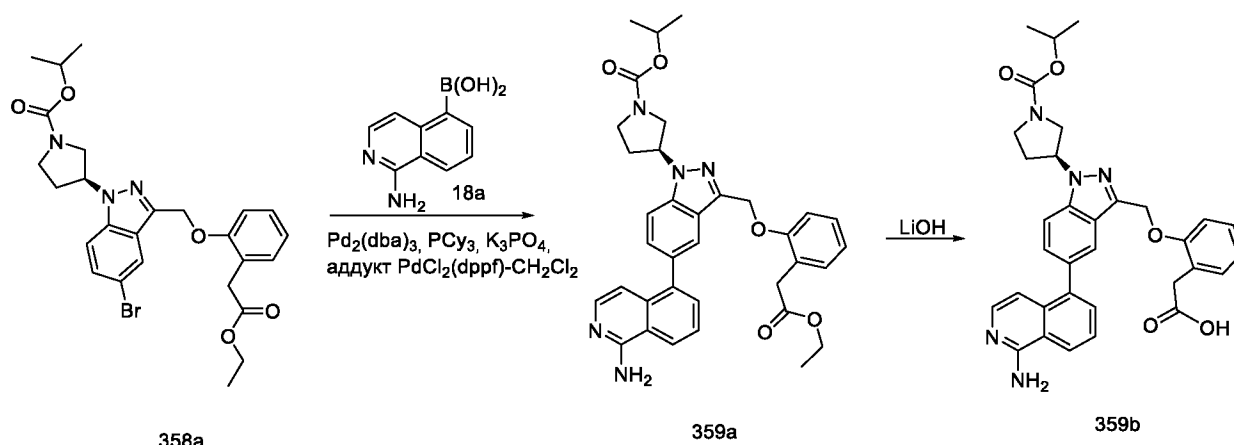
Соединение **358b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,
из (S)-изопропил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-
ил)пирролидин-1-карбоксилата (**358a**) (210 мг, 0,386 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл;
соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (94 мг,
20 0,501 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 0,386 мл, 0,154 ммоль), PCy₃ (21,63 мг, 0,077
ммоль), Pd₂(dba)₃ (35,3 г, 0,039 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (31,5 мг, 0,039 ммоль),
с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (S)-изопропил-3-(5-(1-
аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-
ил)пирролидин-1-карбоксилата (**358b**) (162 мг, выход 69%) в виде желтого твердого
25 вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-3: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-
(изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной
кислоты (**358c**)

Соединение **358c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
30 из (S)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-
оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**358b**) (162 мг,
0,267 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (33,6 мг, 0,800 ммоль) в воде
(1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки,
используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-
35 (изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной

кислоты (**358с**) (68,2 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,35 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,15 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,98 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,42 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,34 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,05 (дд, *J* = 8,8, 1,5 Гц, 2H), 7,99 - 7,90 (м, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,24 (м, 3H), 7,24 - 7,18 (м, 1H), 6,97 - 6,87 (м, 1H), 5,63 - 5,52 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,88 - 4,74 (м, 1H), 3,94 - 3,83 (м, 1H), 3,73 - 3,60 (м, 2H), 3,58 - 3,46 (м, 3H), 2,48 - 2,30 (м, 2H), 1,30 - 1,12 (м, 6H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1); оптическое вращение: +7,0 [0,2, MeOH].

Схема-359



10

Получение

(S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(

(изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**359b**)

Стадия-1: Получение (S)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**359a**)

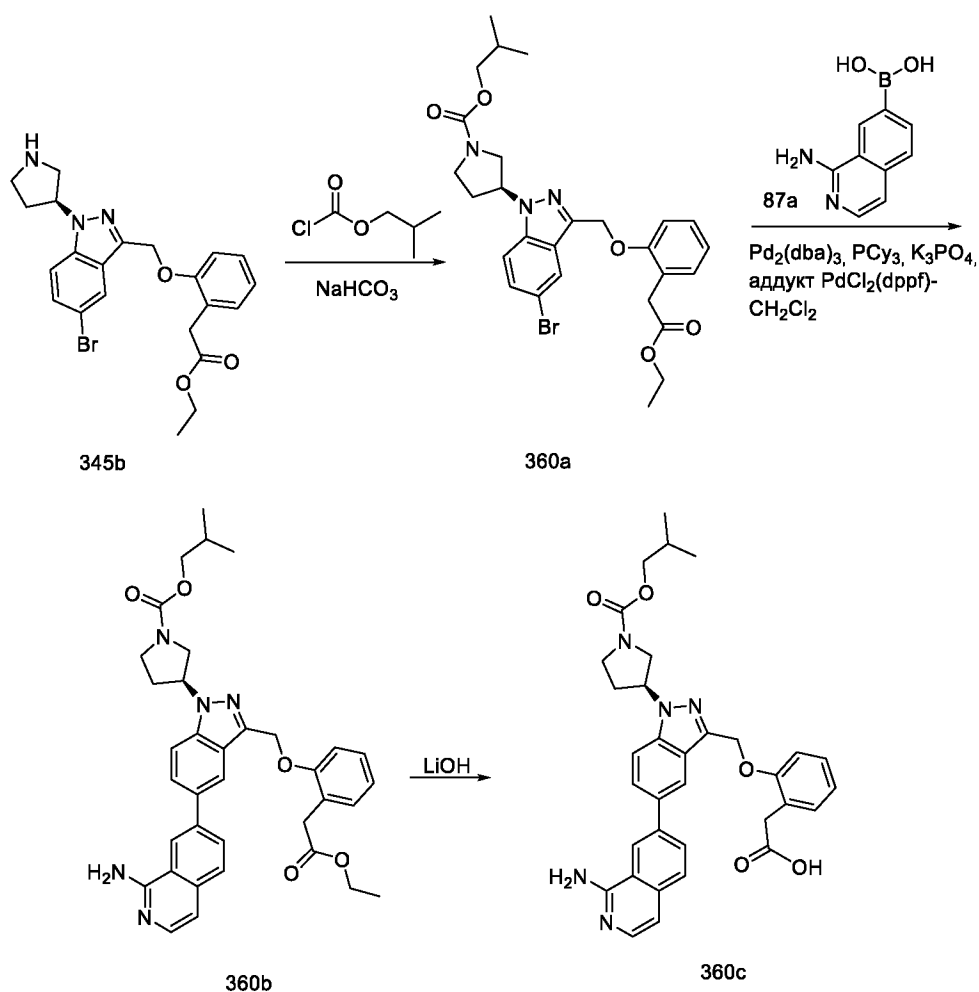
Соединение **359a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-изопропил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**358a**) (210 мг, 0,386 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл; соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (94 г, 501 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 327 мг, 1,543 ммоль), PCy₃ (21,63 мг, 0,077 ммоль), Pd₂(dba)₃ (35,3 мг, 0,039 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (31,5 мг, 0,039 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (S)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**359a**) (152 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

25

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-
(изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной
кислоты (**359b**)

Соединение **359b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
5 из (S)-изопропил 3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-
оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**359a**) (152 мг,
0,25 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (31,5 мг, 0,75 ммоль) в воде
(1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки,
используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-
10 (изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной
кислоты (**359b**) (44,1 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц,
ДМСО-*d*₆) δ 13,25 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,99 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11
(с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,99 – 7,79 (м, 4H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц,
1H), 7,51 (дд, *J* = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,30 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,14 (м, 1H), 6,98 (д, *J* = 7,3 Гц,
15 1H), 6,95 – 6,86 (м, 1H), 5,62 – 5,50 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,89 – 4,74 (м, 1H), 3,95 – 3,83 (м,
1H), 3,74 – 3,59 (м, 2H), 3,59 – 3,50 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,47 – 2,32 (м, 2H), 1,29 – 1,10 (м,
6H); МС (ИЭР+): 580,2 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1); оптическое вращение: +5,333 [0,075,
MeOH].

Схема-360



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**360c**)

Стадия-1: Получение (S)-изобутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**360a**)

Соединение **360a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из

(S)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**345b**) (480 мг, 1,047 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (132 мг, 1,571 ммоль) и изобутилкарбонохлоридат (143 мг, 1,047 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, (S)-изобутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**360a**) (385 мг, выход 66%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 558,2 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**360b**)

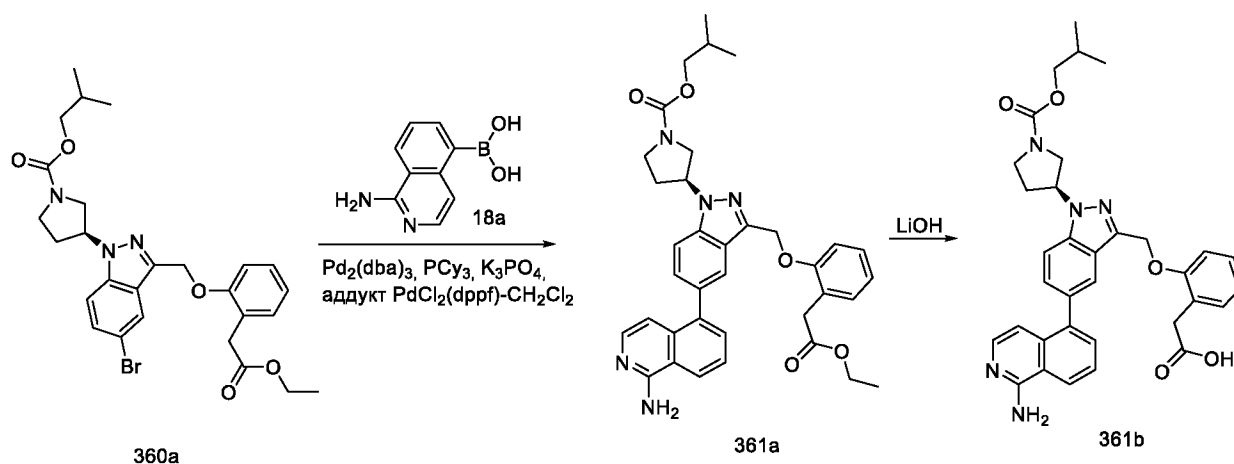
Соединение **360b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-изобутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**360a**) (190 мг, 0,340 ммоль) в диоксане/MeТГФ (10 мл,

соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (83 мг, 0,442 ммоль), K_3PO_4 (4М водный раствор, 340 мкл, 1,361 ммоль), PCu_3 (19,08 мг, 0,068 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (31,2 мг, 0,034 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (27,8 мг, 0,034 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (S)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**360b**) (142 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

Стадия-3: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**360c**)

Соединение **360c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксиметил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**360b**) (142 мг, 0,228 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (28,8 мг, 0,685 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**360c**) (21,4 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,95 (с, 1H), 8,41 (дд, $J = 8,5, 1,7$ Гц, 1H), 8,32 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,09 – 8,00 (м, 2H), 7,98 - 7,91 (м, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,33 – 7,24 (м, 3H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,96 – 6,86 (м, 1H), 5,63 – 5,51 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,00 – 3,88 (м, 1H), 3,87 – 3,80 (м, 2H), 3,75 – 3,64 (м, 2H), 3,61 - 3,46 (м, 3H), 2,46 – 2,29 (м, 2H), 1,95 – 1,82 (м, 1H), 0,99 – 0,81 (м, 6H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,2 (M-1); оптическое вращение: +4,0 [0,05, MeOH].

Схема-361



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**361b**)

Стадия-1: Получение (S)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**361a**)

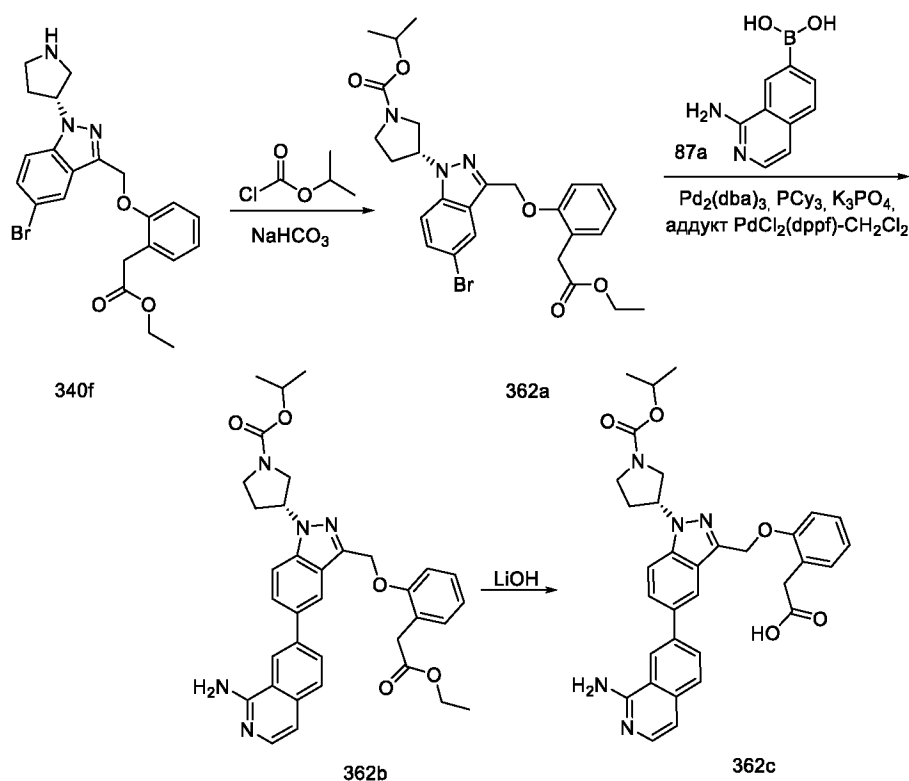
Соединение **361a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (S)-изобутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**360a**) (190 мг, 0,340 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (64,0 мг, 0,340 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 289 мг, 1,361 ммоль), PCy_3 (19,08 мг, 0,068 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31,2 мг, 0,034 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (27,8 мг, 0,034 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (S)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**361a**) (131 мг, выход 62%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**361b**)

Соединение **361b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**361a**) (131 мг, 0,211 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (26,5 мг, 0,632 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**361b**) (34,2 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,20 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,97 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,07

(с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,98 – 7,80 (м, 4H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, *J* = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,27 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,13 (м, 1H), 6,98 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,94 – 6,85 (м, 1H), 5,63 – 5,50 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,97 – 3,87 (м, 1H), 3,86 – 3,78 (м, 2H), 3,77 – 3,65 (м, 2H), 3,58 – 3,50 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,48 – 2,35 (м, 2H), 1,99 – 1,81 (м, 1H), 0,96 – 0,83 (м, 6H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,2 (M-1); оптическое вращение: +8,0 [0,05, MeOH].

Схема-362



Получение

(R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-

10 (изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**362c**)

Стадия-1:

Получение

(R)-изопропил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-

оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**362a**)

Соединение **362a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-

15 126, из

(R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата

(**340f**) (675 мг, 1,473 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (186 мг, 2,209 ммоль) и изопропилкарбонохлоридат (180 мг, 1,473 ммоль), с получением

20 после обработки и очистки, используя метод-Ж, (R)-изопропил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**362a**) (595 мг,

выход 74%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 544,1 (M+1).

Стадия-2: Получение (R)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**362b**)

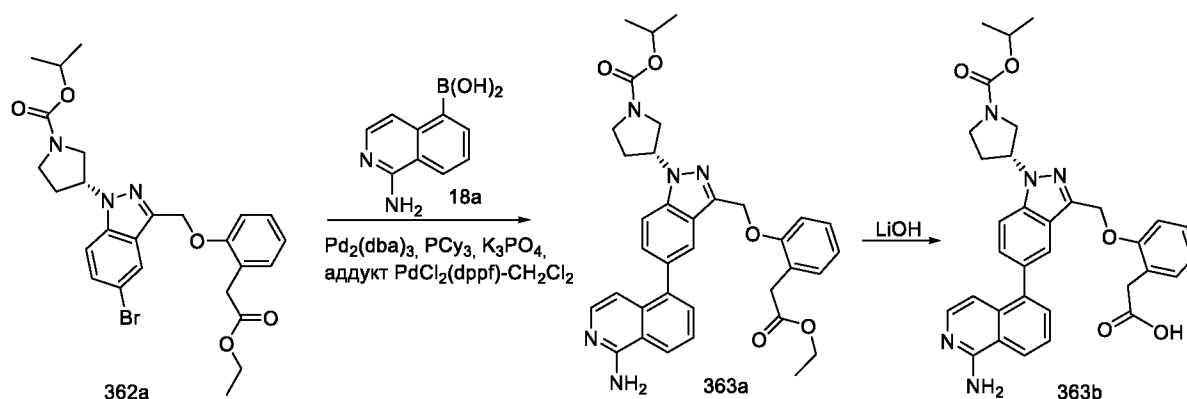
Соединение **358b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,

из (R)-изопропил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**362a**) (280 мг, 0,514 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл; соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (126 мг, 0,669 ммоль), K_3PO_4 (4 M водный раствор, 514 мкл, 2,057 ммоль), PCu_3 (28,8 мг, 0,103 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (47,1 мг, 0,051 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (42,0 мг, 0,051 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**362b**) (124 мг, выход 40%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**362c**)

Соединение **362c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**362b**) (174 мг, 0,286 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (36,0 мг, 0,859 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**362c**) (30,7 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,96 (с, 1H), 8,43 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,09 – 8,00 (м, 2H), 7,99 – 7,92 (м, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,33 – 7,24 (м, 3H), 7,24 – 7,18 (м, 1H), 6,95 – 6,88 (м, 1H), 5,62 – 5,52 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,88 – 4,75 (м, 1H), 3,94 – 3,81 (м, 1H), 3,73 – 3,60 (м, 2H), 3,58 – 3,46 (м, 3H), 2,46 – 2,34 (м, 2H), 1,26 – 1,16 (м, 6H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); оптическое вращение: -6,67 [0,09, MeOH].

30 Схема-363



Получение

(R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-

(изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**363b**)

- 5 Стадия-1: Получение (R)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**363a**)

Соединение **363a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-изопропил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**362a**) (280 мг, 0,514 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (126 мг, 0,669 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 437 мг, 2,057 ммоль), PCy₃ (28,8 мг, 0,103 ммоль), Pd₂(dba)₃ (47,1 мг, 0,051 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (42,0 мг, 0,051 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-

- 15 ил)пирролидин-1-карбоксилата (**363a**) (186 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-2:

Получение

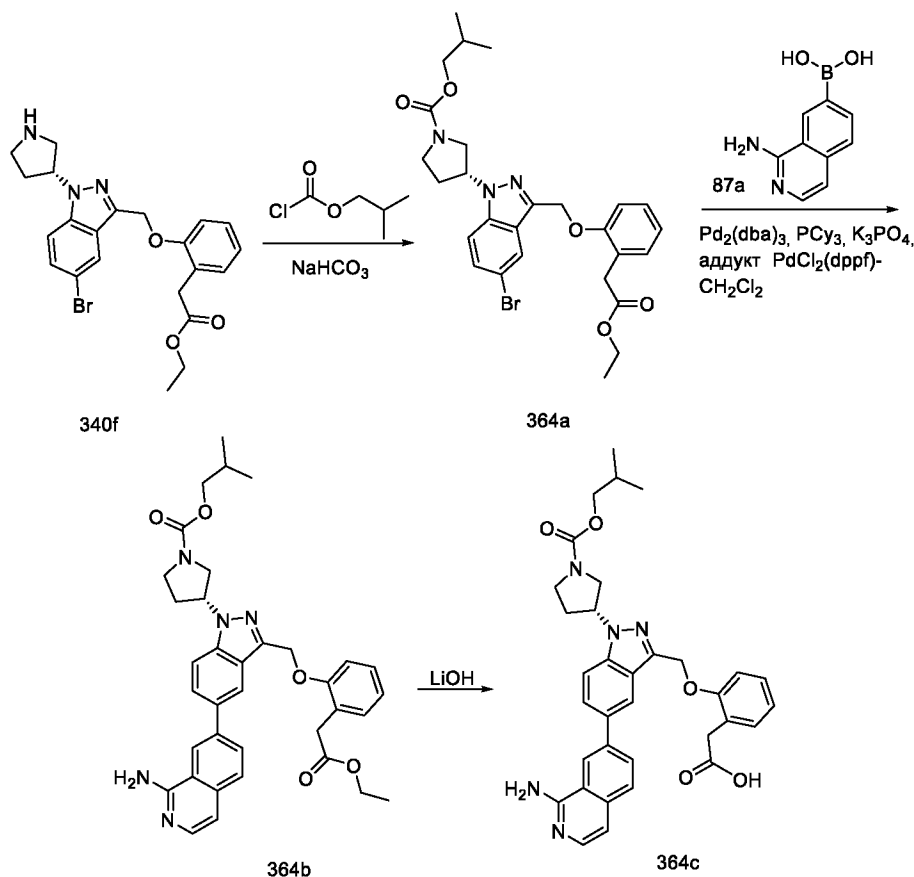
(R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-

(изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**363b**)

- 20 Соединение **363b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-изопропил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**363a**) (186 мг, 0,306 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (38,5 мг, 0,918 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-
- 25 (изопропоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**363b**) (79 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,27 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,98 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,15

(с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,99 – 7,81 (м, 4H), 7,62 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 7,20 – 7,14 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 – 6,83 (м, 1H), 5,61 – 5,49 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,85 – 4,75 (м, 1H), 3,93 – 3,83 (м, 1H), 3,75 – 3,60 (м, 2H), 3,56 – 3,49 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,47 – 2,33 (м, 2H), 1,28 – 1,16 (м, 6H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1); оптическое вращение: -1,90 [0,105, MeOH].

Схема-364



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**364c**)

Стадия-1: Получение (R)-изобутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**364a**)

Соединение **364a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из

(R)-этил-2-(2-((5-бром-1-(пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**340f**) (675 мг, 1,473 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл), используя гидрокарбонат натрия (186 мг, 2,209 ммоль) и изобутилкарбонохлоридат (201 мг, 1,473 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Ж, (R)-изобутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**364a**) (590 мг, выход 72%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 558,2 (M+1).

Стадия-2: Получение (R)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**364b**)

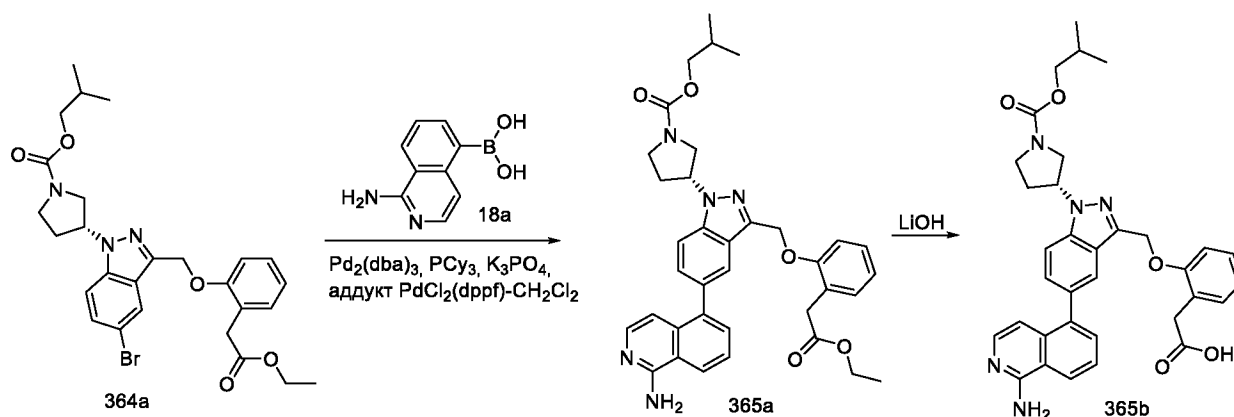
Соединение **364b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-изобутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-

5 ил)пирролидин-1-карбоксилата (**364a**) (270 мг, 0,483 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (118 мг, 0,628 ммоль), K₃PO₄ (4 M водный раствор, 483 мкл, 1,934 ммоль), PCy₃ (27,1 мг, 0,097 ммоль), Pd₂(dba)₃ (44,3 мг, 0,048 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (40 мг, 0,048 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-
10 ((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**364b**) (136 мг, выход 45%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**364c**)

15 Соединение **364c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**364b**) (136 мг, 0,219 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (28 мг, 0,656 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки,
20 используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**364c**) (6,4 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,31 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,98 (с, 1H), 8,42 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,99 - 7,90 (м, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,32 - 7,24 (м, 3H), 7,24 - 7,17 (м, 1H), 6,99 - 6,87 (м, 1H), 5,64 - 5,52 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,98 - 3,88 (м, 1H), 3,88 - 3,79 (м, 2H), 3,77 - 3,63 (м, 2H), 3,60 - 3,47 (м, 3H), 2,47 - 2,35 (м, 2H), 1,95 - 1,83 (м, 1H), 0,98 - 0,85 (м, 6H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,2 (M-1); оптическое вращение: -6,67 [0,06, MeOH].

30 Схема-365



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**365b**)

Стадия-1: Получение (R)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**365a**)

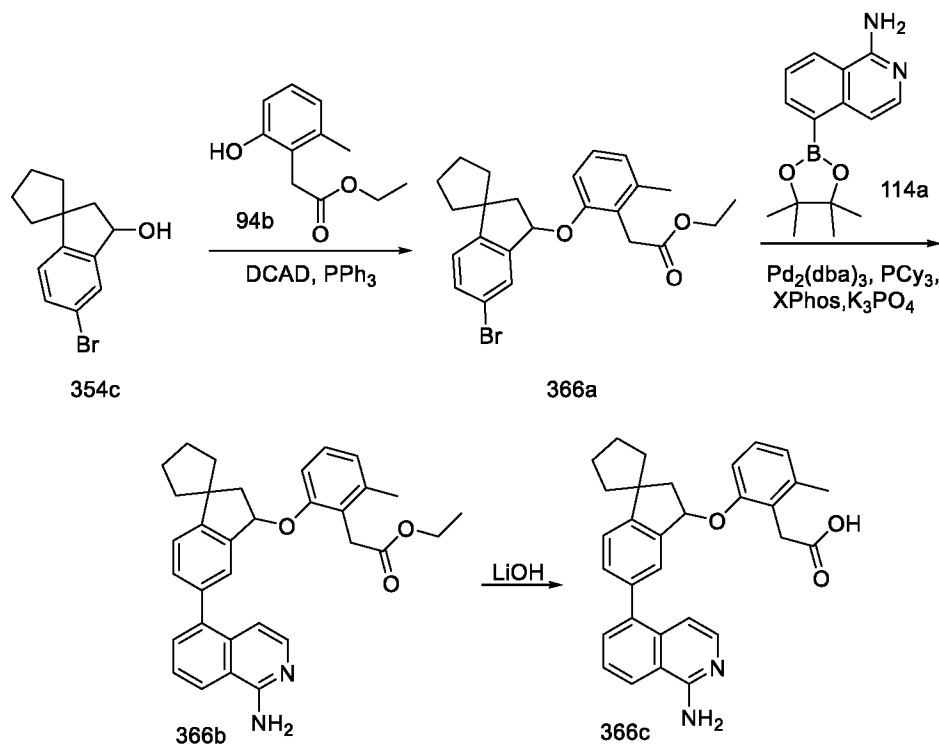
Соединение **365a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-изобутил-3-(5-бром-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**364a**) (270 мг, 0,483 ммоль) в диоксане/MeTГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (118 мг, 0,628 ммоль), K₃PO₄ (2М водный раствор, 410 мг, 1,934 ммоль), PCy₃ (27,1 мг, 0,097 ммоль), Pd₂(dba)₃ (44,3 мг, 0,048 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (39,5 мг, 0,048 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**365a**) (147 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**365b**)

Соединение **365b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-изобутил-3-(5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-((2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)метил)-1H-индазол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**365a**) (143 мг, 0,230 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (29 мг, 0,690 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивая в течение ночи при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(1-(изобутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1H-индазол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**365b**) (34,4 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,17 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,07 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,99 – 7,82 (м, 4H), 7,63 (д, J = 7,2 Гц,

1H), 7,52 (дд, $J = 8,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,14 (м, 1H), 6,99 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 – 6,87 (м, 1H), 5,63 – 5,51 (м, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,98 – 3,88 (м, 1H), 3,88 – 3,80 (м, 2H), 3,78 – 3,64 (м, 2H), 3,61 – 3,51 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,48 – 2,34 (м, 2H), 1,98 – 1,80 (м, 1H), 0,97 – 0,84 (м, 6H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,2 (M-1); оптическое вращение: $-8,0$ [C 0,05, MeOH].

5 Схема-366



Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**366c**)

10 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**366a**)

Соединение **366a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из 5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ола (**354c**) (1,1 г, 4,12 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh_3 (1,296 г, 4,94 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) 0,960 г, 4,94 ммоль) и раствор DCAD (1,814 г, 4,94 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BS, этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**366a**) (750 мг, выход 41%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 443,1 и 445,1 (M+1); 465,1 и 467,1 (M+Na); (ИЭР-): 441,1 и 443,0 (M-1).

20 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**366b**)

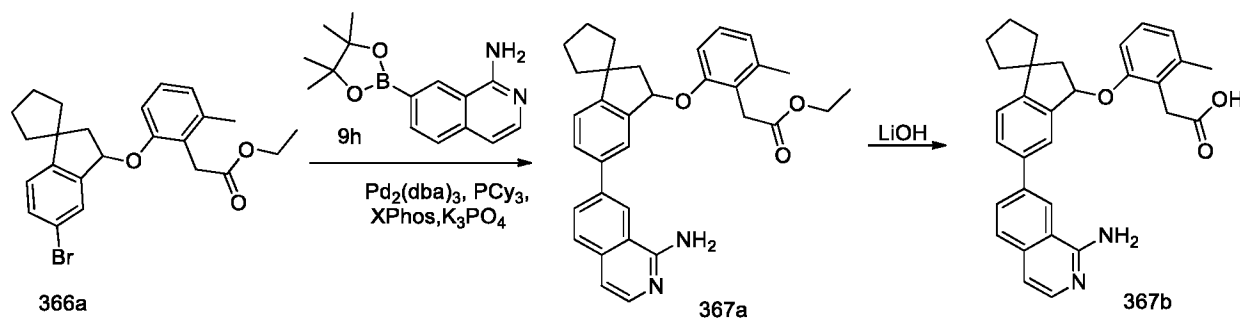
Соединение **366b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**366a**)

(150 мг, 0,338 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (183 мг, 0,677 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 226 мкл, 0,677 ммоль), PCu_3 (37,9 мг, 0,135 ммоль), XPhos (32,3 мг, 0,068 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (62,0 мг, 0,068 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**366b**) (88 мг, выход 51%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 507,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**366c**)

Соединение **366c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**366b**) (88 мг, 0,174 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (24 мг, 1,015 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**366c**) (26 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,26 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,59 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 1H), 7,87 – 7,78 (м, 1H), 7,61 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,53 – 7,45 (м, 1H), 7,45 – 7,39 (м, 1H), 7,36 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,18 – 7,03 (м, 2H), 6,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,85 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,66 – 2,56 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,05 – 1,93 (м, 2H), 1,92 – 1,67 (м, 7H); МС (ИЭР+): 479,3 (M+1); (ИЭР-): 477,3 (M-1).

Схема-367



Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**367b**)

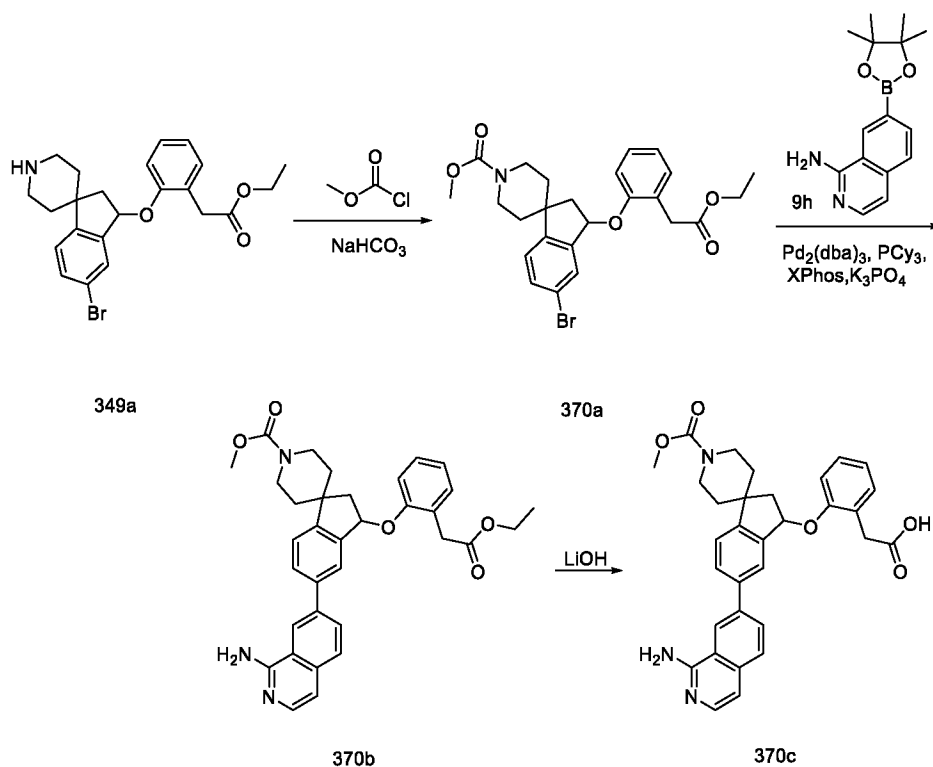
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**367a**)

Соединение **367a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**366a**) (150 мг, 0,338 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-метилфенил)ацетата (**366a**) (150 мг, 0,338 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (183 мг, 0,677 ммоль), K₃PO₄ (3M водный раствор, 226 мкл, 0,677 ммоль), PCy₃ (38 мг, 0,135 ммоль), XPhos (32 мг, 0,068 ммоль), Pd₂(dba)₃ (62 мг, 0,068 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**367a**) (68 мг, выход 40%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 507,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**367b**)

Соединение **367b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**367a**) (68 мг, 0,134 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (24,30 мг, 1,015 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**367b**) (31 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,26 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,88 (с, 1H), 8,29 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 1H), 7,49 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,22 – 7,06 (м, 2H), 6,82 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,86 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,61 – 3,46 (м, 2H), 2,62 – 2,52 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,03 – 1,91 (м, 2H), 1,89 – 1,60 (м, 7H); МС (ИЭР+): 479,2 (M+1); (ИЭР-): 477,2 (M-1).

Схема-370



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**370c**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**370a**)

Соединение **370a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из

этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата,

ТФУ (**349a**) (0,56 г, 1,003 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя гидрокарбонат натрия (2,507 мл, 5,01 ммоль), метилкарбонохлоридат (0,116 мл, 1,504 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 12 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**370a**) (0,31 г, выход 62%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 524,1 (М+Na).

Стадия-2: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**370b**)

Соединение **370b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**370a**) (150 мг, 0,299 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (161 мг, 0,597 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 199 мкл, 0,597 ммоль), PCy₃ (33,5 мг, 0,119 ммоль), XPhos (14,23 мг, 0,03 ммоль), Pd₂(dba)₃ (54,7 мг, 0,06 ммоль) и нагревая при 100 °С

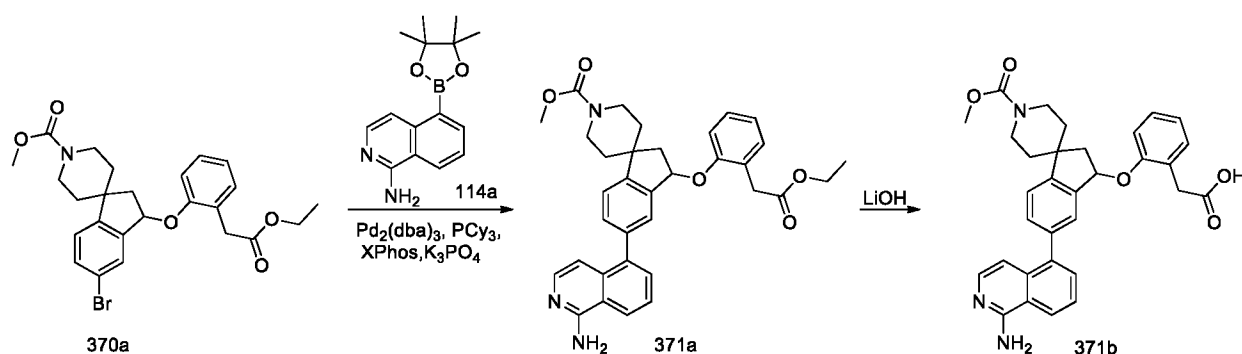
в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**370b**) (70 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 566,3 (М+1); (ИЭР-): 564,3 (М-1).

5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**370c**)

Соединение **370c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-

10 дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**370b**) (45 мг, 0,08 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 239 мкл, 0,239 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**370c**) (28 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,17 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,05 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,88 (с, 1H), 8,31 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 – 7,18 (м, 4H), 6,97 – 6,88 (м, 1H), 5,95 (дд, *J* = 6,8, 4,1 Гц, 1H), 4,17 – 3,89 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,47 (д, *J* = 3,6 Гц, 2H), 3,19 – 2,80 (м, 2H), 2,74 (дд, *J* = 13,7, 6,8 Гц, 1H), 2,08 (дд, *J* = 13,7, 4,1 Гц, 1H), 1,97 – 1,74 (м, 2H), 1,67 – 1,50 (м, 2H); МС (ИЭР+): 538,2
15 (М+1); (ИЭР-): 536,2 (М-1).

20 Схема-371



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**371b**)

25 Стадия-1: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**371a**)

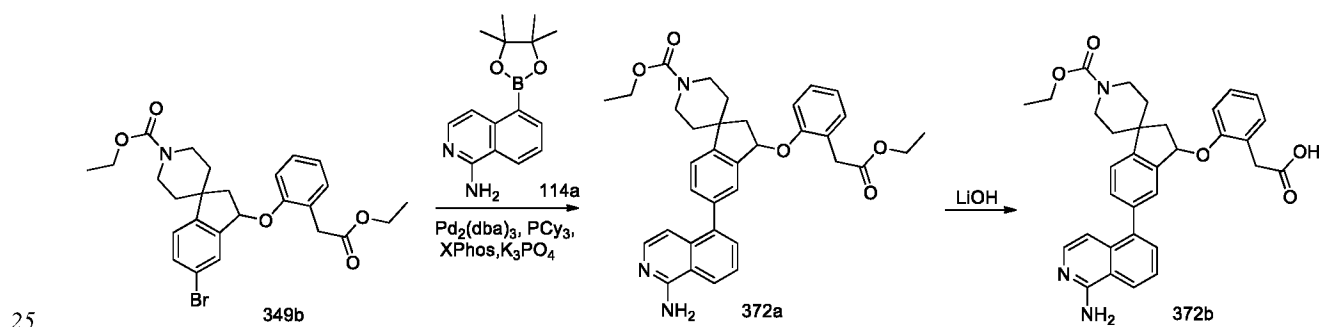
Соединение **371a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**370a**) (150 мг, 0,299 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл),

используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (161 мг, 0,597 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 199 мкл, 0,597 ммоль), PCy_3 (33,5 мг, 0,119 ммоль), XPhos (14,23 мг, 0,030 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (54,7 мг, 0,06 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**371a**) (72 мг, выход 42,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 566,3 (М+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**371b**)

10 Соединение **371b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**371a**) (50 мг, 0,088 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 265 мкл, 0,265 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**371b**) (37 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,32 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 – 7,78 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 2H), 7,34 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 6,96 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (м, 1H), 5,94 (дд, $J = 6,8, 4,5$ Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,44 (д, $J = 1,5$ Гц, 2H), 3,20 – 2,87 (м, 2H), 2,80 (дд, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 1H), 2,09 (дд, $J = 13,7, 4,5$ Гц, 1H), 2,03 – 1,73 (м, 2H), 1,73 – 1,49 (м, 2H); МС (ИЭР+): 538,3 (М+1); (ИЭР-): 536,3 (М-1).

Схема-372



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**372b**)

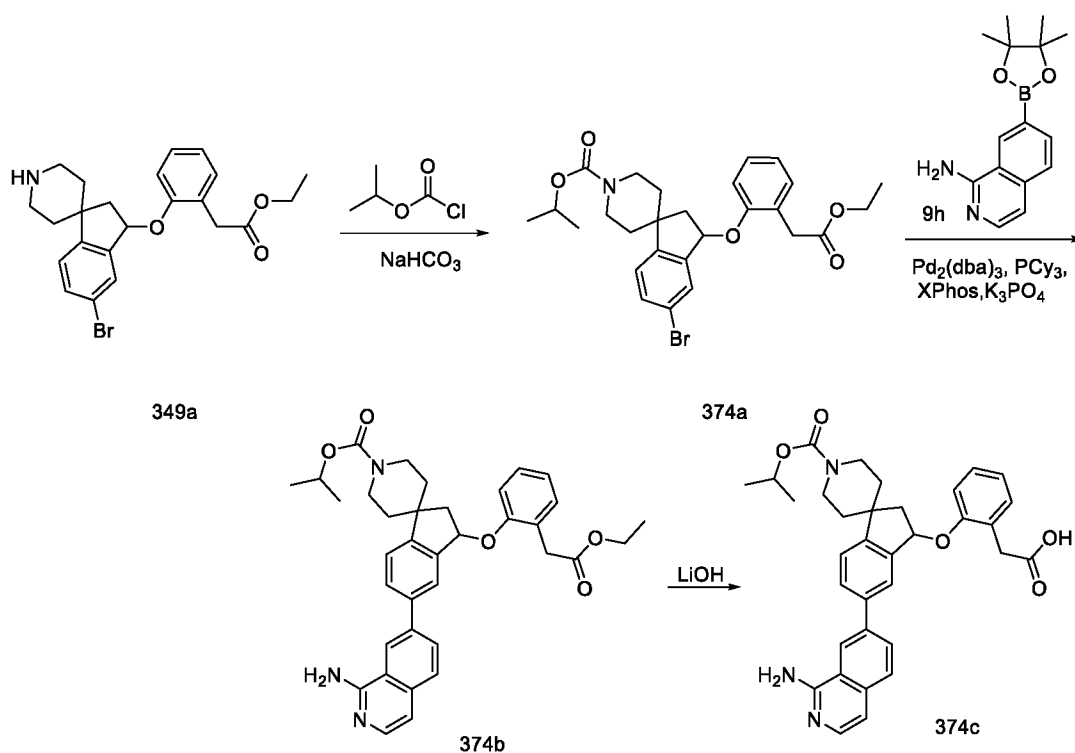
Стадия-1: Получение этил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**372a**)

Соединение **372a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**349b**) (155 мг, 0,300 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (162 мг, 0,6 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 200 мкл, 0,600 ммоль), PCu_3 (33,7 мг, 0,120 ммоль), XPhos (14 мг, 0,030 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (55 мг, 0,06 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, этил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**372a**) (35 мг, выход 20%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**372b**)

Соединение **372b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**372a**) (35 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 181 мкл, 0,181 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**372b**) (12 мг, выход 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,15 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,59 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 – 7,78 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,49 – 7,38 (м, 2H), 7,34 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,15 (м, 1H), 6,96 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (м, 1H), 5,94 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,16 – 3,96 (м, 4H), 3,44 (с, 2H), 3,19 – 3,01 (м, 1H), 3,01 – 2,86 (м, 1H), 2,80 (дд, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 1H), 2,09 (дд, $J = 13,6, 4,5$ Гц, 1H), 2,00 – 1,87 (м, 1H), 1,87 – 1,73 (м, 1H), 1,67 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,58 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,21 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). МС (ИЭР+): 552,2 (M+1); (ИЭР-): 550,3 (M-1).

Схема-374



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**374c**)

Стадия-1: Получение изопропил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**374a**)

Соединение **374a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из раствора этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата, ТФУ (**349a**) (560 мг, 1,003 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя гидрокарбонат натрия (2507 мкл, 5,01 ммоль) и изопропилкарбонхлоридат (1504 мкл, 1,504 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, изопропил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**374a**) (0,395 г, выход 74%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 552,2 (М+Na).

Стадия-2: Получение изопропил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**374b**)

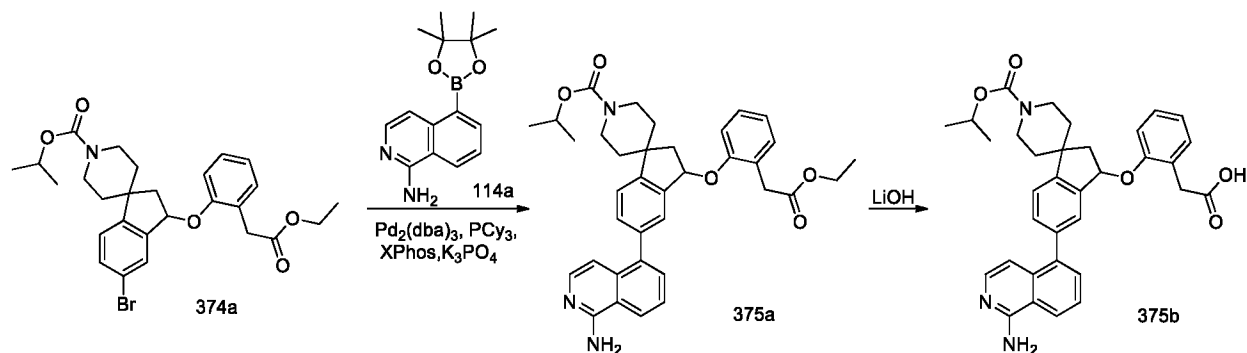
Соединение **374b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из изопропил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**374a**) (191 мг, 0,36 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (195 мг, 0,72 ммоль), K₃PO₄ (3 М водный раствор, 240 мкл, 0,72 ммоль), PCy₃ (40 мг, 0,144 ммоль), XPhos (17 мг, 0,036 ммоль), Pd₂(dba)₃ (65,9 мг, 0,072 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, изопропил-5-(1-

аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**374b**) (71 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-(((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**374c**)

Соединение **374c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из изопропил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**374b**) (50 мг, 0,084 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 253 мкл, 0,253 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-(((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**374c**) (31 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,03 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,87 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,30 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,81 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,38 – 7,15 (м, 4H), 6,98 – 6,86 (м, 1H), 5,94 (дд, *J* = 6,9, 4,1 Гц, 1H), 4,88 – 4,71 (м, 1H), 4,13 – 3,93 (м, 2H), 3,47 (д, *J* = 3,5 Гц, 2H), 3,17 – 2,79 (м, 2H), 2,74 (дд, *J* = 13,9, 6,9 Гц, 1H), 2,07 (дд, *J* = 13,8, 4,2 Гц, 1H), 1,96 – 1,70 (м, 2H), 1,70 – 1,45 (м, 2H), 1,21 (д, *J* = 6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 566,3 (M+1); (ИЭР-): 564,3 (M-1).

20 Схема-375



Получение 2-(2-(((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**375b**)

Стадия-1: Получение изопропил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**375a**)

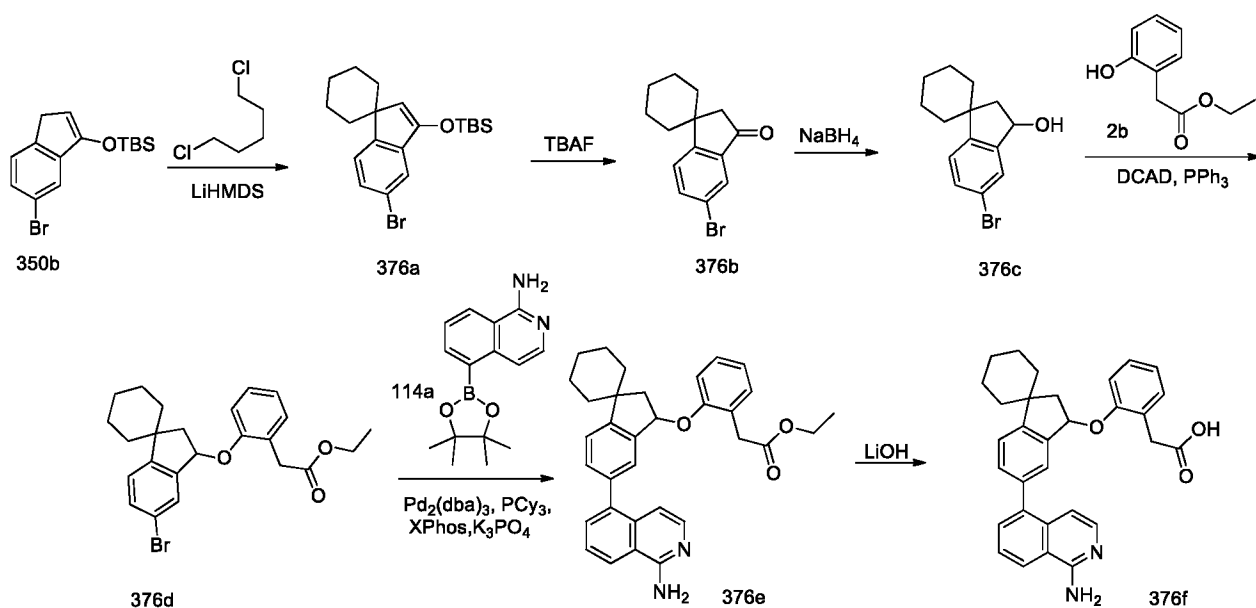
Соединение **375a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из изопропил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**374a**) (191 мг, 0,36 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (195

мг, 0,72 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 240 мкл, 0,72 ммоль), PCu_3 (40 мг, 0,144 ммоль), XPhos (17 мг, 0,036 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (66 мг, 0,072 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-М, изопропил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**375a**) (92 мг, выход 43,0%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**375b**)

Соединение **375b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из изопропил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**375a**) (70 мг, 0,118 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 354 мкл, 0,354 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**375b**) (53 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,32 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 – 7,78 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 2H), 7,31 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 7,00 – 6,86 (м, 2H), 5,94 (дд, $J = 6,8, 4,5$ Гц, 1H), 4,91 – 4,71 (м, 1H), 4,21 – 3,80 (м, 2H), 3,44 (д, $J = 1,5$ Гц, 2H), 3,19 – 2,86 (м, 2H), 2,80 (дд, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 1H), 2,16 – 2,03 (м, 1H), 1,99 – 1,86 (м, 1H), 1,86 – 1,72 (м, 1H), 1,73 – 1,52 (м, 2H), 1,22 (д, $J = 6,2$ Гц, 6H). МС (ИЭР+): 566,3 (М+1); (ИЭР-): 564,3 (М-1).

Схема-376



Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**376f**)

Стадия-1: Получение ((5'-бромспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилана (**376a**)

Соединение **376a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-350, из ((5'-бром-1H-инден-3-ил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилана (**350b**) (4 г, 12,30 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл), используя LiHMDS (1,0 М в ТГФ, 30,7 мл, 30,7 ммоль) и раствор 1,5-дихлорпентана (2,081 г, 14,75 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-I, с получением ((5'-бромспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилана (**376a**) (820 мг, выход 17%) в виде бесцветного масла, которое превращалось в белое твердое вещество при стоянии при КТ; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,37 (д, *J* = 1,2 Гц, 2H), 7,25 (т, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 1,89 – 1,69 (м, 5H), 1,62 – 1,32 (м, 3H), 1,22 – 1,11 (м, 2H), 0,97 (с, 9H), 0,24 (с, 6H).

Стадия-2: Получение 5'-бромспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'(2'H)-она (**376b**)

Соединение **376b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-350, из ((5'-бромспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилана (**376a**) (6 г, 15,25 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл), используя TBAF (22,88 мл, 22,88 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-I, с получением 5'-бромспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'(2'H)-она (**376b**) (2,2 г, выход 51%) в виде желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,85 (дд, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,72 – 7,65 (м, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,80 – 1,64 (м, 5H), 1,50 – 1,26 (м, 5H).

Стадия-3: Получение 5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ола (**376c**)

Соединение **376c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-205, из 5'-бромспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'(2'H)-она (**376b**) (2,2 г, 7,88 ммоль) в безводном

MeOH (20 мл), используя боргидрид натрия (0,447 г, 11,82 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-J, 5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ола (**376c**) (1,9 г, выход 86%) в виде желтого масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,49 – 7,39 (м, 2H), 7,22 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,35 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 5,08 (к, *J* = 6,5 Гц, 1H),
5 2,51 – 2,41 (м, 1H), 1,77 – 1,62 (м, 5H), 1,60 – 1,49 (м, 2H), 1,45 – 1,37 (м, 3H), 1,33 – 1,25 (м, 1H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**376d**)

Соединение **376d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2,
10 из 5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ола (**376c**) (950 мг, 3,38 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (1063 мг, 4,05 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (731 мг, 4,05 ммоль) и раствор DCAD (1489 мг, 4,05 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BS, этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**376d**) (428 мг, выход
15 28,6%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 443,1 и 445,1 (M+1), 465,1 и 467,1 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**376e**)

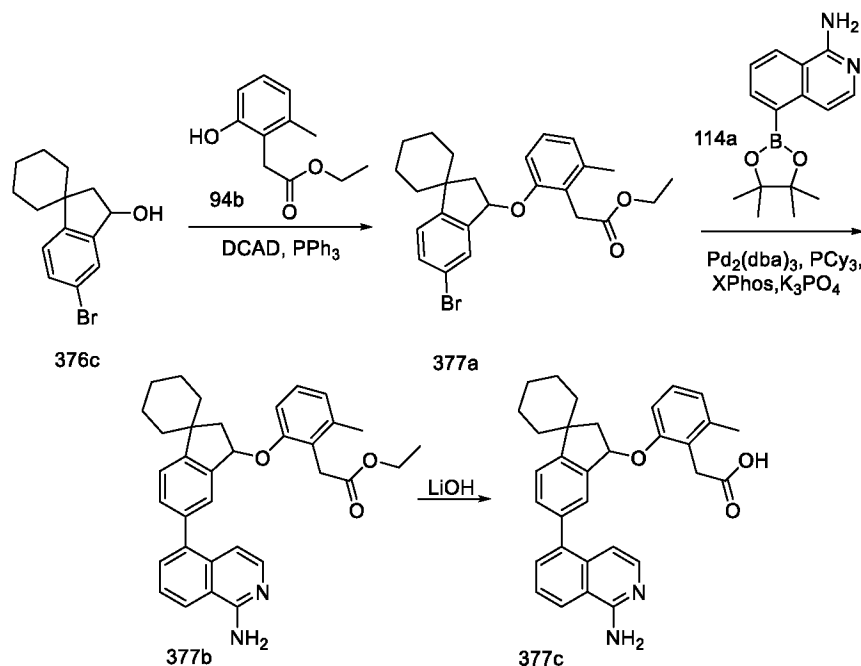
Соединение **376e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112,
20 из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**376d**) (120 мг, 0,271 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (146 мг, 0,541 ммоль), K₃PO₄ (3M водный раствор, 180 мкл, 0,541 ммоль), PCu₃ (30,4 мг, 0,108 ммоль), XPhos (25,8 мг, 0,054 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (49,6 мг, 0,054 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**376e**) (96 мг, выход 70%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 507,3 (M+1); (ИЭР-): 505,2 (M-1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**376f**)

Соединение **376f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,
30 из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**376e**) (96 мг, 0,189 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (19,44 мг, 0,812 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**376f**) (67 мг, выход 52%) в виде белого
35

твёрдого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,29 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 - 7,88 (м, 1H), 7,83 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,65 - 7,58 (м, 1H), 7,55 - 7,47 (м, 1H), 7,46 - 7,35 (м, 2H), 7,32 - 7,23 (м, 2H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,95 - 6,86 (м, 1H), 5,94 - 5,80 (м, 1H), 3,45 (д, $J = 1,4$ Гц, 2H), 2,78 - 2,66 (м, 1H), 1,98 (дд, $J = 13,6, 4,8$ Гц, 1H), 1,85 - 1,52 (м, 8H), 1,46 - 1,24 (м, 2H); МС (ИЭР+): 479,2 (M+1); (ИЭР-): 477,3 (M-1).

Схема-377



Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**377c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**377a**)

Соединение **377a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из 5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ола (**376c**) (950 мг, 3,38 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh_3 (1063 мг, 4,05 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (787 мг, 4,05 ммоль) и раствор DCAD (1489 мг, 4,05 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BS, этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**377a**) (300 мг, выход 19%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 479,1 и 481,1 (M+Na); (ИЭР-): 455,0 и 457,1 (M-1).

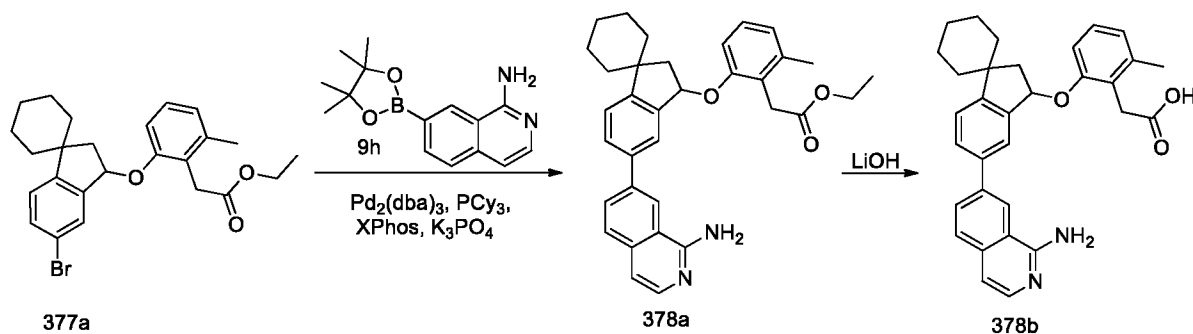
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**377b**)

Соединение **377b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроspиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**377a**) (100 мг, 0,219 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (118 мг, 0,437 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 146 мкл, 0,437 ммоль), PCu_3 (24,52 мг, 0,087 ммоль), XPhos (25,8 мг, 0,054 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40,0 мг, 0,044 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроspиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**377b**) (57 мг, выход 50%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 521,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроspиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**377c**)

Соединение **377c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроspиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**377b**) (57 мг, 0,109 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (15,71 мг, 0,656 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроspиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**377c**) (35 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,34 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,94 - 7,87 (м, 1H), 7,83 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (м, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 1H), 7,40 - 7,32 (м, 1H), 7,19 - 7,05 (м, 2H), 6,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,95 - 5,72 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 2,76 - 2,61 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,00 (дд, $J = 13,6, 4,7$ Гц, 1H), 1,87 - 1,49 (м, 8H), 1,44 - 1,19 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (M+1); (ИЭР-): 491,2 (M-1).

Схема-378



Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроspиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**378b**)

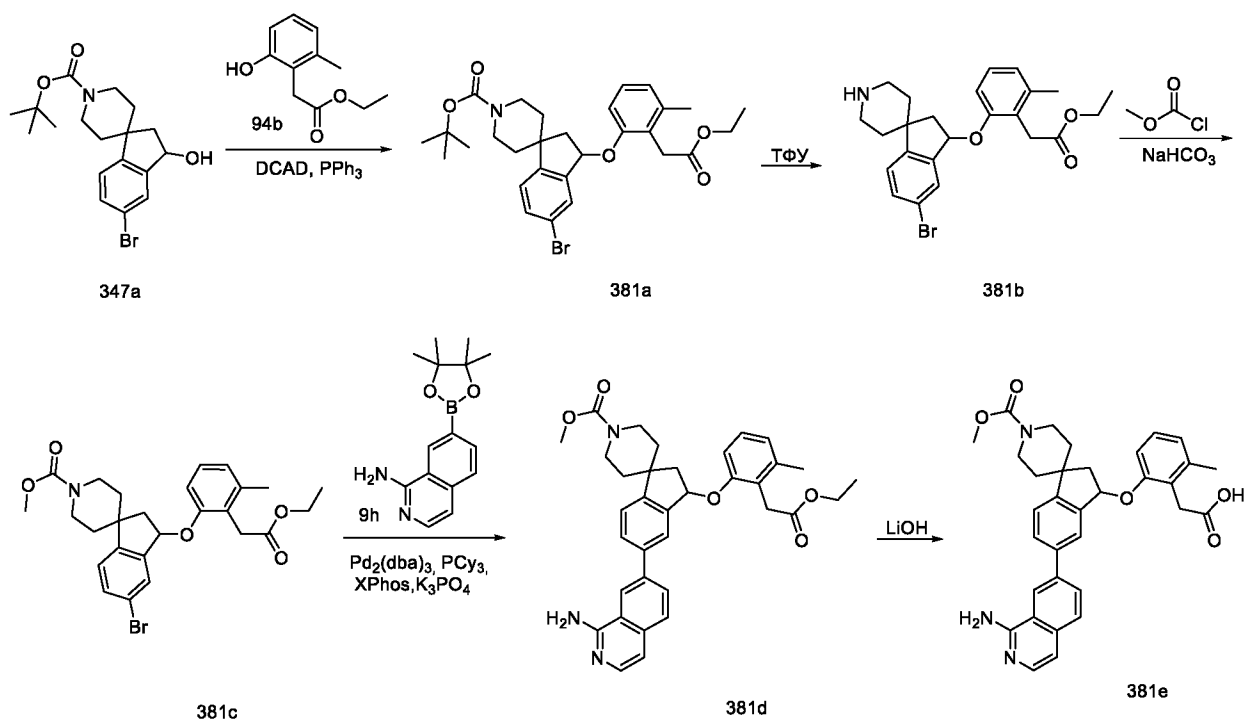
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**378a**)

Соединение **378a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**377a**) (100 мг, 0,219 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-
5 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (118 мг, 0,437 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 146 мкл, 0,437 ммоль), PCu_3 (24,52 мг, 0,087 ммоль), XPhos (20,84 мг, 0,044 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40,0 мг, 0,044 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-
10 (1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**378a**) (58 мг, выход 51%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 521,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**378b**)

Соединение **378b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**378a**) (58 мг, 0,111 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (15,71 мг, 0,656 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-
20 дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**378b**) (26 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,09 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,87 (с, 1H), 8,29 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J = 8,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 8,0$ Гц,
25 1H), 7,27 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,23 – 7,10 (м, 2H), 6,82 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,92 – 5,82 (м, 1H), 3,62 – 3,48 (м, 2H), 2,69 – 2,59 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,97 (дд, $J = 13,7, 4,3$ Гц, 1H), 1,81 – 1,45 (м, 8H), 1,41 – 1,21 (м, 2H); МС (ИЭР+): 493,2 (M+1); (ИЭР-): 491,2 (M-1).

Схема-381



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**381e**)

Стадия-1: Получение *tert*-бутил 5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381a**)

Соединение **381a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из *tert*-бутил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**347a**) (4,6 г, 12,03 ммоль) в ДХМ (210 мл), используя PPh₃ (3,79 г, 14,44 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-6-метилфенил)ацетат (**94b**) (2,80 г, 14,44 ммоль) и раствор DCAD (5,30 г, 14,44 ммоль) в ДХМ (70 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-ВТ, *tert*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381a**) (2,9 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,2 (M+Na).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**381b**)

Соединение **381b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из *tert*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381a**) (2,8 г, 5,01 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя ТФУ (2,70 мл, 35,1 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-ВU, этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата, ТФУ (**381b**) (2,25 г, выход 78%) и использовали в таком виде без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 458,2 (M+1).

Стадия-3: Получение метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381c**)

Соединение **381c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из

5 этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата, ТФУ (**381b**) (0,572 г, 0,999 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя гидрокарбонат натрия (2,498 мл, 5,00 ммоль) и метилкарбонхлоридат (0,116 мл, 1,499 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381c**) (0,45 г, выход 87%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 538,1
10 (M+Na).

Стадия-4: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381d**)

Соединение **381d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из

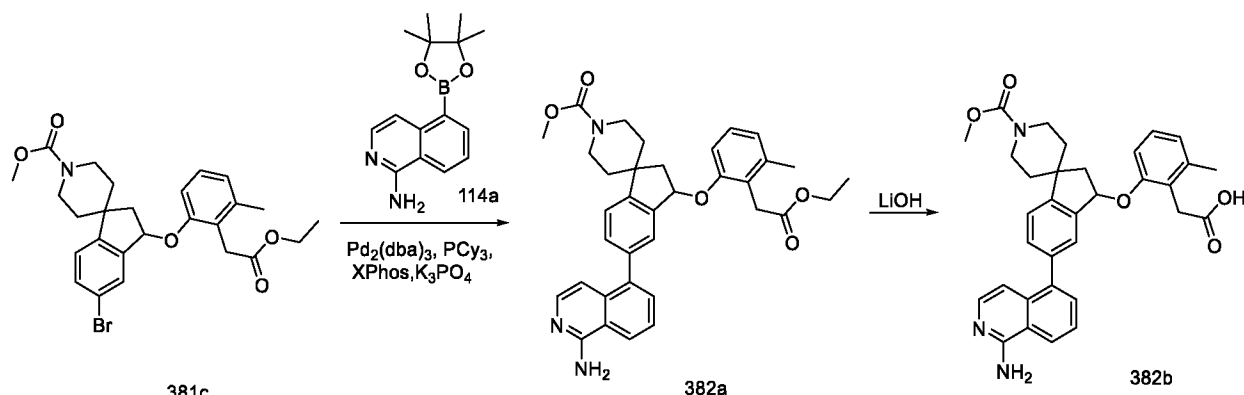
15 метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381c**) (220 мг, 0,426 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (230 мг, 0,852 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 284 мкл, 0,852 ммоль), PCu_3 (47,8 мг, 0,170 ммоль), XPhos (20,31 мг, 0,043 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (78 мг, 0,085 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки,
20 используя метод-BV, метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381d**) (41 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**381e**)

25 Соединение **381e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381d**) (40 мг, 0,069 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 207 мкл, 0,207 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**381e**) (20 мг, выход 53%) в виде белого твердого
30 вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,88 (с, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,95 – 7,81 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J =$
35 8,0 Гц, 1H), 7,32 – 7,08 (м, 3H), 6,86 – 6,77 (м, 1H), 5,99 – 5,84 (м, 1H), 4,17 – 3,90 (м, 2H),

3,62 (с, 3H), 3,55 – 3,42 (м, 2H), 3,18 – 2,77 (м, 2H), 2,69 (дд, $J = 13,7, 6,7$ Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,12 – 2,01 (м, 1H), 1,97 – 1,69 (м, 2H), 1,67 – 1,42 (м, 2H); МС (ИЭР+): 552,3 (M+1); (ИЭР-): 550,2 (M-1).

Схема-382



5

Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**382b**)

Стадия-1: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этоксипропан-2-ил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**382a**)

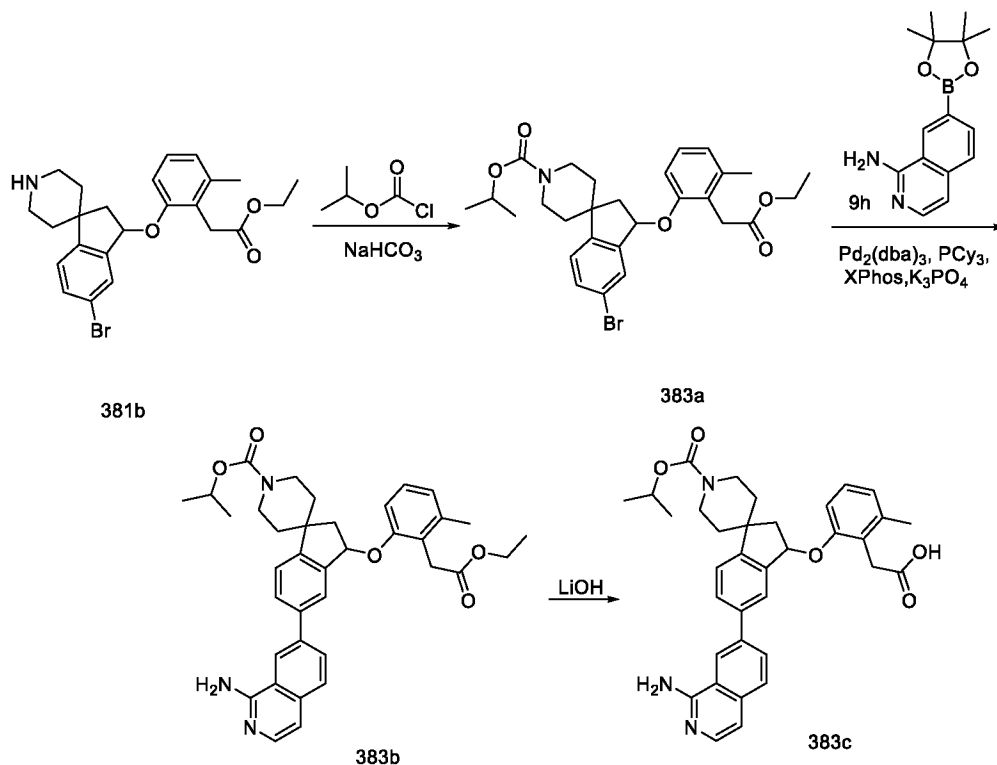
10 Соединение **382a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из метил-5-бром-3-(2-(2-этоксипропан-2-ил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**381c**) (220 мг, 0,426 ммоль) в диоксане/2-МТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (230 мг, 0,852 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 284 мкл, 0,852 ммоль), PCy₃ (47,8 мг, 0,170 ммоль), XPhos (20,31 мг, 0,043 ммоль), Pd₂(dba)₃ (78 мг, 0,085 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этоксипропан-2-ил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**382a**) (90 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

20 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**382b**) Соединение **382b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этоксипропан-2-ил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**382a**) (65 мг, 0,112 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 336 мкл, 0,336 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**382b**) (53 мг, выход 86%) в виде бледно-

25

желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 13,41 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,20 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,62 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,94 – 7,79 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 2H), 7,20 – 7,07 (м, 2H), 6,96 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J = 6,6, 2,1$ Гц, 1H), 5,99 – 5,79 (м, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 3,17 – 2,85 (м, 2H), 2,76 (дд, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,15 – 2,01 (м, 1H), 2,01 – 1,73 (м, 2H), 1,73 – 1,49 (м, 2H); МС (ИЭР+): 552,3 (M+1); (ИЭР-): 550,2 (M-1).

Схема-383



10 Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**383c**)

Стадия-1: Получение изопропил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**383a**)

Соединение **383a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-

15 126, из этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата, ТФУ (**381b**) (572 мг, 0,999 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя гидрокарбонат натрия (2498 мкл, 5,00 ммоль) и изопропилкарбонохлоридат (1499 мкл, 1,499 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, изопропил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-

20 пиперидин]-1'-карбоксилата (**383a**) (0,47 г, выход 86%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение изопропил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**383b**)

Соединение **383b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из изопропил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-

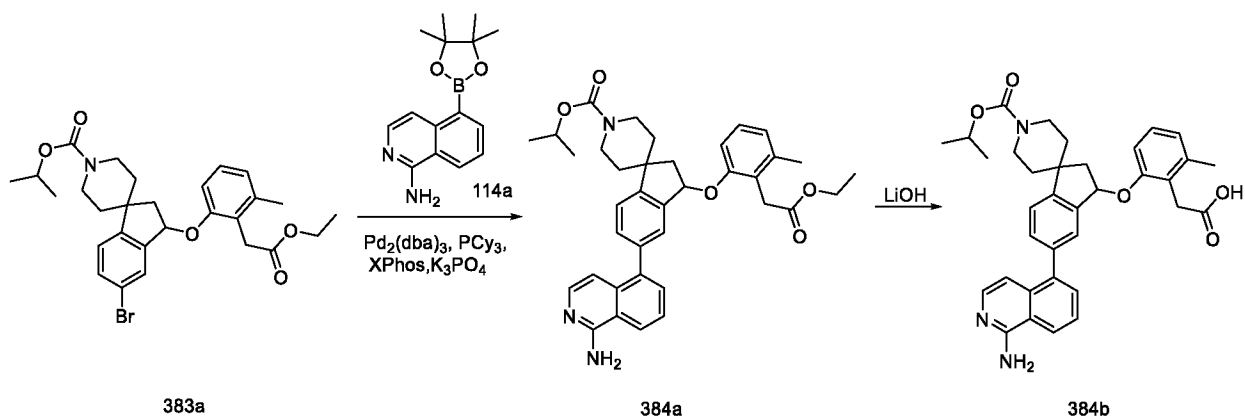
5 дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**383a**) (230 мг, 0,422 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (228 мг, 0,845 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 282 мкл, 0,845 ммоль), PCu_3 (47,4 мг, 0,169 ммоль), XPhos (20,14 мг, 0,042 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (77 мг, 0,084 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, 10 используя метод-BV, изопропил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**383b**) (52 мг, выход 20,26%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**383c**)

15 Соединение **383c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из изопропил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**383b**) (50 мг, 0,082 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 247 мкл, 0,247 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-

20 пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**383c**) (25 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,22 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,95 – 8,84 (м, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,96 – 7,81 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,34 – 7,04 (м, 3H), 6,83 (дд, $J = 7,2, 1,7$ Гц, 1H), 5,96 – 5,85 (м, 1H), 4,85 – 4,74 (м, 1H), 4,16 – 3,83 (м, 2H), 3,62 – 3,40 (м, 2H), 3,15 – 2,77 (м, 2H), 2,75 – 2,60 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,13 – 1,98 (м, 1H), 1,97 – 1,34 (м, 4H), 1,21 (д, $J = 6,2$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1).

Схема-384



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**384b**)

Стадия-1: Получение изопропил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**384a**)

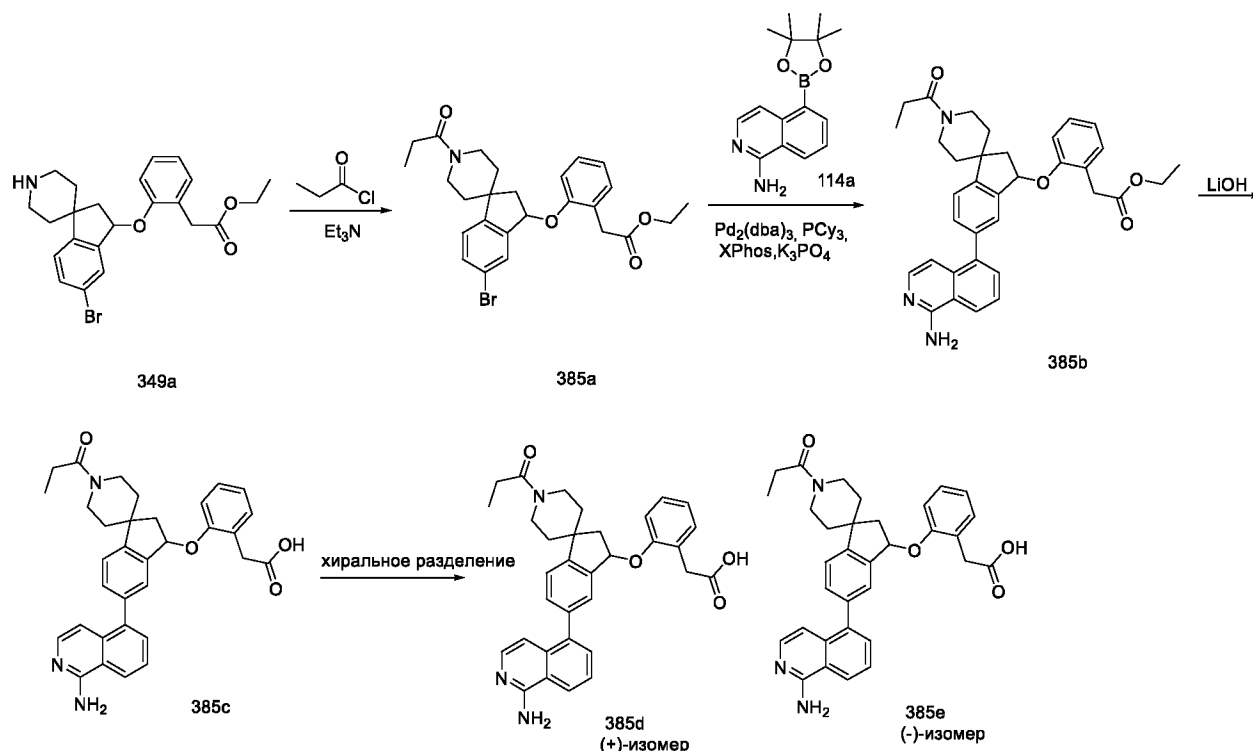
Соединение **384a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из изопропил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**383a**) (230 мг, 0,422 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (228 мг, 0,845 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 282 мкл, 0,845 ммоль), PCy_3 (47,4 мг, 0,169 ммоль), XPhos (20,14 мг, 0,042 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (77 мг, 0,084 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, изопропил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**384a**) (121 мг, выход 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**384b**)

Соединение **384b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из изопропил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**384a**) (95 мг, 0,156 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 469 мкл, 0,469 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изопропоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**384b**) (69 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,24 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 - 7,88 (м, 1H), 7,88 - 7,78 (м, 1H), 7,67 - 7,51 (м, 2H), 7,48 - 7,37 (м, 2H), 7,21 - 7,08 (м, 2H), 6,96 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,85 - 6,76 (м, 1H), 5,91 (т, $J = 5,5$ Гц,

1H), 4,89 – 4,73 (м, 1H), 4,16 – 3,84 (м, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,19 – 2,83 (м, 2H), 2,76 (дд, $J = 13,8$, 7,0 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,10 (дд, $J = 13,7$, 4,4 Гц, 1H), 2,01 – 1,49 (м, 4H), 1,21 (д, $J = 6,2$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1).

Схема-385



5

Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**385c**), (+)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**385d**) и (-)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**385e**)

10

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**385a**)

К охлажденному льдом раствору этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**349a**) (0,6 г, 1,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,414 мл, 2,97 ммоль), пропионилхлорид (0,153 мл, 1,755 ммоль), а реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ в течение периода 5 ч. Растворитель удаляли, а полученный остаток очищали, используя метод-Р, с получением этил-2-(2-((5-бром-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**385a**) (0,4 г, выход 59%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 500,1 (M+1).

15

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**385b**)

20

Соединение **385b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**385a**) (200 мг, 0,400 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (216 мг, 0,799 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 266 мкл, 0,799 ммоль), PCu_3 (44,8 мг, 0,16 ммоль), XPhos (19,05 мг, 0,04 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (73,2 мг, 0,08 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**385b**) (161 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 564,4 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**385c**)

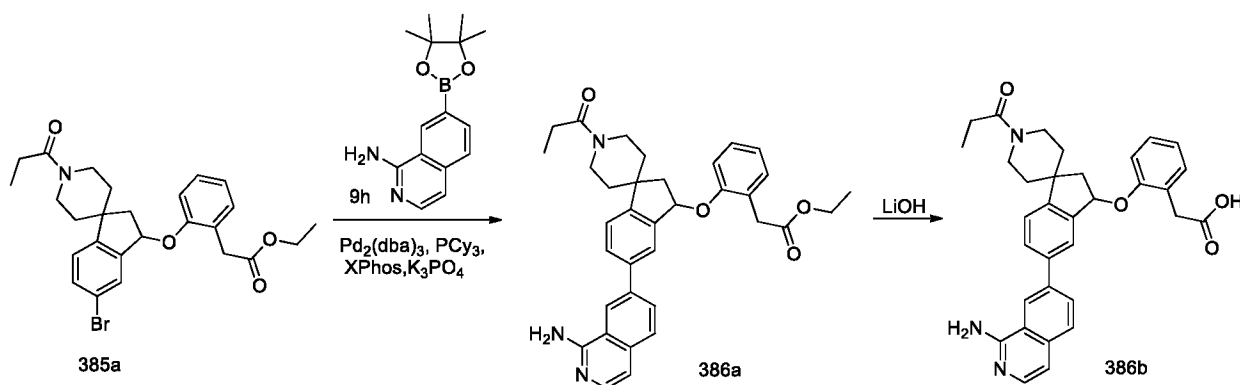
Соединение **385c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**385b**) (140 мг, 0,248 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 745 мкл, 0,745 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**385c**) (65 мг, выход 49%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,38 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,62 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,96 – 7,78 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,57 – 7,50 (м, 1H), 7,48 – 7,36 (м, 2H), 7,35 – 7,12 (м, 3H), 7,02 – 6,85 (м, 2H), 6,00 – 5,76 (м, 1H), 4,54 – 4,40 (м, 1H), 3,90 (т, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,16 (т, $J = 13,1$ Гц, 1H), 2,95 – 2,58 (м, 2H), 2,45 – 2,27 (м, 2H), 2,12 (дд, $J = 13,6, 4,5$ Гц, 1H), 2,04 – 1,46 (м, 4H), 1,03 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 536,3 (M+1); (ИЭР-): 534,2 (M-1).

Стадия-4: Получение (+)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**385d**) и (-)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**385e**)

Соединения **385d** и **385e** получали очисткой 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**385c**), используя хиральную ВЭЖХ. [Diacel CHIRAL PAK- IA (250 * 30 мм, 5 мкм), подвижная фаза А: 0,1% ТФУ в *n*-гексане, подвижная фаза В: ДХМ:MeOH (1:1), изократическая (А:В): 70:30, скорость потока: 30 мл/мин] с получением (+)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-

ил)окси)фенил)уксусной кислоты, ТФУ соли (**385d**) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 13,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,58 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,97 – 7,80 (м, 2H), 7,63 – 7,49 (м, 2H), 7,49 – 7,37 (м, 2H), 7,35 – 7,16 (м, 3H), 7,02 – 6,84 (м, 2H), 6,00 – 5,91 (м, 1H), 4,57 – 4,41 (м, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,36 – 3,06 (м, 1H), 2,94 – 2,59 (м, 2H), 2,38 (с, 2H), 2,20 – 1,55 (м, 5H), 1,03 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ -74,12; $[\alpha]_D = +23,808$ (C=0,25, MeOH); МС (ИЭР+): 536,20 (M+1) и (-)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты, ТФУ соли (**385e**) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 13,08 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,57 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,96 – 7,78 (м, 2H), 7,63 – 7,49 (м, 2H), 7,46 – 7,38 (м, 2H), 7,34 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 7,04 – 6,86 (м, 2H), 6,00 – 5,90 (м, 1H), 4,55 – 4,39 (м, 1H), 3,98 – 3,81 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,36 – 3,07 (м, 1H), 2,92 – 2,60 (м, 2H), 2,38 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,19 – 1,51 (м, 5H), 1,03 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H); $[\alpha]_D = -22,448$ (C=0,25, MeOH); МС (ИЭР+): 536,20 (M+1).

15 Схема-386



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**386b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**386a**)

Соединение **386a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**385a**) (200 мг, 0,4 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (216 мг, 0,8 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 266 мкл, 0,8 ммоль), PCy_3 (44,8 мг, 0,16 ммоль), XPhos (19,05 мг, 0,04 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (73,2 мг, 0,08 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-Ф, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-

ил)окси)фенил)ацетата (**386a**) (43 мг, выход 19%) в виде прозрачного геля; МС (ИЭР+): 564,3 (M+1).

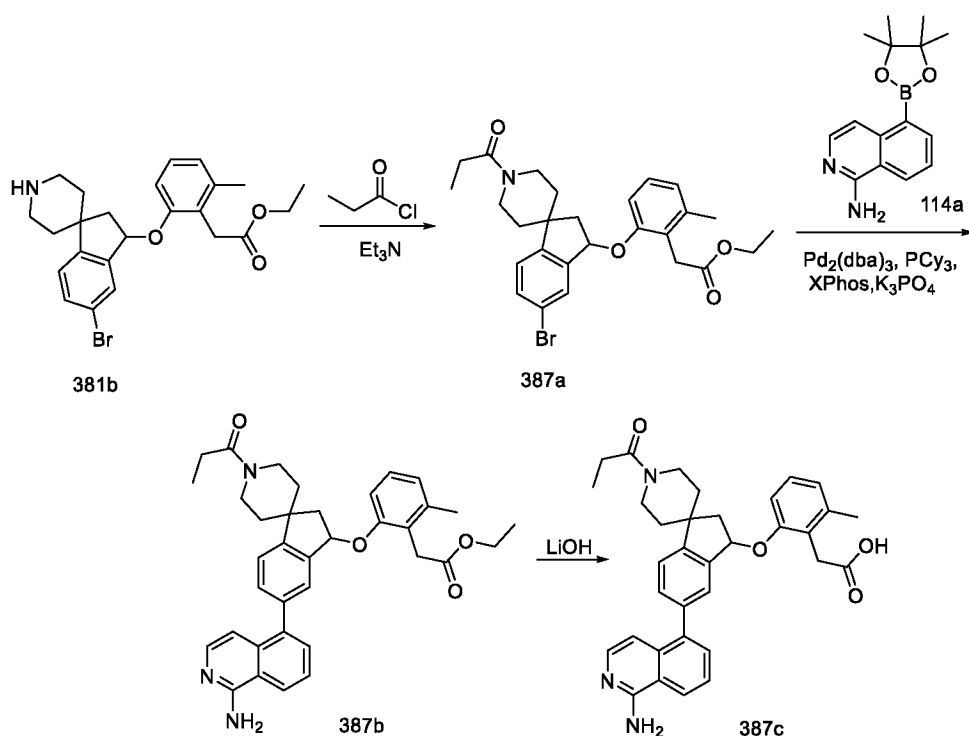
Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**386b**)

5 Соединение **386b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**386a**) (40 мг, 0,071 ммоль) в MeOH (0,5 мл) и ТГФ (0,5 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 213 мкл, 0,213 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной

10 кислоты (**386b**) (19 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,17 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 12,06 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D $_2$ O обменивающийся), 8,89 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,55

15 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,38 – 7,15 (м, 4H), 7,00 – 6,87 (м, 1H), 6,01 – 5,91 (м, 1H), 4,58 – 4,36 (м, 1H), 3,98 – 3,77 (м, 1H), 3,47 (д, $J = 3,3$ Гц, 2H), 3,20 – 3,03 (м, 1H), 2,89 – 2,57 (м, 2H), 2,44 – 2,29 (м, 2H), 2,20 – 2,04 (м, 1H), 2,00 – 1,46 (м, 4H), 1,03 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 536,2 (M+1); (ИЭР-): 534,2 (M-1).

Схема-387



20

Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**387c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**387a**)

Соединение **387a** получали в соответствии с описанной процедурой на стадии-1 схемы-385, из

5 этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**381b**) (0,57 г, 1,243 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя триэтиламин (0,381 мл, 2,74 ммоль) и пропионилхлорид (0,141 мл, 1,617 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, с получением этил-2-(2-((5-бром-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**387a**) (0,45 г, 10 выход 70%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 514,2 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**387b**)

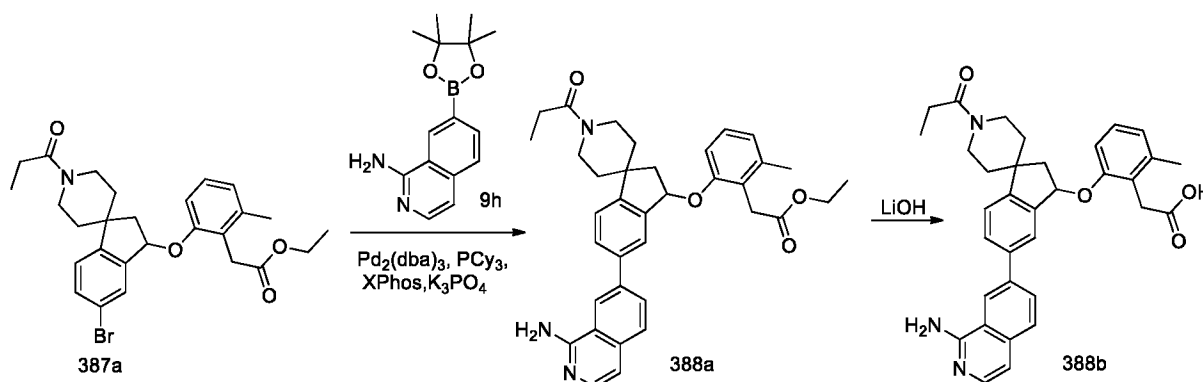
Соединение **387b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**387a**) (220 мг, 0,428 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), 15 используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (231 мг, 0,855 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 285 мкл, 0,855 ммоль), PCu_3 (48 мг, 0,171 ммоль), XPhos (20 мг, 0,043 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (78 мг, 0,086 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, этил-2-(2-20 ((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетат (**387b**) (55 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 578,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**387c**)

25 Соединение **387c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**387b**) (45 мг, 0,078 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 389 мкл, 0,389 ммоль) с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**387c**) (23 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,07 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,59 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,94 – 7,78 (м, 2H), 7,61 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,57 - 7,48 (м, 1H), 7,46 – 7,37 (м, 2H), 7,20 – 7,08 (м, 2H), 30 6,97 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,81 (дд, *J* = 6,3, 2,2 Гц, 1H), 5,97 - 5,87 (м, 1H), 4,54 – 4,37 (м, 1H), 35

3,89 (т, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,29 – 3,06 (м, 1H), 2,90 – 2,59 (м, 2H), 2,44 – 2,29 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,18 – 2,04 (м, 1H), 2,02 – 1,42 (м, 4H), 1,03 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 550,3 (M+1); (ИЭР-): 548,3 (M-1).

Схема-388



5

Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**388b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**388a**)

10 Соединение **388a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5-бром-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**387a**) (220 мг, 0,428 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (231 мг, 0,855 ммоль), К₃РO₄ (3 М водный раствор, 285 мкл, 0,855 ммоль), РСy₃ (48,0 мг, 0,171 ммоль), XPhos (20,39 мг, 0,043 ммоль), Pd₂(dba)₃ (78 мг, 0,086 ммоль) и нагревая при 100 °С

15 в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-F с последующей очисткой методом-BV, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**388a**) (50 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 578,3 (M+1).

20 Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**388b**)

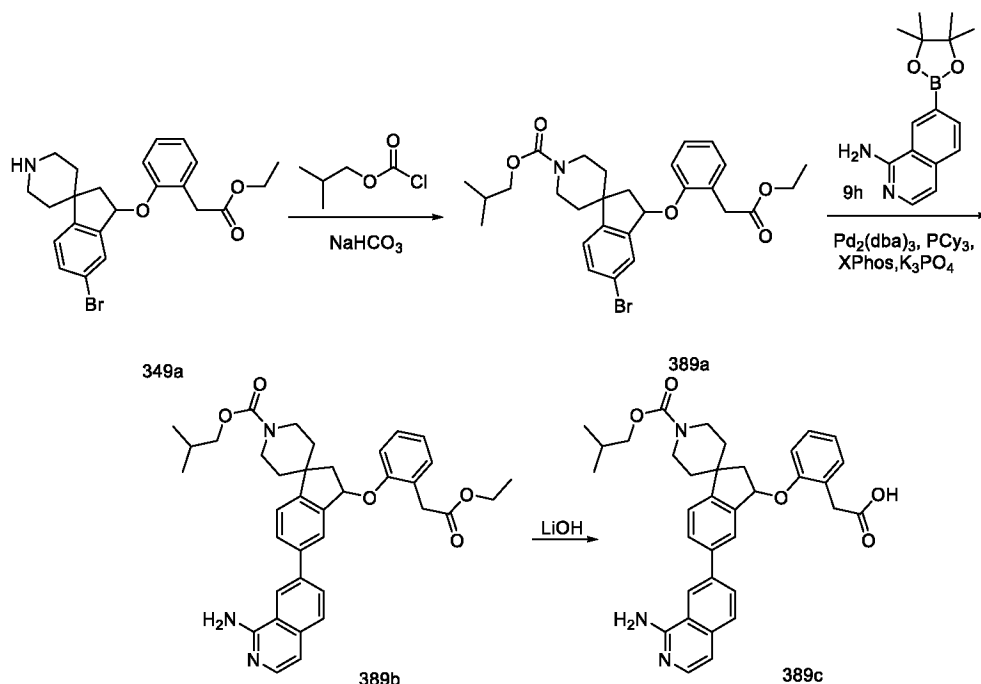
Соединение **388b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**388a**) (40 мг, 0,069 ммоль) в МеОН (1 мл) и

25 ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 346 мкл, 0,346 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропионил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**388b**) (25 мг, выход 66%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*₆) δ 13,22 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O

обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,89 (с, 1H), 8,31 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 – 7,12 (м, 3H), 6,83 (дд, *J* = 6,8, 1,9 Гц, 1H), 5,93 (дд, *J* = 6,8, 4,0 Гц, 1H), 4,46 (т, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,88 (т, *J* = 16,0 Гц, 1H), 3,61 – 3,41 (м, 2H), 3,28 – 3,02 (м, 1H), 2,88 – 2,57 (м, 2H), 2,44 – 2,29 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,18 – 2,02 (м, 1H), 2,01 – 1,40 (м, 4H), 1,03 (т, *J* = 7,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 550,3 (M+1); (ИЭР-): 548,3 (M-1).

Схема-389



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**389c**)

10

Стадия-1: Получение изобутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**389a**)

Соединение **389a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата, ТФУ (**349a**) (0,56 г, 1,003 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя гидрокарбонат натрия (2,507 мл, 5,01 ммоль) и изобутилкарбонхлоридат (0,205 г, 1,504 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, изобутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**389a**) (0,49 г, выход 90%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,1 (M+Na).

20

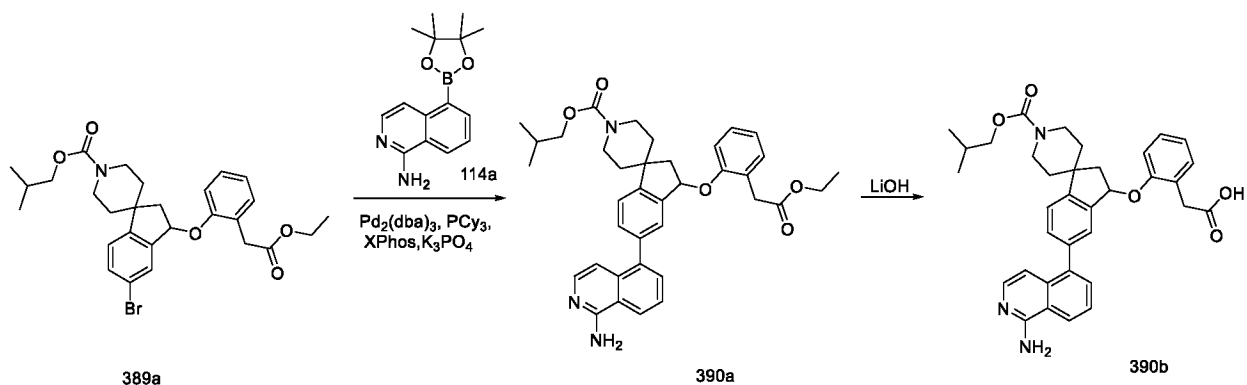
Стадия-2: Получение изобутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**389b**)

Соединение **389b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из изобутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**389a**) (220 мг, 0,404 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (218 мг, 0,808 ммоль), K_3PO_4 (3 М водный раствор, 269 мкл, 0,808 ммоль), PCu_3 (45,3 мг, 0,162 ммоль), XPhos (19,26 мг, 0,040 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (74,0 мг, 0,081 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-F с последующей очисткой методом-BV, изобутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**389b**) (65 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**389c**)

Соединение **389c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из изобутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**389b**) (60 мг, 0,099 ммоль) в MeOH (0,6 мл) и ТГФ (0,6 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 296 мкл, 0,296 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**389c**) (15 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,07 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,04 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,88 (с, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,36 – 7,17 (м, 4H), 6,98 – 6,85 (м, 1H), 6,01 – 5,86 (м, 1H), 4,04 (т, $J = 12,0$ Гц, 2H), 3,82 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,47 (д, $J = 3,2$ Гц, 2H), 3,19 – 2,82 (м, 2H), 2,82 – 2,66 (м, 1H), 2,09 (дд, $J = 13,6, 4,2$ Гц, 1H), 1,99 – 1,72 (м, 3H), 1,70 – 1,45 (м, 2H), 0,92 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1).

Схема-390



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**390b**)

Стадия-1: Получение изобутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**390a**)

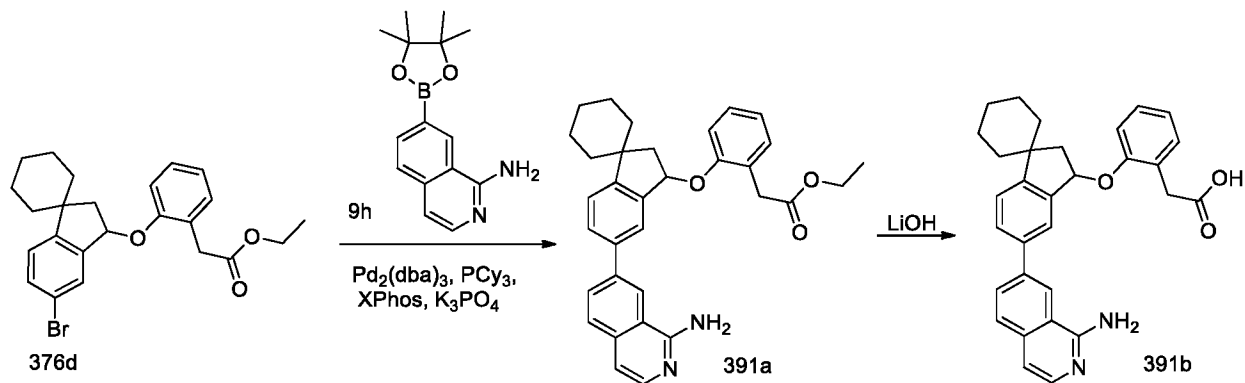
Соединение **390a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из изобутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**389a**) (220 мг, 0,404 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (218 мг, 0,808 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 269 мкл, 0,808 ммоль), PCy_3 (45,3 мг, 0,162 ммоль), XPhos (19,26 мг, 0,04 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (74 мг, 0,081 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-F с последующей очисткой методом-BV, изобутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**390a**) (140 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**390b**)

Соединение **390b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из изобутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)феноксид)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**390a**) (120 мг, 0,197 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 987 мкл, 0,987 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**390b**) (54 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,97 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,97 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,57 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,94 – 7,77 (м, 2H), 7,60 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 2H), 7,34 – 7,22 (м, 2H), 7,19 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,00 – 6,86 (м, 2H), 5,94 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,19 – 3,93 (м, 2H), 3,82 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,21 – 2,88 (м, 2H), 2,81 (дд, $J = 13,6, 6,8$

Гц, 1H), 2,10 (дд, $J = 13,6, 4,5$ Гц, 1H), 2,01 – 1,75 (м, 3H), 1,72 – 1,53 (м, 2H), 0,92 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,2 (M-1).

Схема-391



5 Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**391b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**391a**)

Соединение **391a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-

10 112, из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**376d**) (120 мг, 0,271 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (146 мг, 0,541 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 180 мкл, 0,541 ммоль), PCy_3 (30,4 мг, 0,108 ммоль), XPhos (25,8 мг, 0,054 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (49,6 мг, 0,054 ммоль) и нагревая при 100 °С в

15 течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**391a**) (62 мг, выход 45%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 507,3 (M+1); (ИЭР-): 505,2 (M-1).

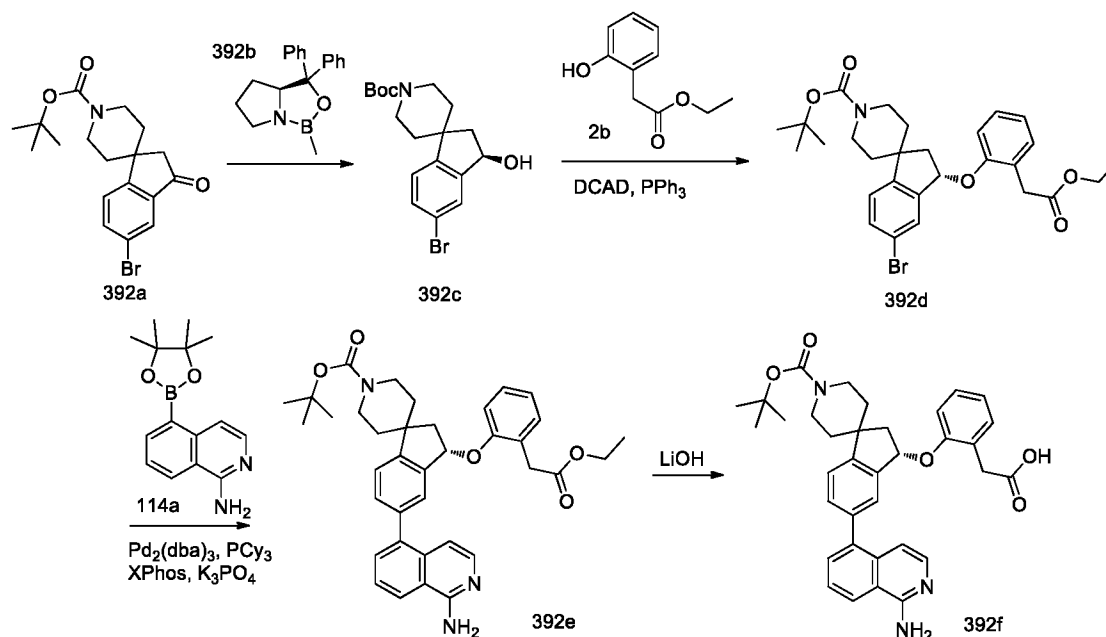
Стадия-2: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**391b**)

Соединение **391b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)ацетата (**391a**) (62 мг, 0,122 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (19,44 мг, 0,812 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя

25 метод-M, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**391b**) (28 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,76 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,90 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J = 8,0, 1,8$ Гц, 1H), 7,86 – 7,81 (м, 1H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H),

7,51 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,33 – 7,17 (м, 4H), 6,98 – 6,86 (м, 1H), 5,96 – 5,80 (м, 1H), 3,48 (д, $J = 3,0$ Гц, 2H), 2,68 (дд, $J = 13,7, 7,1$ Гц, 1H), 1,96 (дд, $J = 13,7, 4,5$ Гц, 1H), 1,78 – 1,49 (м, 8H), 1,42 – 1,22 (м, 2H); МС (ИЭР+): 479,2 (M+1); (ИЭР-): 477,3 (M-1).

Схема-392



5

Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(*tert*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**392f**)

Стадия-1: Получение *tert*-бутил-(R)-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392c**)

10 Соединение **392c** получали в соответствии с процедурой, описанной Nakamura, Yuji; Jojima, Takaaki; Suzuki, Chie; Miyazaki, Shojiro; и Nishi, Takahide в Synlett (2009), (15), 2521-2523, следующим образом. К раствору (S)-2-метил-CBS-оксазаборолидина (**392b**) (0,146 г, 0,526 ммоль; номер CAS: 112022-81-8) в безводном ТГФ (10 мл) при КТ добавляли *tert*-бутил-5-бром-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (**392a**) (2 г, 5,26 ммоль; номер CAS 1160247-30-2) в ТГФ (2 мл) с последующим добавлением ВН₃. ТГФ (1,0 М раствор в ТГФ; 3,16 мл, 3,16 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при КТ.

15 Реакционную смесь гасили холодным MeOH и водой (10 мл, 1:4, об./об.) и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя

20 метод-J, с получением *tert*-бутил-(R)-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392c**) (1,2 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,46 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,46 – 5,33 (м, 1H), 5,17 – 5,04 (м, 1H), 4,07 – 3,86 (м, 2H), 3,06 – 2,80 (м, 2H),

1,93 – 1,78 (м, 1H), 1,77 – 1,65 (м, 1H), 1,60 – 1,46 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,41 – 1,29 (м, 2H); $[\alpha]_D = -12,8$ [MeOH, 0,25].

Стадия-2: Получение (S)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392d**)

5

Соединение **392d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из *трет*-бутил-(R)-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392c**)

10 (1,18 г, 3,09 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя PPh₃ (0,891 г, 3,40 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,612 г, 3,40 ммоль) и раствор DCAD (1,247 г, 3,40 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-V, (S)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392d**) (758 мг, выход 45%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,2 и 568,2 (M+Na); (ИЭР-) 542,1 и 544,1 (M-1); $[\alpha]_D = +53,585$ [MeOH, 0,265].

15 Стадия-3: Получение (S)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392e**)

Соединение **392e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (S)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392d**) (100 мг, 0,184 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (99 мг, 0,367 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 122 мкл, 0,367 ммоль), PCu₃ (20,60 мг, 0,073 ммоль), XPhos (17,51 мг, 0,037 ммоль), Pd₂(dba)₃ (33,6 мг, 0,037 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (S)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392e**) (76 мг, выход 68%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1); (ИЭР-) 606,3 (M-1).

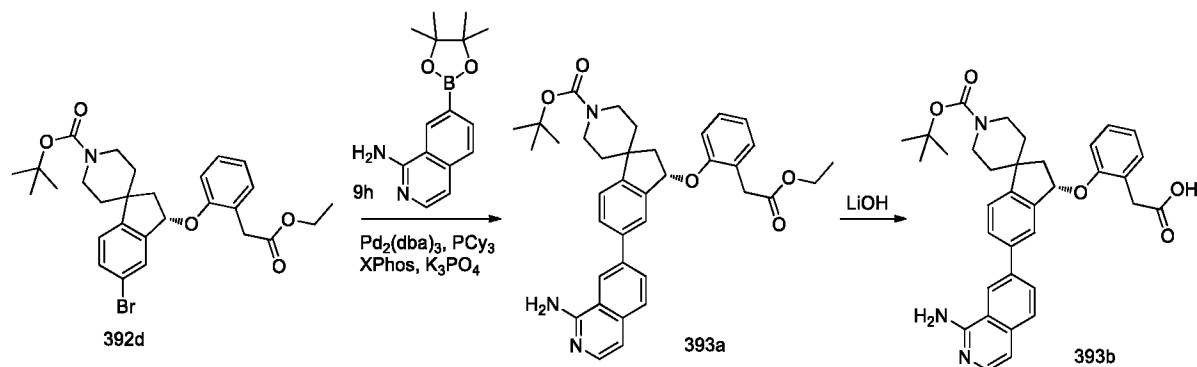
25 Стадия-4: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**392f**)

Соединение **392f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392e**) (76 мг, 0,125 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (13,19 мг, 0,551 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**392f**) (49 мг, выход 46%) в виде белого твердого

35

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,32 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D $_2$ O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,94 – 7,87 (м, 1H), 7,83 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,48 – 7,38 (м, 2H), 7,33 – 7,24 (м, 2H), 7,22 – 7,14 (м, 1H), 7,00 – 6,87 (м, 2H), 5,98 – 5,88 (м, 1H), 4,11 – 3,87 (м, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,12 – 2,72 (м, 3H), 2,14 – 2,01 (м, 1H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,83 – 1,72 (м, 1H), 1,71 – 1,62 (м, 1H), 1,62 – 1,53 (м, 1H), 1,43 (с, 9H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,3 (M-1); $[\alpha]_D = +21,176$ [MeOH, 0,255].

Схема-393



10 Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (393b)

Стадия-1: Получение (S)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (393a)

Соединение 393a получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-

15 112, из (S)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (392d) (100 мг, 0,184 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (9h) (99 мг, 0,367 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 122 мкл, 0,367 ммоль), PCy₃ (21 мг, 0,073 ммоль), XPhos (9 мг, 0,018 ммоль), Pd₂(dba)₃ (34 мг, 0,037 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-У, (S)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (393a) (66 мг, выход 59%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 608,4 (M+1); (ИЭР-): 606,3 (M-1).

25 Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (393b)

Соединение 393b получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (393a) (66 мг, 0,109 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (13,19 мг, 0,551 ммоль) в воде (1 мл), с получением после

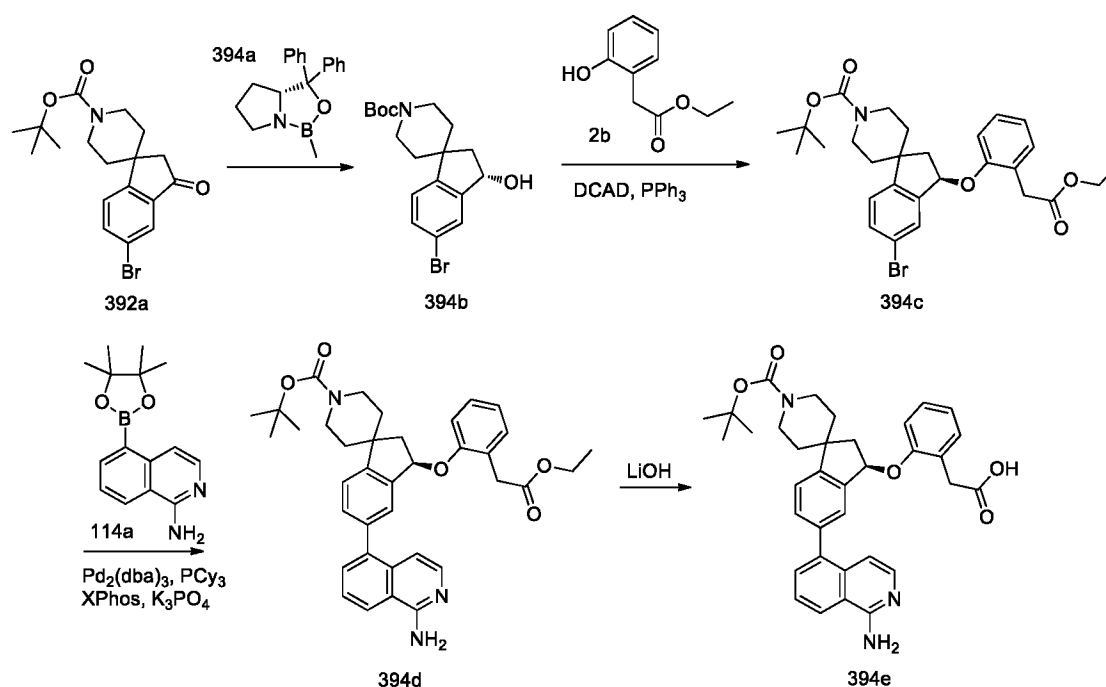
обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-

ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**393b**) (33 мг, выход 31%) в виде белого твердого

5 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,29 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,90 (с, 1H), 8,32 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 2H), 7,74 - 7,66 (м, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 – 7,17 (м, 4H), 6,99 – 6,88 (м, 1H), 6,00 – 5,88 (м, 1H), 4,10 – 3,88 (м, 2H), 3,48 (д, *J* = 3,1 Гц, 2H), 3,11 – 2,81 (м, 2H), 2,81 – 2,70 (м, 1H), 2,07 (дд, *J* = 13,7, 4,2 Гц, 1H), 1,95 – 1,71 (м, 2H), 1,68 – 1,50 (м, 2H), 1,44 (с, 9H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,3 (M-1);

10 [α]_D = +80,0 [MeOH, 0,255].

Схема-394



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**394e**)

15 Стадия-1: Получение (*S*)-*трет*-бутил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394b**)

Соединение **394b** получали в соответствии с процедурой, описанной Nakamura, Yuji; Jojima, Takaaki; Suzuki, Chie; Miyazaki, Shojiro; и Nishi, Takahide в Synlett (2009), (15), 2521-2523, как описано в схеме-1 схемы-392, из *трет*-бутил-5-бром-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-

20 1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392a**) (2 г, 5,26 ммоль) в ТГФ (2 мл), используя (R)-2-метил-CBS-оксазаборолонин (**394a**) (1,458 г, 5,26 ммоль; номер CAS: 112022-83-0) в безводном ТГФ (20 мл) и ВН₃.ТГФ (1,0 М раствор в ТГФ; 3,16 мл, 3,16 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-*J*, (*S*)-*трет*-бутил-5-бром-3-

гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394b**) (1,3 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,50 – 7,36 (м, 2H), 7,21 (дд, *J* = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 5,48 – 5,32 (м, 1H), 5,14 – 5,00 (м, 1H), 4,05 – 3,80 (м, 2H), 3,05 – 2,72 (м, 2H), 1,91 – 1,76 (м, 1H), 1,75 – 1,64 (м, 1H), 1,55 – 1,31 (м, 13H); [α]_D = +13,091 [MeOH, 0,275].

Стадия-2: Получение (*R*)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394c**)

Соединение **394c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (*S*)-*трет*-бутил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394b**) (1,1 г, 2,88 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя PPh₃ (0,830 г, 3,17 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,570 г, 3,17 ммоль) и раствор DCAD (1,162 г, 3,17 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-V, (*R*)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394c**) (601 мг, 1,104 ммоль, выход 38,4%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 566,2 и 568,1 (M+Na); (ИЭР-): 542,1 и 544,1 (M-1); [α]_D = -62,857 [MeOH, 0,245].

Стадия-3: Получение (*R*)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394d**)

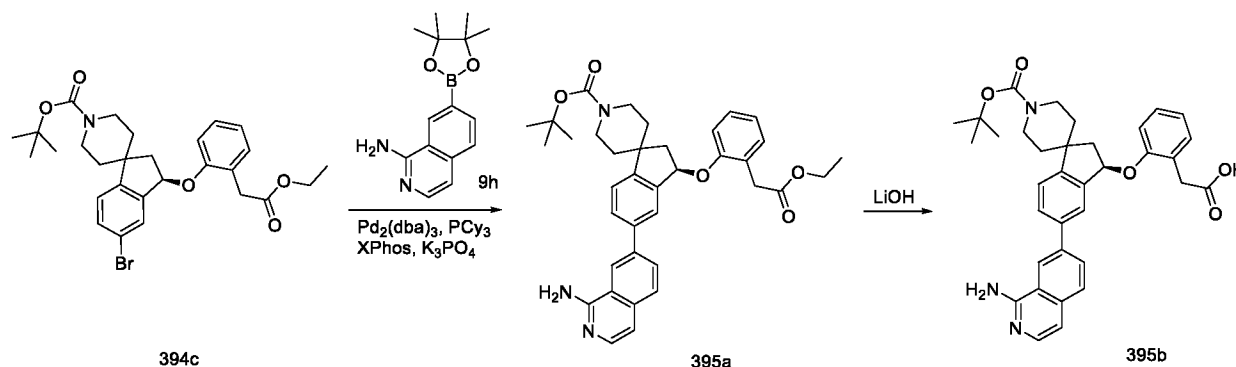
Соединение **394d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (*R*)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394c**) (100 мг, 0,184 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (99 мг, 0,367 ммоль), K₃PO₄ (3 М водный раствор, 122 мкл, 0,367 ммоль), РСu₃ (21 мг, 0,073 ммоль), XPhos (18 мг, 0,037 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (34 мг, 0,037 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (*R*)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394d**) (80 мг, выход 72%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1); (ИЭР-): 606,3 (M-1).

Стадия-4: Получение (*R*)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**394e**)

Соединение **394e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (*R*)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394d**) (80 мг, 0,132 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (13,19 мг, 0,551 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (*R*)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-

1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**394e**) (51 мг, выход 48%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,29 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,04 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,60 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,91 (дл, *J* = 7,3, 1,2 Гц, 1H), 7,87 – 7,79 (м, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,57 - 7,50 (м, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 2H), 7,31 – 7,24 (м, 2H), 7,22 – 7,15 (м, 1H), 6,96 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,94 – 6,86 (м, 1H), 6,06 – 5,83 (м, 1H), 4,11 – 3,87 (м, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,12 – 2,72 (м, 3H), 2,15 – 2,02 (м, 1H), 1,98 – 1,86 (м, 1H), 1,85 – 1,72 (м, 1H), 1,72 – 1,63 (м, 1H), 1,63 – 1,52 (м, 1H), 1,43 (с, 9H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,3 (M-1); [α]_D = -28,462 [MeOH, 0,26].

10 Схема-395



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**395b**)

15 Стадия-1: Получение (R)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**395a**)

Соединение **395a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (R)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394c**) (100 мг, 0,184 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (99 мг, 0,367 ммоль), K₃PO₄ (3 М водный раствор, 122 мкл, 0,367 ммоль), PCy₃ (21 мг, 0,073 ммоль), XPhos (18 мг, 0,037 ммоль), Pd₂(dba)₃ (34 мг, 0,037 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U,

25 (R)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**395a**) (63 мг, выход 56%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 608,3 (M+1); (ИЭР-): 606,3 (M-1).

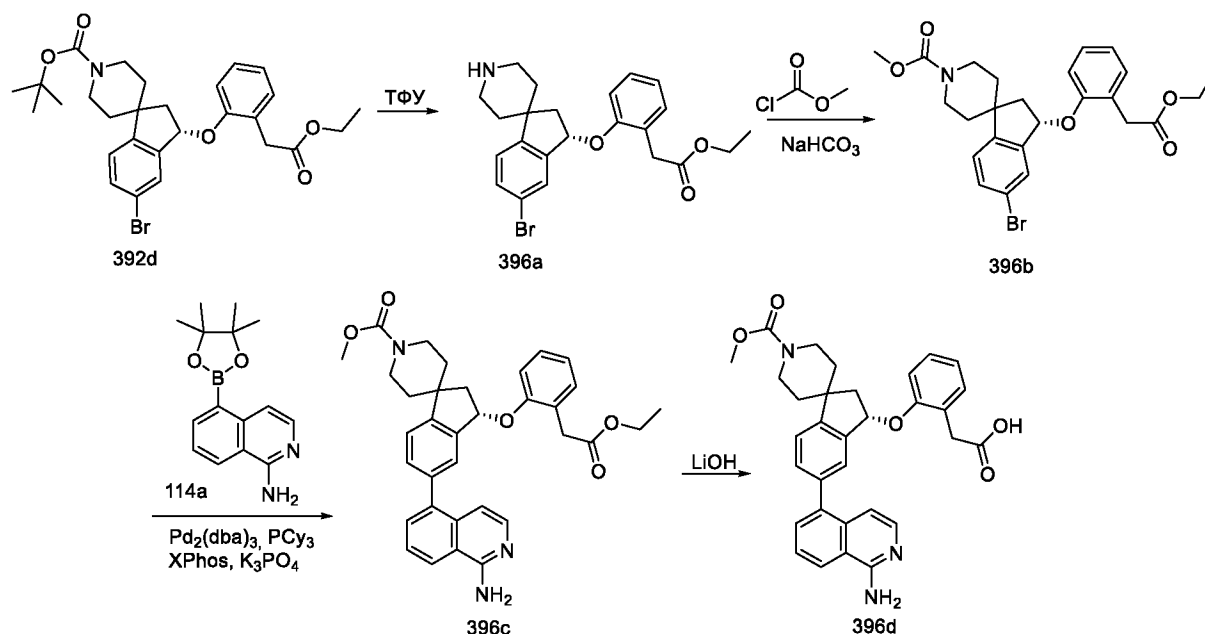
Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**395b**)

Соединение **395b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-*трет*-бутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-

дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**395a**) (63 мг, 0,104 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (13 мг, 0,551 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-

5 ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**395b**) (27 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,27 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,13 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,89 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,31 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,94 – 7,83 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,36 – 7,16 (м, 4H), 6,97 – 6,86 (м, 1H), 5,98 – 5,89 (м, 1H), 4,11 – 3,88 (м, 2H), 3,47 (д, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,12 – 2,81 (м, 2H), 2,80 – 2,67 (м, 1H), 2,11 – 2,01 (м, 1H), 1,94 – 1,72 (м, 2H), 1,66 – 1,49 (м, 2H), 1,43 (с, 9H); МС (ИЭР+): 580,3 (M+1); (ИЭР-): 578,4 (M-1); [α]_D = -98,462 [MeOH, 0,26].

Схема-396



15

Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**396d**)

Стадия-1: Получение (S)-этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**396a**)

20 Соединение **396a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из (S)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392d**) (500 мг, 0,918 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (707 мкл, 9,18 ммоль), с получением после обработки (S)-этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**396a**) (400 мг, 0,900

ммоль) и использовали в таком виде без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 444,1 и 446,1 (M+1); (ИЭР-): 442,2 и 444,2 (M-1).

Стадия-2: Получение (S)-метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**396b**)

5 Соединение **396b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из (S)-этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата, ТФУ (**396a**) (400 мг, 0,716 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя гидрокарбонат натрия (1791 мкл, 3,58 ммоль) и метилкарбонхлоридат (83 мкл, 1,075 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (S)-метил-5-бром-3-
10 (2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**396b**) (350 мг, выход 97%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 524,2 и 526,1 (M+Na).

Стадия-3: Получение (S)-метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**396c**)

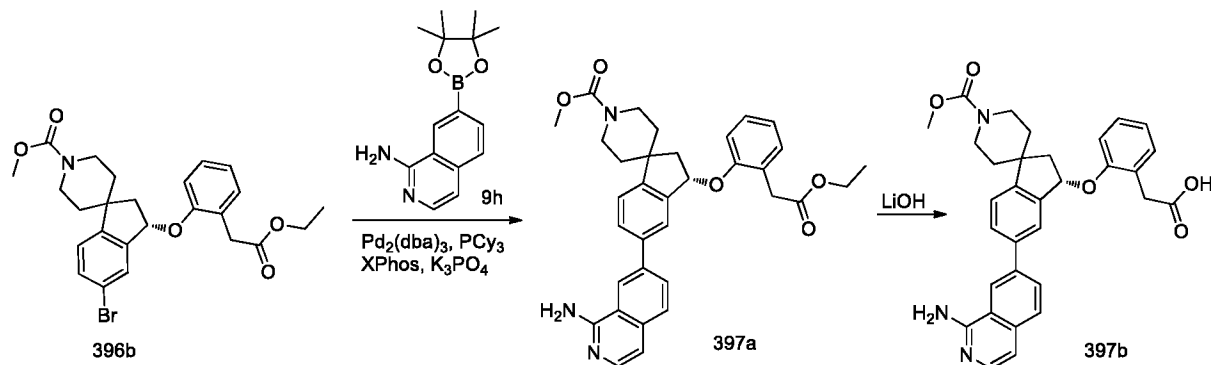
15 Соединение **396c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (S)-метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**396b**) (100 мг, 0,199 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (108 мг, 0,398 ммоль), K_3PO_4 (3M водный раствор, 133 мкл, 0,398 ммоль), PCu_3 (22 мг, 0,08
20 ммоль), XPhos (19 мг, 0,04 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (37 мг, 0,04 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (S)-метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**396c**) (60 мг, выход 53%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1).

25 Стадия-4: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**396d**)

Соединение **396d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**396c**) (60 мг, 0,106 ммоль) в ТГФ (3
30 мл), используя гидроксид лития (14,30 мг, 0,597 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**396d**) (35 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,27 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,14
35 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 - 7,88 (м, 1H), 7,88 - 7,78 (м, 1H),

7,61 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,45 – 7,38 (м, 2H), 7,32 – 7,24 (м, 2H), 7,22 – 7,14 (м, 1H), 7,00 – 6,93 (м, 1H), 6,93 – 6,85 (м, 1H), 5,94 (дд, $J = 6,8, 4,5$ Гц, 1H), 4,14 – 3,92 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,44 (д, $J = 1,4$ Гц, 2H), 3,18 – 2,88 (м, 2H), 2,80 (дд, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 1H), 2,10 (дд, $J = 13,7, 4,5$ Гц, 1H), 2,00 – 1,74 (м, 2H), 1,74 – 1,49 (м, 2H); МС (ИЭР+) 538,2 (M+1); (ИЭР-) 536,3 (M-1); $[\alpha]_D = +50,4$ [MeOH, 0,25].

Схема-397



Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**397b**)

10 Стадия-1: Получение (S)-метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**397a**)

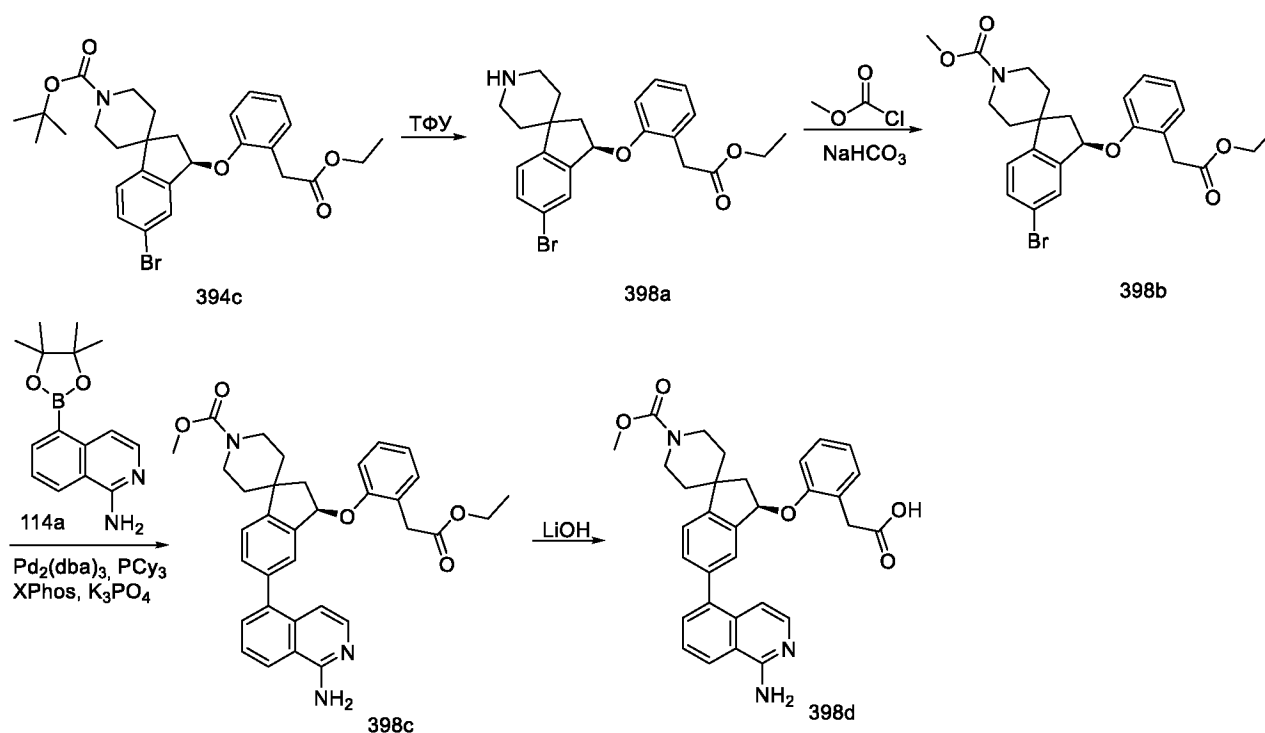
Соединение **397a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (S)-метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**396b**) (100 мг, 0,2 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (108 мг, 0,398 ммоль), K₃PO₄ (3 М водный раствор, 133 мкл, 0,398 ммоль), PCy₃ (22 мг, 0,08 ммоль), XPhos (10 мг, 0,02 ммоль), Pd₂(dba)₃ (36,5 мг, 0,04 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (S)-метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**397a**) (63 мг, выход 56%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1); (ИЭР-): 564,2 (M-1).

Стадия-2: Получение (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**397b**)

25 Соединение **397b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (S)-метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**397a**) (63 мг, 0,111 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (14,30 мг, 0,597 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (S)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной

кислоты (**397b**) (38 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,23 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 12,08 (с, 1H, D $_2$ O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D $_2$ O обменивающийся), 8,89 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,94 – 7,84 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,36 – 7,19 (м, 4H), 6,98 – 6,88 (м, 1H), 5,95 (дд, $J = 6,8, 4,1$ Гц, 1H), 4,12 – 3,93 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,47 (д, $J = 3,5$ Гц, 2H), 3,15 – 2,82 (м, 2H), 2,74 (дд, $J = 13,8, 6,8$ Гц, 1H), 2,08 (дд, $J = 13,7, 4,2$ Гц, 1H), 1,98 – 1,74 (м, 2H), 1,71 – 1,47 (м, 2H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1); $[\alpha]_D = +89,6$ [MeOH, 0,25].

Схема-398



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**398d**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**398a**)

Соединение **398a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из (R)-*трет*-бутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**394c**) (450 мг, 0,826 ммоль) в ДХМ (5 мл), используя ТФУ (637 мкл, 8,26 ммоль) и перемешивая при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**398a**) (360 мг, выход 98%) в виде прозрачного масла, которое использовали в таком виде без дополнительной очистки; МС (ИЭР+): 444,1 и 446,1 (M+1); (ИЭР-): 442,2 и 444,1 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидро Spiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**398b**)

Соединение **398b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидро Spiro[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата, ТФУ (**398a**) (400 мг, 0,716 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя гидрокарбонат натрия (1791 мкл, 3,58 ммоль) и метилкарбонхлоридат (83 мкл, 1,075 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (R)-метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидро Spiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**398b**) (230 мг, выход 64%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 524,2 и 526,1 (M+Na).

Стадия-3: Получение (R)-метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидро Spiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**398c**)

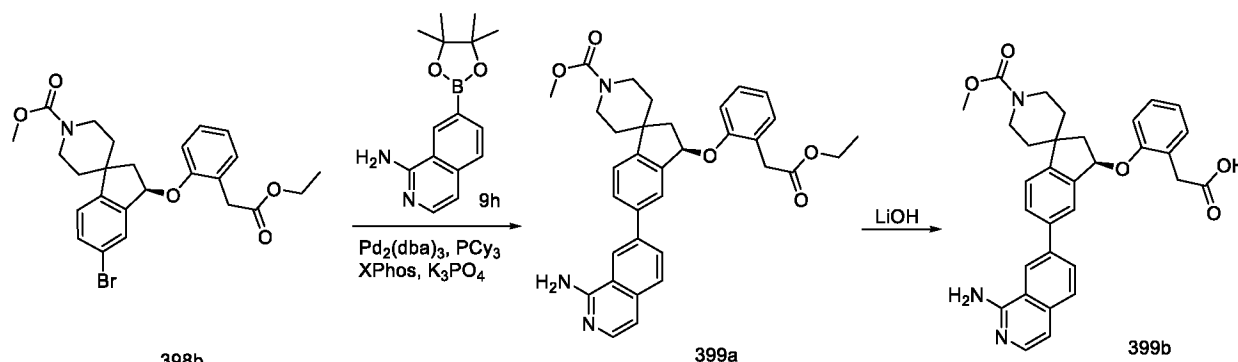
Соединение **398c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (R)-метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидро Spiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**398b**) (100 мг, 0,199 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (108 мг, 0,398 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 133 мкл, 0,398 ммоль), PCu_3 (22,33 мг, 0,080 ммоль), XPhos (18,98 мг, 0,040 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (36,5 мг, 0,040 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (R)-метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидро Spiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**398c**) (65 мг, выход 58%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1); $[\alpha]_D = -38,82$ [MeOH, 0,17].

Стадия-4: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидро Spiro[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**398d**)

Соединение **398d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидро Spiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**398c**) (65 мг, 0,115 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (14,30 мг, 0,597 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидро Spiro[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**398d**) (44 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,29 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,96 - 7,88 (м, 1H), 7,88 - 7,77 (м, 1H), 7,61 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,48 - 7,37 (м, 2H), 7,32 - 7,23 (м, 2H), 7,22 - 7,15 (м, 1H), 6,96 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,93 - 6,87 (м, 1H), 6,00 - 5,89 (м, 1H), 4,20 - 3,93 (м,

2H), 3,63 (с, 3H), 3,44 (д, $J = 1,4$ Гц, 2H), 3,19 – 2,87 (м, 2H), 2,80 (дд, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 1H), 2,10 (дд, $J = 13,7, 4,5$ Гц, 1H), 2,00 – 1,73 (м, 2H), 1,73 – 1,53 (м, 2H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,3 (M-1); $[\alpha]_D = -34,62$ [MeOH, 0,26].

Схема-399



5

Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**399b**)

Стадия-1: Получение (R)-метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**399a**)

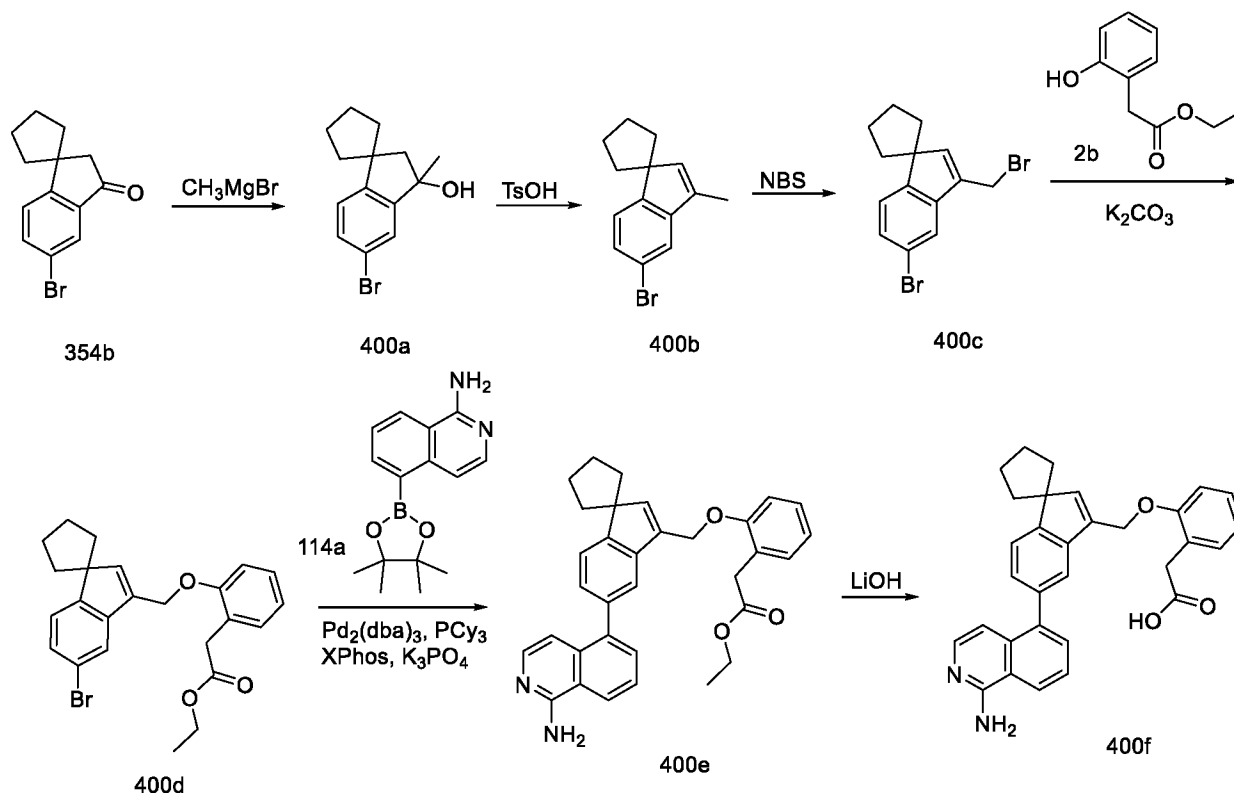
10 Соединение **399a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (R)-метил 5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**398b**) (100 мг, 0,199 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (108 мг, 0,398 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 133 мкл, 0,398 ммоль), PCy₃ (22,33 мг, 0,080 ммоль), XPhos (18,98 мг, 0,040 ммоль), Pd₂(dba)₃ (36,5 мг, 0,04 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 10 ч с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (R)-метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**399a**) (63 мг, выход 56%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 566,3 (M+1); $[\alpha]_D = -93,6$ [MeOH, 0,25].

20 Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**399b**)

Соединение **399b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**399a**) (63 мг, 0,111 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (14,30 мг, 0,597 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**399b**) (33 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,28 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,08 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,13

(с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,89 (с, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,6, 1,6$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,95 – 7,83 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,37 – 7,16 (м, 4H), 7,02 – 6,85 (м, 1H), 6,04 – 5,80 (м, 1H), 4,12 – 3,93 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,47 (д, $J = 3,5$ Гц, 2H), 3,15 – 2,82 (м, 2H), 2,80 – 2,66 (м, 1H), 2,08 (дд, $J = 13,6, 4,3$ Гц, 1H), 1,95 – 1,71 (м, 2H),
 5 1,69 – 1,46 (м, 2H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1); $[\alpha]_D = -106,4$ [MeOH, 0,25].

Схема-400



Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (400f)

10 Стадия-1: Получение 5'-бром-3'-метил-2',3'-дигидроspiro[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ола (400a)

К раствору метилмагнийбромида (1М в ТГФ; 15,09 мл, 15,09 ммоль) добавляли 5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'(2H)-он (354b) (2 г, 7,54 ммоль) в ТГФ (10 мл) при КТ, а смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной
 15 водой и осторожно гасили NH₄Cl (насыщ.) (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-Ж, с получением 5'-бром-3'-метил-2',3'-дигидроspiro[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ола (400a) (1,8 г, выход 85%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,47 – 7,39 (м, 2H),
 20 7,19 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 2,14 – 1,98 (м, 2H), 1,89 – 1,77 (м, 4H), 1,77 – 1,65 (м, 4H), 1,47 (с, 3H).

Стадия-2: Получение 5'-бром-3'-метилспиро[циклопентан-1,1'-индена] (**400b**)

К раствору 5'-бром-3'-метил-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ола (**400a**) (1,8 г, 6,40 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TsOH (0,061 г, 0,320 ммоль) при КТ и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-*J*, с получением 5'-бром-3'-метилспиро[циклопентан-1,1'-индена] (**400b**) (1,35 г, выход 80%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,42 – 7,36 (м, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 6,32 – 6,25 (м, 1H), 2,04 (д, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,00 – 1,77 (м, 6H), 1,75 – 1,64 (м, 2H).

10 Стадия-3: Получение 5'-бром-3'-(бромметил)спиро[циклопентан-1,1'-индена] (**400c**)

Соединение **400c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-231, из 5'-бром-3'-метилспиро[циклопентан-1,1'-индена] (**400b**) (500 мг, 1,900 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), используя NBS (338 мг, 1,900 ммоль) и бензоилпероксид (46,0 мг, 0,190 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-*J*, 5'-бром-3'-(бромметил)спиро[циклопентан-1,1'-индена] (**400c**) (200 мг, выход 31%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,58 – 7,54 (м, 1H), 7,46 – 7,34 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 2,01 – 1,84 (м, 6H), 1,78 – 1,66 (м, 2H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)ацетата (**400d**)

20 Соединение **400d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-106, из 5'-бром-3'-(бромметил)спиро[циклопентан-1,1'-индена] (**400c**) (200 мг, 0,585 ммоль) в ДМФА (2 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (105 мг, 0,585 ммоль), K₂CO₃ (162 мг, 1,169 ммоль) и перемешивая при 60 °С в течение 1 ч с получением после обработки и очистки, используя метод-*J*, этил-2-(2-((5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)ацетат (**400d**) (90 мг, выход 35%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,52 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 1,1 Гц, 2H), 7,32 – 7,27 (м, 1H), 7,27 – 7,19 (м, 1H), 7,18 – 7,13 (м, 1H), 6,96 – 6,88 (м, 1H), 6,65 – 6,60 (м, 1H), 5,02 (д, *J* = 1,5 Гц, 2H), 3,99 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,07 – 1,81 (м, 6H), 1,81 – 1,68 (м, 2H), 1,05 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

30 Стадия-5: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)ацетата (**400e**)

Соединение **400e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)ацетата (**400d**) (90 мг, 0,204 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (110 мг, 0,408 ммоль), K₃PO₄ (3М водный

раствор, 136 мкл, 0,408 ммоль), PCy₃ (22,87 мг, 0,082 ммоль), XPhos (19,44 мг, 0,041 ммоль), Pd₂(dba)₃ (37,3 мг, 0,041 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)ацетата (**400e**) (61 мг, выход 59%)

5 в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 505,3 (М+1).

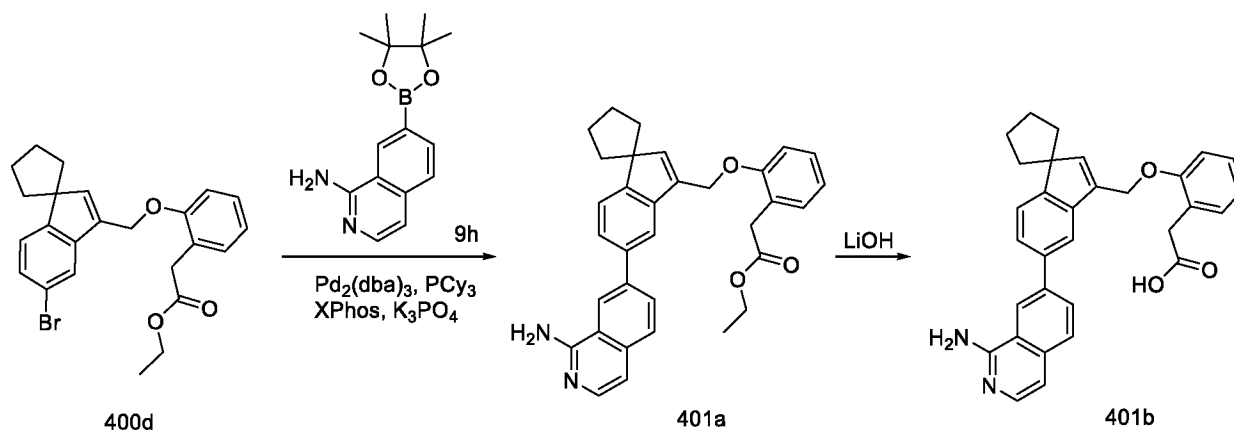
Стадия-6: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**400f**)

Соединение **400f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из

10 из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)ацетата (**400e**) (61 мг, 0,121 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (14,65 мг, 0,612 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**400f**) (38 мг, выход 39%) в виде белого

15 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,16 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,60 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,98 – 7,76 (м, 2H), 7,60 (т, *J* = 9,2 Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,31 – 6,98 (м, 5H), 6,96 – 6,83 (м, 1H), 6,78 – 6,65 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,14 – 1,89 (м, 6H), 1,87 – 1,72 (м, 2H); МС (ИЭР+): 477,2 (М+1); (ИЭР-): 475,3 (М-1).

Схема-401



20

Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**401b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)ацетата (**401a**)

25 Соединение **401a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((5'-бромспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)ацетата (**400d**) (110 мг, 0,249 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (135 мг, 0,498 ммоль), K₃PO₄ (3М

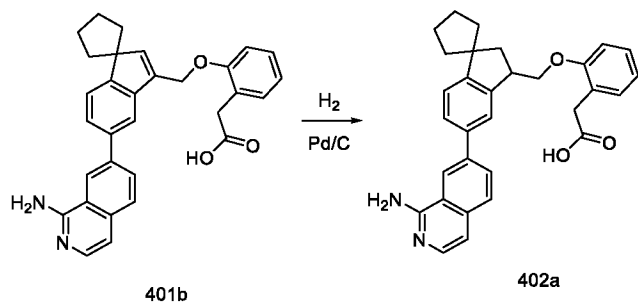
водный раствор, 166 мкл, 0,498 ммоль), PCy₃ (28,0 мг, 0,10 ммоль), XPhos (23,76 мг, 0,050 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45,6 мг, 0,050 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)ацетата (**401a**) (52 мг, выход 41%)
5 в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 505,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**401b**)

Соединение **400f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-

10 ил)метокси)фенил)ацетата (**401a**) (52 мг, 0,103 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (17,90 мг, 0,748 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**401b**) (28 мг, выход 24%) в виде белого
15 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,14 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,17 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,94 (с, 1H), 8,36 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,05 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J* = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,32 – 7,14 (м, 4H), 6,92 (тд, *J* = 7,3, 1,2 Гц, 1H), 6,73 – 6,68 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,07 – 1,91 (м, 6H), 1,86 – 1,73 (м, 2H); МС (ИЭР+): 477,2 (M+1); (ИЭР-): 475,2 (M-1).

20 Схема-402

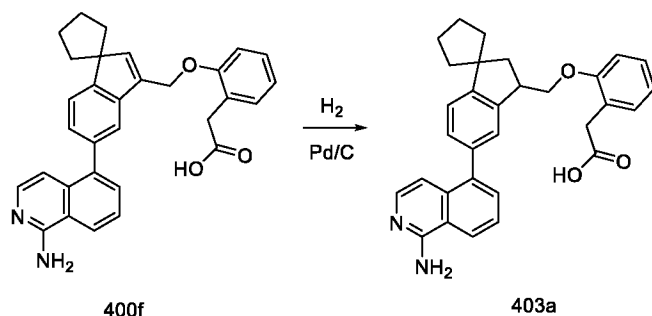


Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**402a**)

Соединение **402a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-
25 302, из 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**401b**) (22 мг, 0,046 ммоль) в MeOH (10 мл), используя Pd/C (10% масс. 9,83 мг) и перемешивая в течение 2 ч при КТ в атмосфере H₂, с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-
30 ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**402a**) (20 мг, выход 91%) в виде белого твердого

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,27 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 12,10 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 8,96 – 8,88 (м, 1Н), 8,31 (дд, J = 8,5, 1,6 Гц, 1Н), 8,02 (д, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,78 (дд, J = 8,0, 1,8 Гц, 1Н), 7,68 (д, J = 6,8 Гц, 1Н), 7,40 (д, J = 7,9 Гц, 1Н), 7,29 – 7,15 (м, 3Н), 7,10 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 6,89 (тд, J = 7,4, 1,1 Гц, 1Н), 4,57 – 4,45 (м, 1Н), 4,03 (т, J = 8,7 Гц, 1Н), 3,71 – 3,61 (м, 1Н), 3,54 (с, 2Н), 2,41 – 2,27 (м, 1Н), 2,09 – 1,96 (м, 1Н), 1,90 – 1,71 (м, 8Н); МС (ИЭР+): 479,3 (M+1); (ИЭР-): 477,3 (M-1).

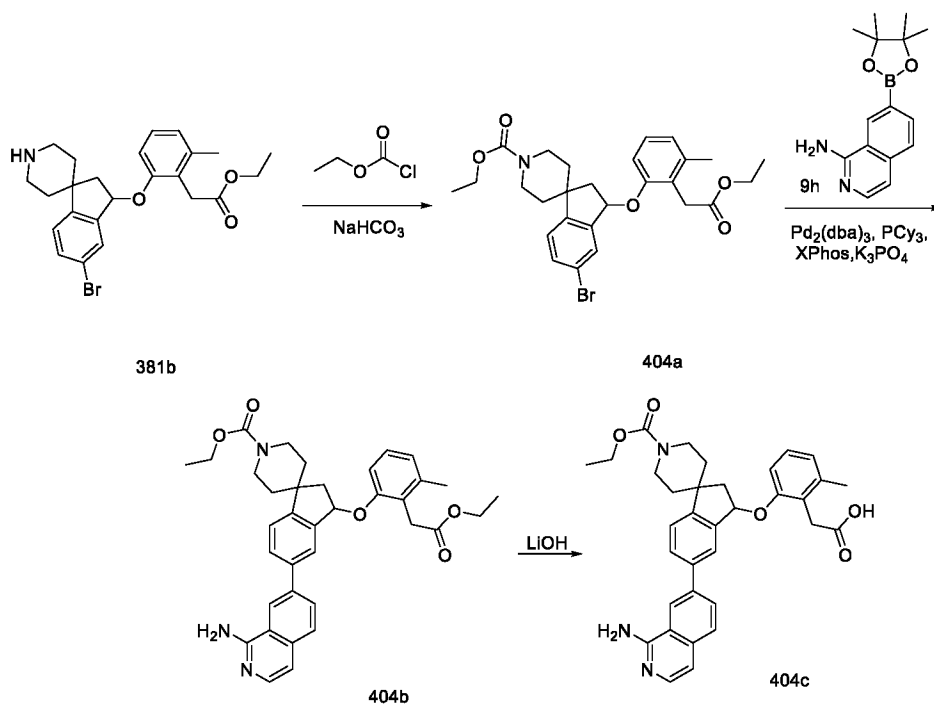
Схема-403



10 Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**403a**)

Соединение **403a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-302, из 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)спиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**400f**) (23 мг, 0,048 ммоль) в MeOH (10 мл), используя Pd/C (10% масс. 10,27 мг) и перемешивая в течение 2 ч при КТ в атмосфере H₂, с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**403a**) (5 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,11 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 12,04 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 9,04 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 8,57 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 7,93 - 7,86 (м, 1Н), 7,86 – 7,77 (м, 1Н), 7,56 (д, J = 7,2 Гц, 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,40 (д, J = 7,8 Гц, 1Н), 7,29 (дд, J = 7,8, 1,6 Гц, 1Н), 7,25 – 7,12 (м, 2Н), 7,07 – 6,95 (м, 2Н), 6,87 (тд, J = 7,4, 1,1 Гц, 1Н), 4,43 – 4,32 (м, 1Н), 4,12 – 3,99 (м, 1Н), 3,72 – 3,59 (м, 1Н), 3,44 (д, J = 3,4 Гц, 2Н), 2,39 – 2,29 (м, 1Н), 2,10 – 1,97 (м, 1Н), 1,92 – 1,57 (м, 8Н); МС (ИЭР+): 479,2 (M+1); (ИЭР-): 477,2 (M-1).

25 Схема-404



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**404c**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**404a**)

Соединение **404a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-370, из этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата, ТФУ (**381b**) (0,572 г, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя гидрокарбонат натрия (2,500 мл, 5,00 ммоль) и этил-карбонхлоридат (0,143 мл, 1,50 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**404a**) (0,32 г, выход 60%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 552,1 (М+Na).

Стадия-2: Получение этил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**404b**)

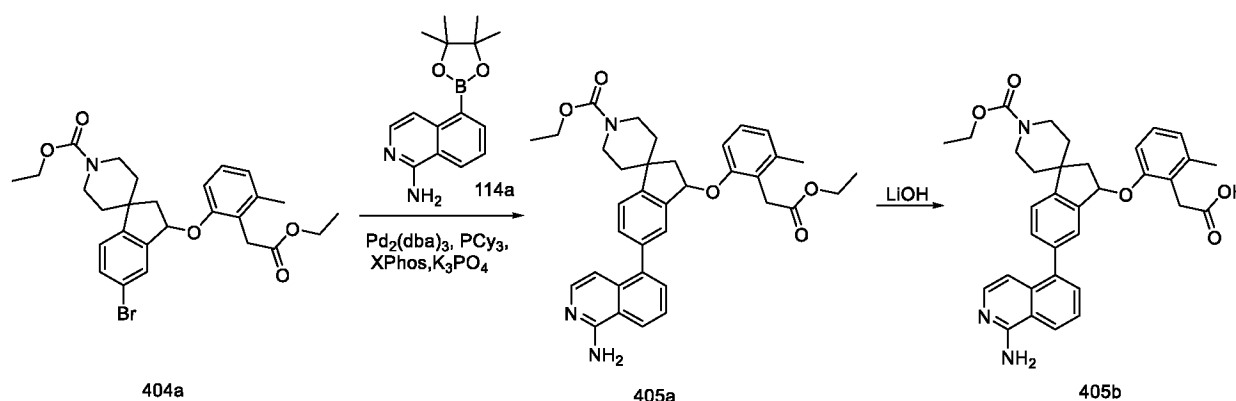
Соединение **404b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**404a**) (160 мг, 0,302 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (163 мг, 0,603 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 201 мкл, 0,603 ммоль), PCy₃ (33,8 мг, 0,121 ммоль), XPhos (14,38 мг, 0,03 ммоль), Pd₂(dba)₃ (55,2 мг, 0,06 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч с получением после обработки и очистки, используя метод-Ф с последующим использованием метода М, этил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-

метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**404b**) (42 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-

5 Соединение **404c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**404b**) (40 мг, 0,067 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 202 мкл, 0,202 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**404c**) (22 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,23 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,89 (с, 1H), 8,31 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,32 – 7,10 (м, 3H), 6,85 – 6,76 (м, 1H), 6,05 – 5,83 (м, 1H), 4,16 - 3,89 (м, 4H), 3,62 – 3,41 (м, 2H), 3,14 – 2,77 (м, 2H), 2,70 (дд, *J* = 13,8, 6,8 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,16 – 1,99 (м, 1H), 1,97 – 1,72 (м, 2H), 1,69 – 1,44 (м, 2H), 1,21 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 566,3 (M+1); (ИЭР-): 564,3 (M-1).

Схема-405



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**405b**)

Стадия-1: Получение этил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**405a**)

25 Соединение **405a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**404a**) (160 мг, 0,302 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (163

мг, 0,603 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 201 мкл, 0,603 ммоль), PCu_3 (33,8 мг, 0,121 ммоль), XPhos (14,38 мг, 0,030 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (55,2 мг, 0,06 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч с получением после обработки и очистки, используя метод-М, этил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-

5 дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**405a**) (65 мг, выход 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**405b**)

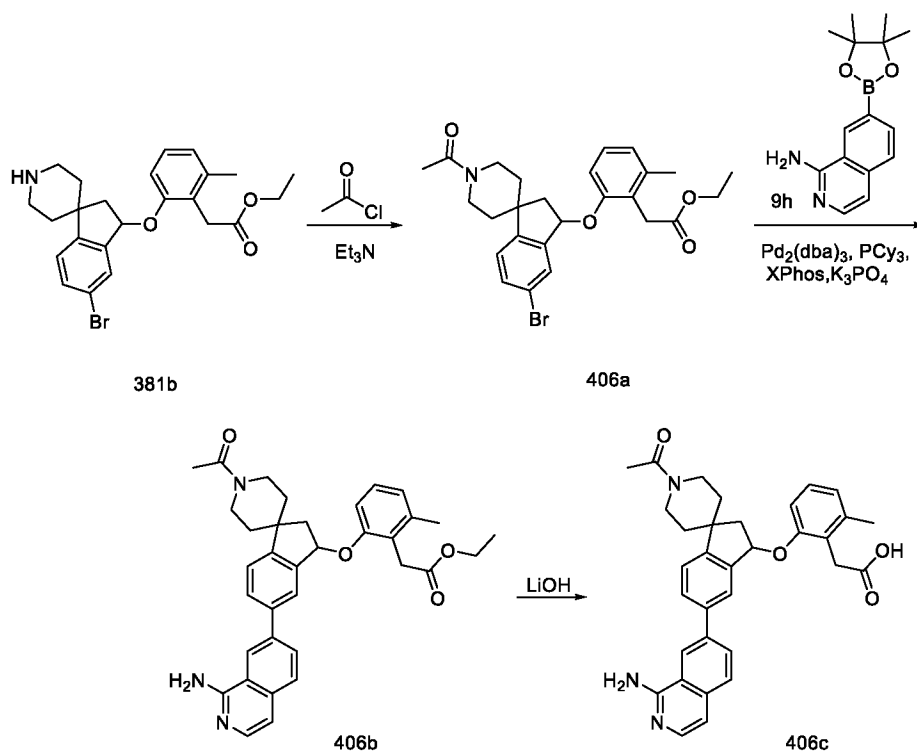
Соединение **405b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,

10 из этил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**405a**) (50 мг, 0,084 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 253 мкл, 0,253 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Г, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(этоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**405b**) (32 мг, выход 67%) в виде белого

15 твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,26 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,60 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,94 – 7,75 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 2H), 7,21 – 7,04 (м, 2H), 6,96 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J = 6,8, 2,0$ Гц, 1H), 5,97 – 5,85 (м, 1H),

20 4,19 – 3,86 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 3,20 – 2,82 (м, 2H), 2,76 (дд, $J = 13,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,10 (дд, $J = 13,1, 3,9$ Гц, 1H), 2,00 – 1,86 (м, 1H), 1,86 – 1,72 (м, 1H), 1,71 – 1,53 (м, 2H), 1,21 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 566,3 (M+1); (ИЭР-): 564,3 (M-1).

Схема-406



Получение 2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**406c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1'-ацетил-5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**406a**)

Соединение **406a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-385, из этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата, ТФУ (**381b**) (0,7 г, 1,223 ммоль), используя триэтиламин (0,545 мл, 3,91 ммоль) и перемешивая в течение 2 ч при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-О, этил-2-(2-((1'-ацетил-5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**406a**) (0,49 г, выход 80%) в виде прозрачного геля; МС (ИЭР+): 500,1 (M+1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**406b**)

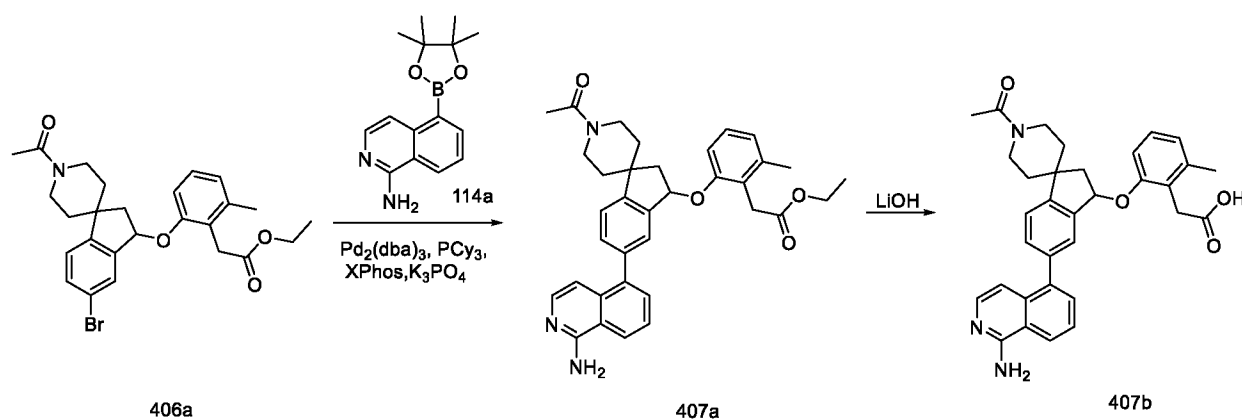
Соединение **406b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((1'-ацетил-5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**406a**) (240 мг, 0,48 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (3 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (259 мг, 0,959 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 320 мкл, 0,959 ммоль), PCy₃ (53,8 мг, 0,192 ммоль), XPhos (22,86 мг, 0,048 ммоль), Pd₂(dba)₃ (88 мг, 0,096 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-F этил-2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-

6-метилфенил)ацетата (**406b**) (51 мг, выход 19%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 564,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**406c**)

5 Соединение **406c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из этил-2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**406b**)(47 мг, 0,083 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 334 мкл, 0,334 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**406c**) (25 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,04 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,88 (с, 1H), 8,38 – 8,23 (м, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,80 (м, 2H), 7,68 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,24 - 7,11 (м, 2H), 6,87 – 6,79 (м, 1H), 5,98 – 5,89 (м, 1H), 4,53 - 4,33 (м, 1H), 3,97 - 3,73 (м, 1H), 3,65 – 3,03 (м, 4H), 2,88 – 2,53 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,18 – 2,08 (м, 1H), 2,05 (д, *J* = 4,3 Гц, 3H), 1,99 – 1,71 (м, 1H), 1,71 – 1,48 (м, 2H); МС (ИЭР+): 536,2 (M+1); (ИЭР-): 534,3 (M-1).

Схема-407



20

Получение 2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**407b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**407a**)

25 Соединение **407a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из этил-2-(2-((1'-ацетил-5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**406a**) (240 мг, 0,480 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (3 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (259 мг, 0,959

ммоль), K_3PO_4 (3M водный раствор, 320 мкл, 0,959 ммоль), PCy_3 (53,8 мг, 0,192 ммоль), XPhos (22,86 мг, 0,048 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (88 мг, 0,096 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетат (**407a**) (145 мг, выход 54%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 564,3 (M+1).

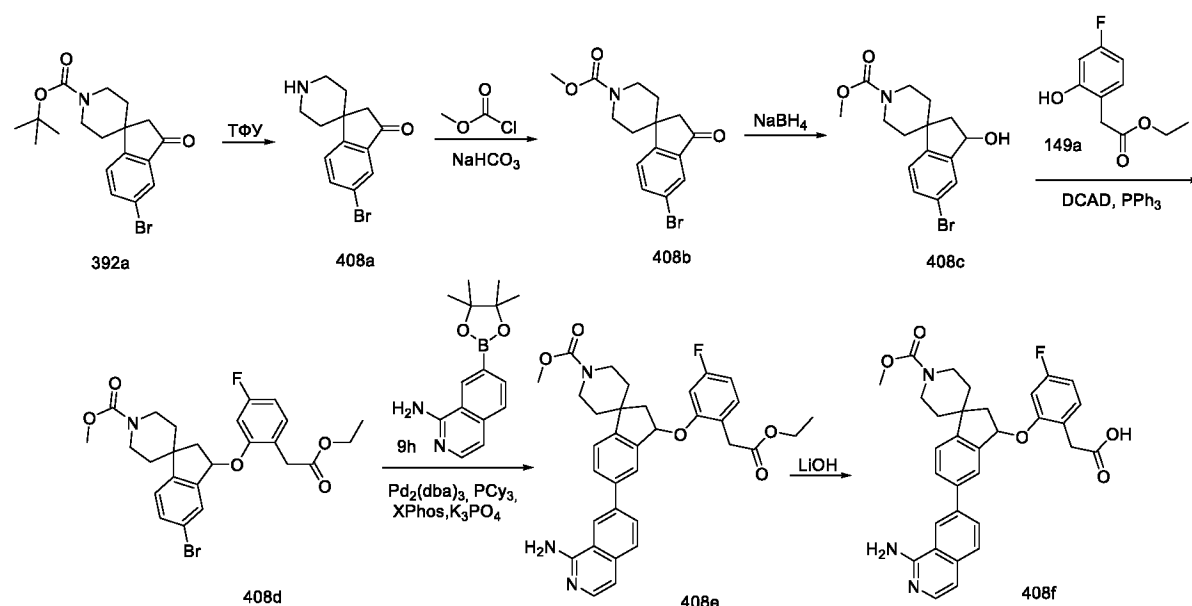
Стадия-2: Получение 2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**407b**)

Соединение **407b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1,

из этил-2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**407a**) (140 мг, 0,248 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 993 мкл, 0,993 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((1'-ацетил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-

метилфенил)уксусной кислоты (**407b**) (81 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,37 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J = 7,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,87 – 7,77 (м, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,49 – 7,37 (м, 2H), 7,21 – 7,08 (м, 2H), 6,96 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J = 6,4, 2,2$ Гц, 1H), 5,92 (дд, $J = 6,8, 4,4$ Гц, 1H), 4,55 – 4,34 (м, 1H), 3,85 (т, $J = 13,5$ Гц, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,29 – 3,09 (м, 2H), 2,91 – 2,56 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,17 – 2,02 (м, 4H), 1,98 – 1,77 (м, 1H), 1,75 – 1,50 (м, 2H); МС (ИЭР+): 536,3 (M+1); (ИЭР-): 534,3 (M-1).

Схема-408



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**408f**)

Стадия-1: Получение 5-бромспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3(2H)-она (**408a**)

5 Соединение **408a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-4 схемы-9, из *трет*-бутил-5-бром-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**392a**) (10 г, 26,3 ммоль) в ДХМ (100 мл), используя ТФУ (10,13 мл, 131 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-VU, 5-бромспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3(2H)-она (**408a**), 2ТФУ (13,36 г, выход > 99%); МС (ИЭР+): 280,1 (M+1).

10 Стадия-2: Получение метил-5-бром-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408b**)

Соединение **408b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-126, из 5-бромспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3(2H)-она (**408a**), 2ТФУ (13,21 г, 26 ммоль) в ТГФ (200 мл), используя гидрокарбонат натрия (91 мл, 182 ммоль) и метилкарбонохлоридат (3,62 мл, 46,8 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-I, метил-15 5-бром-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408b**) (8,05 г, выход 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 338,1 (M+1).

Стадия-3: Получение метил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408c**)

20 Соединение **408c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы-205 из метил-5-бром-3-оксо-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408b**) (6 г, 17,74 ммоль) в безводном MeOH (75 мл), используя боргидрид натрия (0,839 г, 22,18 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-I, метил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408c**) (5,95 г, выход 99%) в виде бледно-желтого масла; МС (ИЭР+): 340,0 (M+1).

25 Стадия-4: Получение метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408d**)

Соединение **408d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из метил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408c**) (0,6 г, 1,764 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя PPh₃ (0,555 г, 2,116 ммоль), этил-2-(4-30 фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**149a**) (0,419 г, 2,116 ммоль) и раствор DCAD (0,777 г, 2,116 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-O, метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408d**) (0,5 г, 0,961 ммоль, выход 54,5%) в виде прозрачного геля; МС (ИЭР+): 520,1 (M+1).

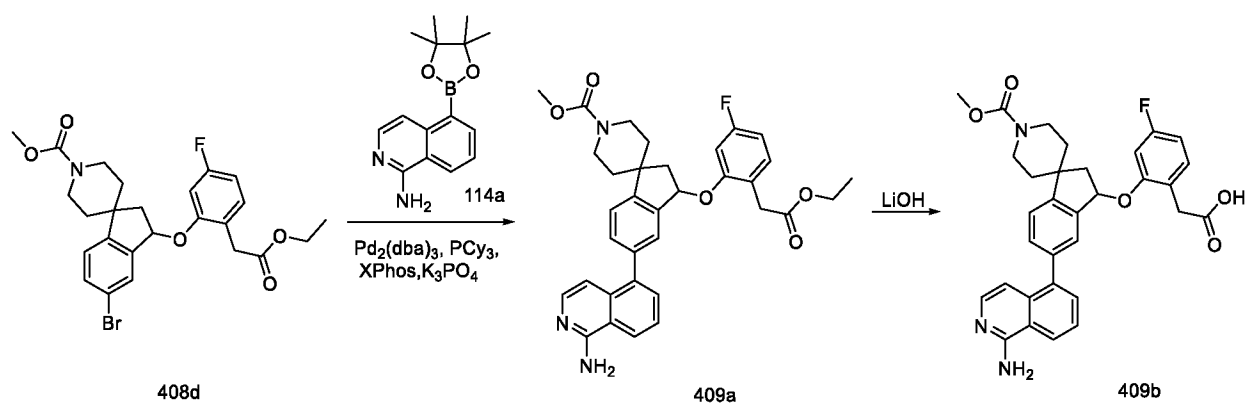
Стадия-5: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408e**)

Соединение **408e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408d**) (250 мг, 0,480 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (3 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (260 мг, 0,961 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 320 мкл, 0,961 ммоль), PCu_3 (53,9 мг, 0,192 ммоль), XPhos (22,90 мг, 0,048 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (88 мг, 0,096 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 7 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-F, метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408e**) (65 мг, выход 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 584,2 (M+1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**408f**)

Соединение **408f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408e**) (62 мг, 0,106 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 531 мкл, 0,531 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**408f**) (27 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,16 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,15 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,99 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,87 (с, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,31 – 7,16 (м, 3H), 6,75 (тд, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 5,98 (дд, $J = 6,8, 4,0$ Гц, 1H), 4,17 – 3,88 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,44 (д, $J = 2,8$ Гц, 2H), 3,20 – 3,01 (м, 1H), 3,01 – 2,83 (м, 1H), 2,77 (дд, $J = 13,9, 7,0$ Гц, 1H), 2,12 – 1,99 (м, 1H), 1,97 – 1,72 (м, 2H), 1,57 (т, $J = 14,0$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -112,76; МС (ИЭР+): 556,3 (M+1); (ИЭР-): 554,3 (M-1).

Схема-409



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**409b**)

Стадия-1: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этоксикарбонил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**409a**)

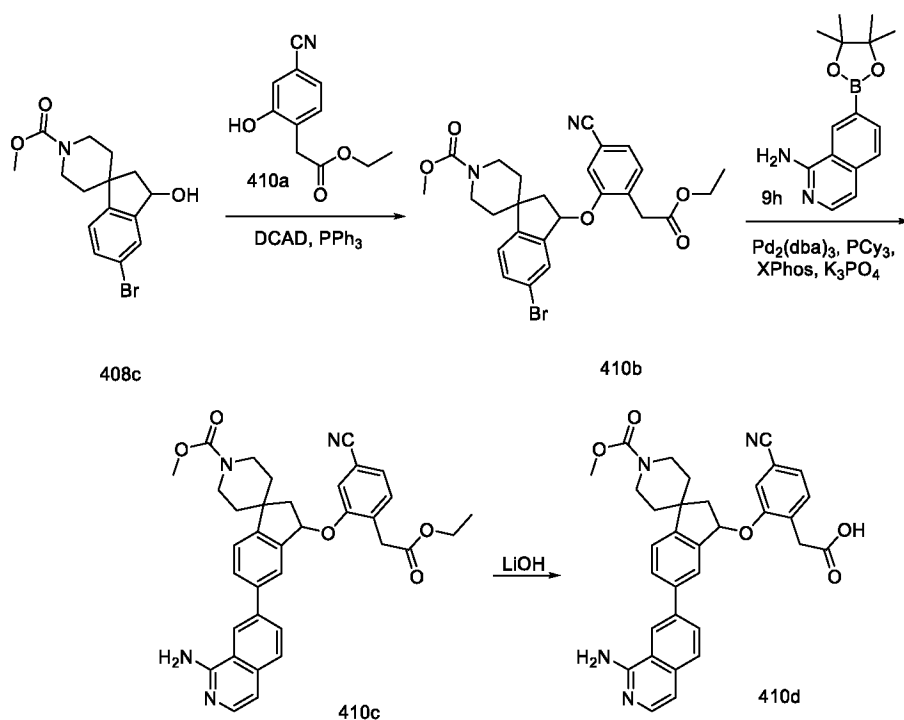
Соединение **409a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из метил-5-бром-3-(2-(2-этоксикарбонил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408d**) (250 мг, 0,480 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (3 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (260 мг, 0,961 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 320 мкл, 0,961 ммоль), PCy_3 (53,9 мг, 0,192 ммоль), XPhos (22,90 мг, 0,048 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (88 мг, 0,096 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 7 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-F, метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этоксикарбонил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**409a**) (195 мг, выход 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 584,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**409b**)

Соединение **409b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этоксикарбонил)-5-фторфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**409a**) (190 мг, 0,326 ммоль) в MeOH (3,2 мл) и ТГФ (3,2 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 1628 мкл, 1,628 ммоль) и перемешивая в течение 28 ч при КТ, с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**409b**) (117 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,39 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,03 – 7,72 (м, 2H), 7,67 – 7,48 (м, 2H), 7,48 – 7,36 (м, 2H), 7,31 – 7,11 (м, 2H), 6,95 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,73 (тд, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,98 (дд, $J =$

6,8, 4,4 Гц, 1H), 4,19 – 3,89 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 3,21 – 3,03 (м, 1H), 3,02 – 2,88 (м, 1H), 2,83 (дд, $J = 13,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,06 (дд, $J = 13,7, 4,4$ Гц, 1H), 1,99 – 1,71 (м, 2H), 1,62 (т, $J = 15,1$ Гц, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -112,82; МС (ИЭР+): 556,3 (M+1); (ИЭР-): 554,3 (M-1).

5 Схема-410



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**410d**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**410b**)

Соединение **410b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из метил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408c**) (0,6 г, 1,764 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя PPh₃ (0,555 г, 2,116 ммоль), этил-2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (**410a**) (0,434 г, 2,116 ммоль; номер CAS 1261647-89-5) и раствор DCAD (0,777 г, 2,116 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, метил-5-бром-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**410b**) (0,85 г, выход 91%) в виде прозрачного геля; МС (ИЭР+): 549,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**410c**)

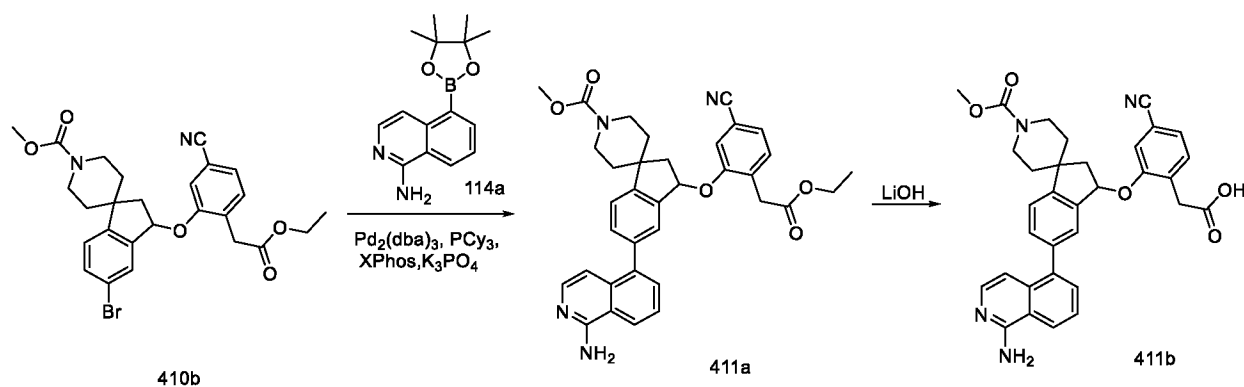
Соединение **410c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из метил-5-бром-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**410b**) (0,4 г, 0,758 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (5 мл),

используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (0,410 г, 1,517 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 0,506 мл, 1,517 ммоль), PCy_3 (0,064 г, 0,228 ммоль), XPhos (0,036 г, 0,076 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,139 г, 0,152 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 3 ч, с получением после обработки и очистки методом-BW, метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**410c**) (0,16 г, выход 36%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 591,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**410d**)

Соединение **410d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**410c**) (0,16 г, 0,271 ммоль) в MeOH (2 мл) и ТГФ (2 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 1,083 мл, 1,083 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**410d**) (55 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,31 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,29 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,16 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,90 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,32 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50 – 7,37 (м, 2H), 7,27 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,07 (дд, $J = 6,8, 4,2$ Гц, 1H), 4,13 – 3,88 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,58 (д, $J = 2,7$ Гц, 2H), 3,23 – 2,77 (м, 3H), 2,10 – 1,71 (м, 3H), 1,66 – 1,38 (м, 2H); МС (ИЭР+): 563,3 (M+1); (ИЭР-): 561,1 (M-1); ФТ-ИК: 2228,9 cm^{-1} .

Схема-411



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**411b**)

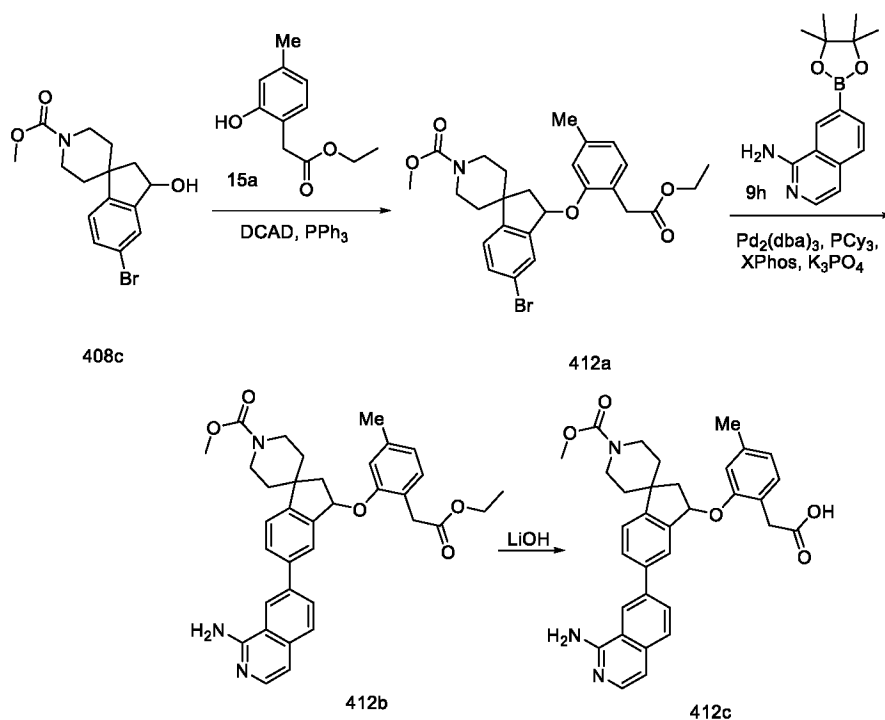
Стадия-1: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**411a**)

Соединение **411a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из метил-5-бром-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**410b**) (0,4 г, 0,758 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (5 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (0,410 г, 1,517 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 0,506 мл, 1,517 ммоль), PCu_3 (0,064 г, 0,228 ммоль), XPhos (0,036 г, 0,076 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,139 г, 0,152 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 3 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-BW, метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (**411a**) (0,21 г, выход 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 591,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**411b**)

Соединение **411b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(5-циано-2-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**411a**) (0,2 г, 0,339 ммоль) в MeOH (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 1,354 мл, 1,354 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**411b**) (123 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,49 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,23 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,24 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,64 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,96 – 7,74 (м, 3H), 7,67 – 7,51 (м, 2H), 7,49 – 7,35 (м, 4H), 6,96 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,05 (дд, $J = 6,8, 4,6$ Гц, 1H), 4,20 – 3,92 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,59 – 3,52 (м, 2H), 3,28 – 2,77 (м, 3H), 2,15 – 1,86 (м, 2H), 1,86 – 1,70 (м, 1H), 1,70 – 1,51 (м, 2H); МС (ИЭР+): 563,3 (M+1); (ИЭР-): 1123,3 (2M-1); ФТ-ИК: 2228,9 cm^{-1} .

Схема-412



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**412c**)

Стадия-1: Получение этил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**412a**)

Соединение **412a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из метил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408c**) (0,6 г, 1,764 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя PPh₃ (0,555 г, 2,116 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетат (**15a**) (0,411 г, 2,116 ммоль) и раствор DCAD (0,777 г, 2,116 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**412a**) (0,62 г, выход 68%) в виде прозрачного геля; МС (ИЭР+): 538,1 (М+Na).

Стадия-2: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**412b**)

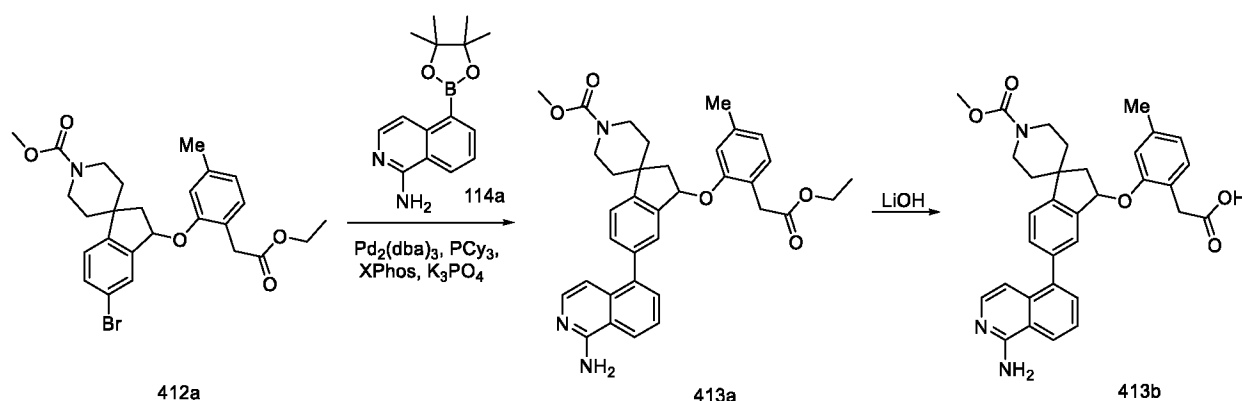
Соединение **412b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**412a**) (0,3 г, 0,581 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (0,314 г, 1,162 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 0,387 мл, 1,162 ммоль), PCy₃ (0,049 г, 0,174 ммоль), XPhos (0,028 г, 0,058 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,106 г, 0,116 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки методом-BW, метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-

метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**412b**) (0,1 г, выход 30%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**412c**)

5 Соединение **412c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**412b**) (0,1 г, 0,173 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 0,69 мл, 0,69 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**412c**) (48 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,41 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,08 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,22 (с, 3H, D₂O обменивающийся), 8,92 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,32 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,95 – 7,84 (м, 2H), 7,71 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,16 – 7,02 (м, 2H), 6,79 – 6,68 (м, 1H), 5,94 (дд, *J* = 6,9, 4,1 Гц, 1H), 4,18 – 3,92 (м, 2H), 3,64 (д, *J* = 1,9 Гц, 3H), 3,42 (д, *J* = 3,5 Гц, 2H), 3,21 – 3,04 (м, 1H), 3,01 – 2,85 (м, 1H), 2,75 (дд, *J* = 13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,14 – 2,01 (м, 1H), 1,98 – 1,75 (м, 2H), 1,67 – 1,49 (м, 2H); МС (ИЭР+): 552,3 (M+1); (ИЭР-): 550,3 (M-1).

Схема-413



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**413b**)

Стадия-1: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**413a**)

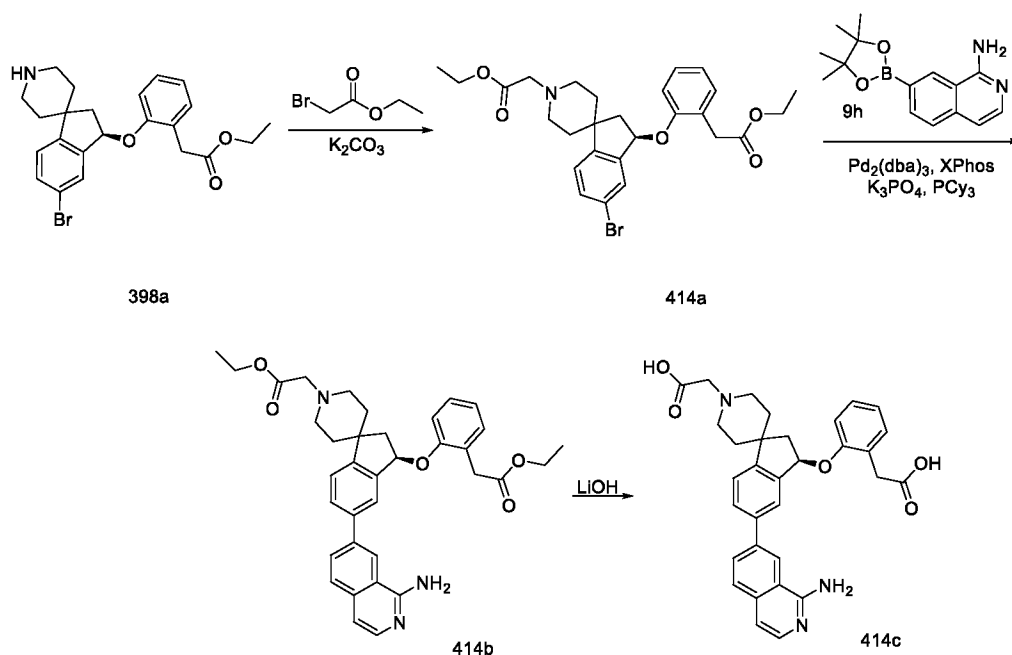
25 Соединение **413a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**412a**) (0,3 г, 0,581 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (0,314 г, 1,162 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 0,387 мл, 1,162 ммоль), PCu_3 (0,049 г, 0,174 ммоль), XPhos (0,028 г, 0,058 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,106 г, 0,116 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 3 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-BW, метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (**413a**) (0,07 г, выход 21%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 580,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**413b**)

Соединение **413b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**413a**) (0,07 г, 0,121 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 0,483 мл, 0,483 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**413b**) (25 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,36 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,98 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,19 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,62 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 – 7,79 (м, 2H), 7,65 – 7,50 (м, 2H), 7,47 – 7,37 (м, 2H), 7,14 – 7,00 (м, 2H), 6,97 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,92 (дд, $J = 6,8, 4,5$ Гц, 1H), 4,15 – 3,91 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,17 – 2,87 (м, 2H), 2,80 (дд, $J = 13,7, 7,0$ Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,15 – 2,02 (м, 1H), 2,00 – 1,72 (м, 2H), 1,72 – 1,53 (м, 2H); МС (ИЭР+): 552,3 (M+1); (ИЭР-): 550,3 (M-1).

Схема-414



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(карбоксиметил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**414c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**414a**)

5 Соединение **414a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-297, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**398a**) (600 мг, 1,350 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя этил-2-бромацетат (271 мг, 1,620 ммоль) и K₂CO₃ (560 мг, 4,05 ммоль), перемешивая в течение 4 ч при 50 °С, с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (R)-этил-2-(2-((5-
10 бром-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**414a**) (400 мг, выход 56%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+) 530,1 и 532,1 (М+1).

Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**414b**)

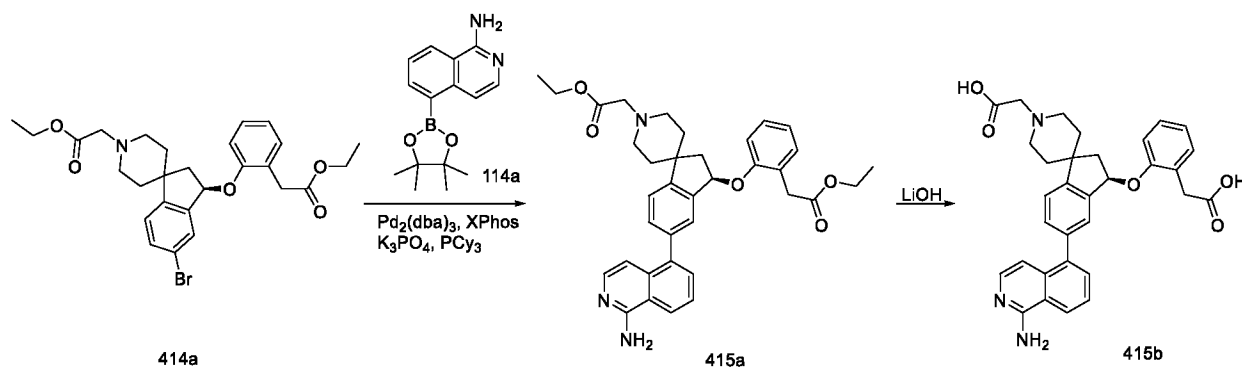
15 Соединение **414b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**414a**) (200 мг, 0,377 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (204 мг, 0,754 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 251 мкл, 0,754 ммоль), PCy₃ (42,3 мг, 0,151 ммоль), XPhos (35,9 мг, 0,075 ммоль), Pd₂(dba)₃ (69,1 мг, 0,075 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (R)-
20 этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**414b**) (63 мг, выход 28%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 594,4 (М+1); (ИЭР-) 592,3 (М-1).

25 Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(карбоксиметил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**414c**)

Соединение **414c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**414b**) (63 мг, 0,106 ммоль)
30 в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (27,1 мг, 1,131 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(карбоксиметил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**414c**) (15 мг, выход 7%) в виде белого твердого
35 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,93 (с, 1H), 8,32 (д, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,10 – 7,90 (м, 3H), 7,72 (д,

$J = 6,9$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 7,25 (дд, $J = 10,9, 7,1$ Гц, 2H), 7,01 - 6,88 (м, 1H), 5,99 (дд, $J = 6,7, 3,7$ Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,50 - 3,44 (м, 4H), 3,18 - 3,07 (м, 2H), 2,79 - 2,67 (м, 1H), 2,41 - 2,24 (м, 2H), 2,15 (дд, $J = 13,8, 3,6$ Гц, 1H), 1,79 (т, $J = 14,9$ Гц, 2H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1).

5 Схема-415



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(карбоксиметил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**415b**)

10 Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**415a**)

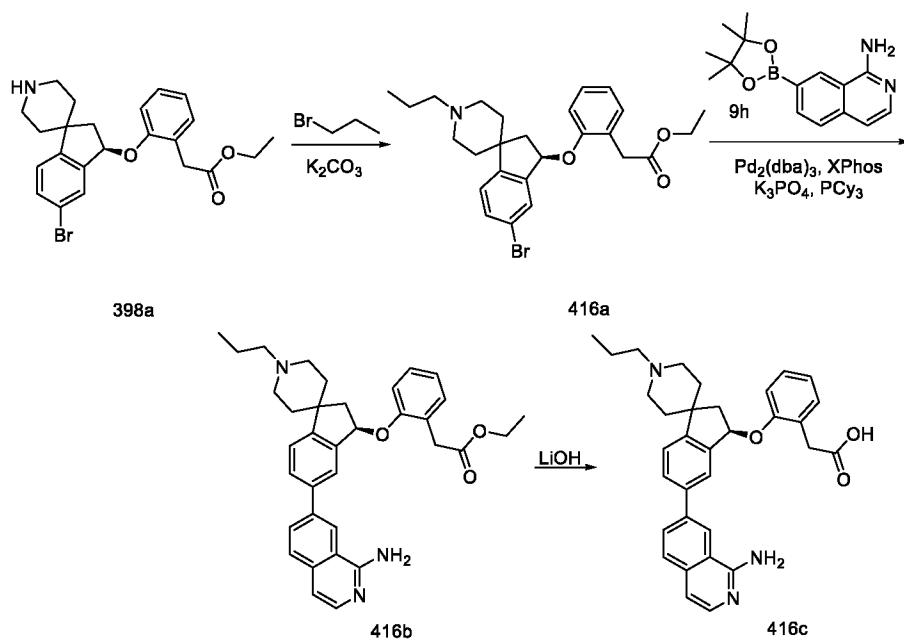
Соединение **415a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**414a**) (200 мг, 0,377 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (204 мг, 0,754 ммоль), K_3PO_4 (3M водный раствор, 251 мкл, 0,754 ммоль), PCy_3 (42,3 мг, 0,151 ммоль), XPhos (35,9 мг, 0,075 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (69,1 мг, 0,075 ммоль) и нагревая при 100 °C в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетат (**415a**) (103 мг, выход 46%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,3 (M-1).

20 Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(карбоксиметил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**415b**)

Соединение **415b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(2-этокси-2-оксоэтил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**415a**) (103 мг, 0,173 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (27,1 мг, 1,131 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(карбоксиметил)-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**415b**) (76 мг, выход 38%) в виде белого твердого

вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,08 (с, 2H, D $_2$ O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D $_2$ O обменивающийся), 8,92 (с, 1H), 8,31 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,09 – 7,87 (м, 3H), 7,71 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 4,1$ Гц, 2H), 7,29 – 7,18 (м, 2H), 7,00 – 6,87 (м, 1H), 6,04 – 5,92 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,55 – 3,42 (м, 4H), 3,19 – 3,07 (м, 2H), 2,80 – 2,66 (м, 1H), 2,40 – 2,25 (м, 2H), 2,14 (дд, $J = 13,9, 3,6$ Гц, 1H), 1,78 (т, $J = 14,9$ Гц, 2H); МС (ИЭР+): 538,2 (M+1); (ИЭР-): 536,2 (M-1).

Схема-416



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**416c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**416a**)

Соединение **416a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-297, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**398a**) (600 мг, 1,350 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя 1-бромпропан (199 мг, 1,620 ммоль) и K $_2$ CO $_3$ (560 мг, 4,05 ммоль) перемешивая в течение 2 ч при 50 °С, с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**416a**) (300 мг, 0,617 ммоль, выход 45,7%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 486,1 и 488,1 (M+1); (ИЭР-): 484,0 и 486,0 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**416b**)

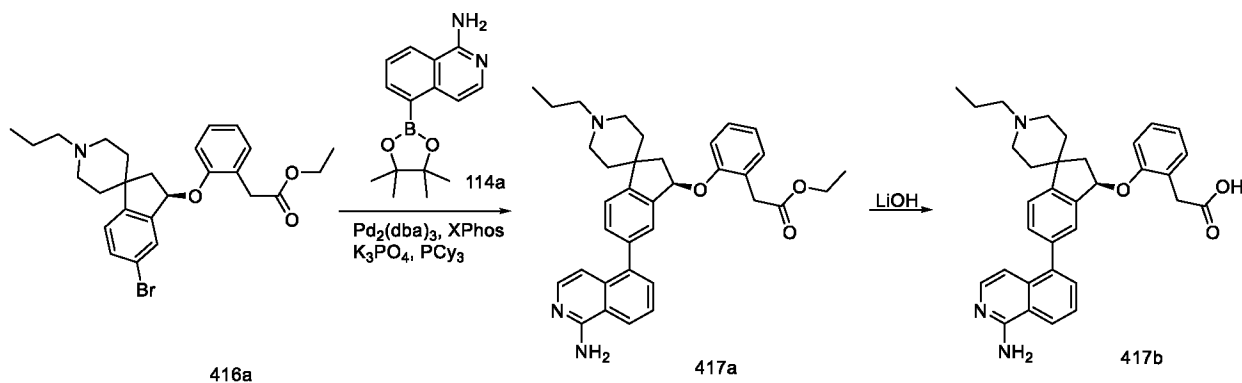
Соединение **416b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-

ил)окси)фенил)ацетата (**416a**) (200 мг, 0,377 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (167 мг, 0,617 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 206 мкл, 0,617 ммоль), PCu_3 (34,6 мг, 0,123 ммоль), XPhos (29,4 мг, 0,062 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (56,5 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**416b**) (65 мг, выход 38%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 550,3 (M+1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**416c**)

Соединение **416c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**416b**) (65 мг, 0,118 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (22,15 мг, 0,925 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**416c**) (22 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,42 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,63 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,88 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,02 – 7,89 (м, 2H), 7,89 – 7,81 (м, 1H), 7,64 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (м, 2H), 7,23 – 7,13 (м, 2H), 6,94 – 6,80 (м, 1H), 5,98 – 5,86 (м, 1H), 3,51 – 3,32 (м, 4H), 3,15 – 3,03 (м, 1H), 3,03 – 2,88 (м, 3H), 2,77 – 2,62 (м, 1H), 2,40 – 2,30 (м, 2H), 2,07 (дд, $J = 14,0, 3,9$ Гц, 1H), 1,81 – 1,61 (м, 4H), 0,86 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 522,3 (M+1); (ИЭР-): 520,3 (M-1).

25 Схема-417



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**417b**)

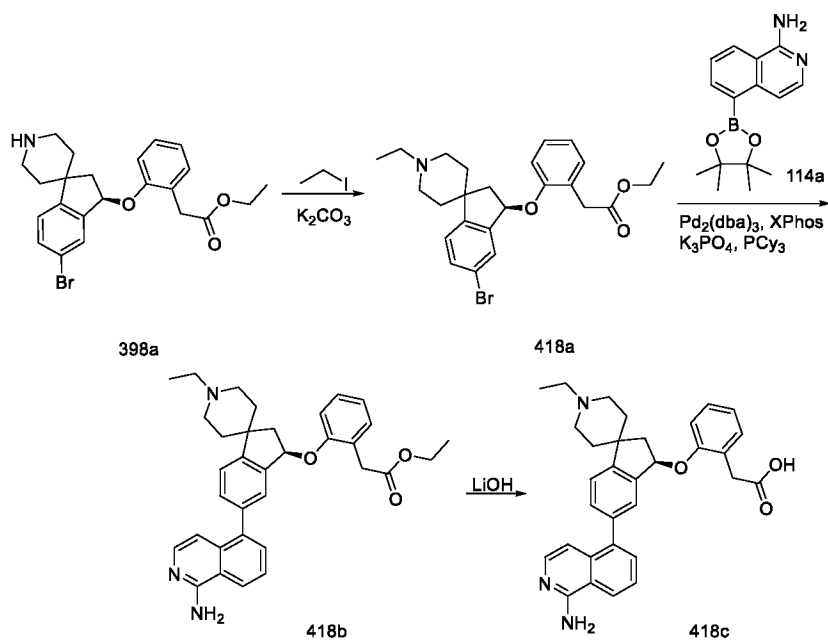
Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**417a**)

Соединение **417a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**416a**) (150 мг, 0,308 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (167 мг, 0,617 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 206 мкл, 0,617 ммоль), PCu_3 (34,6 мг, 0,123 ммоль), XPhos (29,4 мг, 0,062 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (56,5 мг, 0,062 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (R)-этил-2-(2-10 ((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**417a**) (102 мг, выход 60%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 550,3 (M+1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**417b**)

15 Соединение **417b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**417a**) (102 мг, 0,186 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (22,15 мг, 0,925 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-пропил-20 2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**417b**) (73 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,55 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 10,75 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,25 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,66 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,96 - 7,89 (м, 1H), 7,85 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,57 - 7,49 (м, 1H), 7,50 - 7,40 (м, 2H), 25 7,33 - 7,26 (м, 2H), 7,24 - 7,16 (м, 1H), 7,02 - 6,85 (м, 2H), 6,03 - 5,92 (м, 1H), 3,61 - 3,42 (м, 4H), 3,25 - 3,13 (м, 2H), 3,09 - 3,01 (м, 2H), 2,85 (дд, $J = 13,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,63 - 2,54 (м, 1H), 2,48 - 2,38 (м, 1H), 2,15 (дд, $J = 13,8, 4,4$ Гц, 1H), 1,92 - 1,70 (м, 4H), 0,95 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 522,3 (M+1); (ИЭР-): 520,4 (M-1).

Схема-418



Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**418c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**418a**)

Соединение **418a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-297, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**398a**) (600 мг, 1,350 ммоль) в ДМФА (5 мл), используя иодэтан (253 мг, 1,620 ммоль) и K_2CO_3 (560 мг, 4,05 ммоль) перемешивая в течение 2 ч при 50 °С, с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**418a**) (300 мг, выход 47%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 472,2 (M+1).

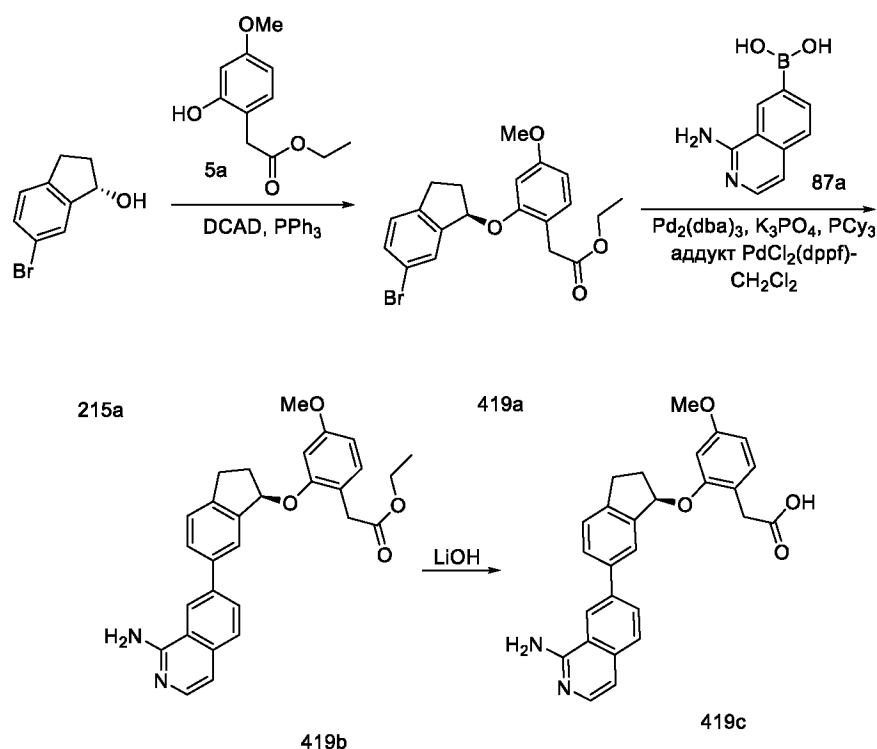
Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**418b**)

Соединение **418b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы-112, из (R)-этил-2-(2-((5-бром-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**418a**) (150 мг, 0,318 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (172 мг, 0,635 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 212 мкл, 0,635 ммоль), PCy_3 (35,6 мг, 0,127 ммоль), XPhos (30,3 мг, 0,064 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (58,2 мг, 0,064 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-У, (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**418b**) (62 мг, выход 37%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 536,3 (M+1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**418c**)

Соединение **418c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**418b**) (62 мг, 0,116 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (22,81 мг, 0,953 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**418c**) (28 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,44 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,92 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 10,58 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,61 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,95 - 7,76 (м, 2H), 7,64 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,59 - 7,50 (м, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 2H), 7,32 - 7,26 (м, 2H), 7,21 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,00 - 6,86 (м, 2H), 6,03 - 5,90 (м, 1H), 3,58 - 3,43 (м, 4H), 3,22 - 3,07 (м, 3H), 3,07 - 2,96 (м, 1H), 2,84 (дд, *J* = 13,9, 6,9 Гц, 1H), 2,46 - 2,26 (м, 2H), 2,14 (дд, *J* = 13,7, 4,3 Гц, 1H), 1,84 (т, *J* = 15,6 Гц, 2H), 1,30 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 508,3 (M+1).

Схема-419



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**419c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**419a**)

Соединение **419a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (1,15 г, 5,40 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (1,362 г, 6,48 ммоль), PPh₃ (1,557 г, 5,94 ммоль) и раствор DCAD (2,180 г, 5,94 ммоль) в ДХМ (8 мл), с получением после
5 обработки и очистки, используя метод-BR, (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**419a**) (843 мг, 2,080 ммоль, выход 38,5%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 405,1 (M+Na); (ИЭР-): 403,1 (M-1).

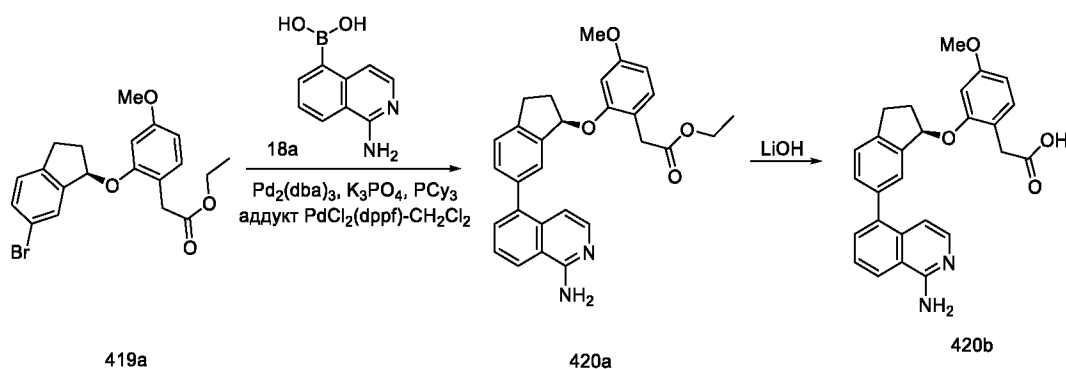
Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**419b**)

10 Соединение **419b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**419a**) (200 мг, 0,493 ммоль) в диоксане/Me-TГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (121 мг, 0,642 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 493 мкл, 1,974 ммоль), PCy₃ (27,7 мг, 0,099 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (40,3
15 мг, 0,049 ммоль), Pd₂(dba)₃ (45,2 мг, 0,049 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**419b**) (110 мг, выход 48%) в виде коричневого геля; МС (ИЭР+): 469,2 (M+1); (ИЭР-): 467,2 (M-1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**419c**)

Соединение **419c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**419b**) (110 мг, 0,235 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (29,6 мг, 0,704 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и
25 очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**419c**) (48,7 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,31 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,14 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,93 - 8,87 (м, 1H), 8,31 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,91 - 7,82 (м, 2H),
30 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, *J* = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 5,92 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,39 (с, 2H), 3,18 - 3,04 (м, 1H), 3,02 - 2,87 (м, 1H), 2,77 - 2,61 (м, 1H), 2,10 - 1,94 (м, 1H); МС (ИЭР+): 441,2 (M+1); (ИЭР-): 439,1 (M-1); оптическое вращение: -86,545 [MeOH, 0,275].

Схема-420



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**420b**)

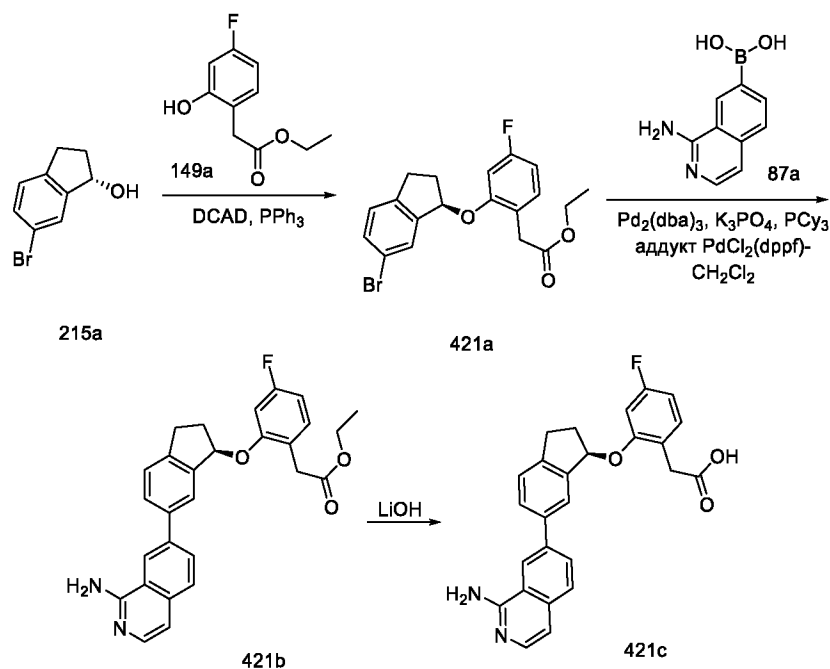
Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**420a**)

Соединение **420a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**419a**) (200 мг, 0,493 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (121 мг, 0,642 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, (419 мг, 1,974 ммоль), PCy_3 (27,7 мг, 0,099 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (40,3 мг, 0,049 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (45,2 мг, 0,049 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**420a**) (97,3 мг, выход 42%) в виде коричневого геля; МС (ИЭР+): 469,2 (M+1); (ИЭР-): 467,2 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**420b**)

Соединение **420b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**420a**) (97,3 мг, 0,208 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (26,1 мг, 0,623 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**420b**) (31,2 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,14 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,91 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,05 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,58 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,92 – 7,78 (м, 2H), 7,60 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,41 – 7,34 (м, 2H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J = 8,3, 2,4$ Гц, 1H), 5,91 (дд, $J = 6,6, 5,1$ Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,35 (с, 2H), 3,22 – 3,07 (м, 1H), 3,04 – 2,91 (м, 1H), 2,79 – 2,64 (м, 1H), 2,14 – 1,99 (м, 1H); МС (ИЭР+): 441,2 (M+1); (ИЭР-): 439,1 (M-1); оптическое вращение: $-80,0$ [MeOH, 0,055].

Схема-421



Получение (R)-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**421c**)

5 Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-(((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**421a**)

Соединение **421a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (1,2 г, 5,63 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**149a**) (1,116 г, 5,63 ммоль), PPh₃ (1,625 г, 6,20 ммоль) и раствор DCAD (2,275 г, 6,20 ммоль) в ДХМ (8 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-ВХ, (R)-этил-2-(2-(((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**421a**) (1,217 г, выход 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 393,1 (М+1): (ИЭР-): 391,1 (М-1).

15 Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**421b**)

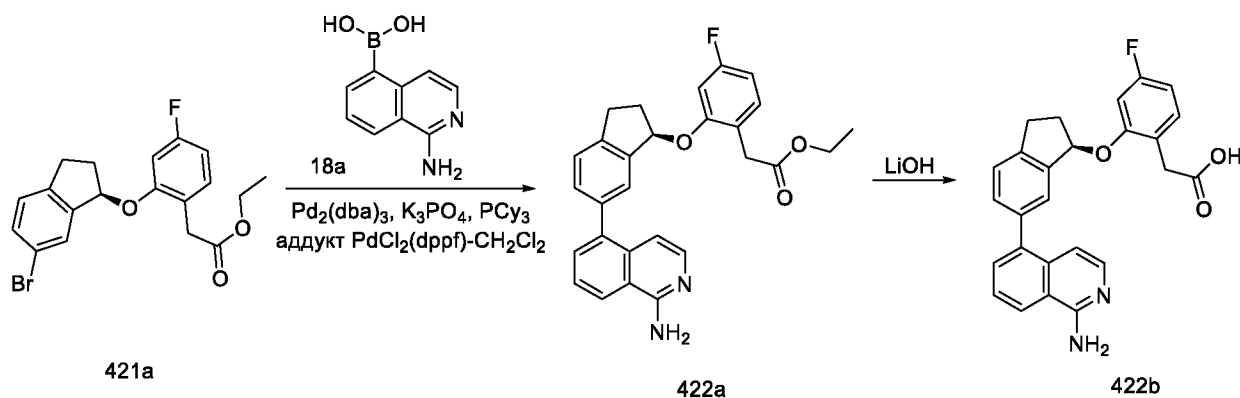
Соединение **421b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-(((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**421a**) (300 мг, 0,763 ммоль) в диоксане/Ме-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (186 мг, 0,992 ммоль), K₃PO₄ (4М водный раствор, 763 мкл, 3,05 ммоль), PCy₃ (42,8 мг, 0,153 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (62,3 мг, 0,076 ммоль), Pd₂(dba)₃ (69,9 мг, 0,076 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-

1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**421b**) (111 мг, выход 32%) в виде коричневого геля; МС (ИЭР+): 457,2 (M+1); (ИЭР-): 455,3 (M-1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**421c**)

5 Соединение **421c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**421b**) (111 мг, 0,243 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (30,6 мг, 0,729 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**421c**) (27,1 мг, выход 26%) в виде белого
10 твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,19 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,10 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,89 (с, 1H), 8,31 (дд, *J* = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,84 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,22 – 7,14 (м, 1H), 6,75 (тд, *J* = 8,5, 2,5 Гц, 1H),
15 5,96 (т, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,19 – 3,03 (м, 1H), 3,03 – 2,87 (м, 1H), 2,79 – 2,61 (м, 1H), 2,09 – 1,95 (м, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -112,86; МС (ИЭР+): 429,2 (M+1); (ИЭР-): 427,1 (M-1); оптическое вращение: -154,29 [MeOH, 0,07].

Схема-422



20 Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**422b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**422a**)

Соединение **422a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**421a**) (300 мг, 0,763 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (186 мг, 0,992 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 648 мг, 3,05 ммоль), PCy₃ (42,8 мг, 0,153 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (62,3

мг, 0,076 ммоль), Pd₂(dba)₃ (69,9 мг, 0,076 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**422a**) (127 мг, выход 37%); МС (ИЭР+): 457,2 (M+1); (ИЭР-): 455,2 (M-1).

5 Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**422b**)

Соединение **422b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из

(R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**422a**) (127 мг, 0,278 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида

10 лития (35,0 мг, 0,835 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**422b**) (42,4 мг, выход 36%) в виде

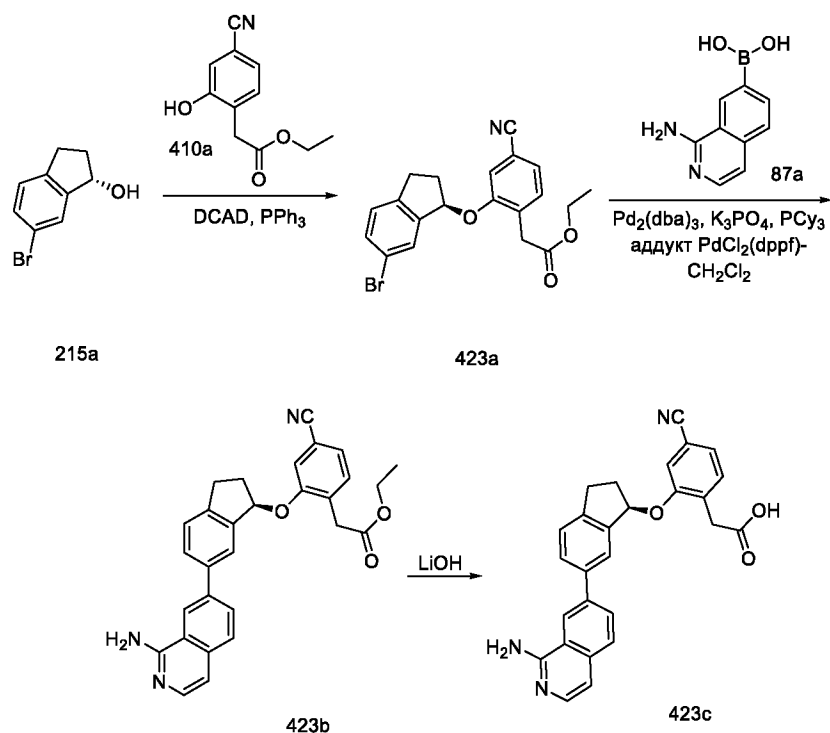
белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,19 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,00 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся),

15 8,60 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,78 (м, 2H), 7,60 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 2H), 7,27 - 7,08 (м, 2H), 6,95 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,73 (тд, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H),

5,94 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,42 (д, *J* = 2,7 Гц, 2H), 3,20 – 3,08 (м, 1H), 3,06 - 2,90 (м, 1H), 2,80 – 2,68 (м, 1H), 2,10 – 1,97 (м, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -112,88; МС (ИЭР+): 429,1

(M+1); (ИЭР-): 427,1 (M-1); оптическое вращение: -65,263 [MeOH, 0,095].

20 Схема-423



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**423c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**423a**)

5 Соединение **423a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (1,2 г, 5,63 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя этил-2-(4-циано-2-гидроксифенил)ацетат (**410a**) (1,156 г, 5,63 ммоль), PPh₃ (1,625 г, 6,20 ммоль) и раствор DCAD (2,275 г, 6,20 ммоль) в ДХМ (8 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-ВХ, (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**423a**) (1,315 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 422,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**423b**)

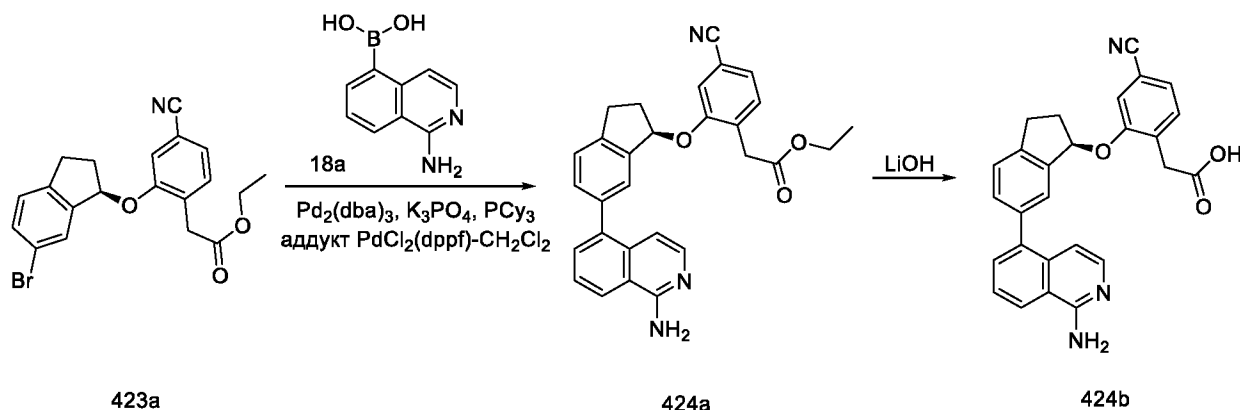
15 Соединение **423b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**423a**) (300 мг, 0,749 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (183 мг, 0,974 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 749 мкл, 3,00 ммоль), PCy₃ (42,0 мг, 0,150 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (61,2 мг, 0,075 ммоль), Pd₂(dba)₃ (68,6 мг, 0,075 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**423b**) (125 мг, выход 36%); МС (ИЭР+): 464,2 (M+1); (ИЭР-): 462,2 (M-1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**423c**)

25 Соединение **423c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**423b**) (125 мг, 0,270 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (33,9 мг, 0,809 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**423c**) (23,5 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,90 (с, 1H), 8,31 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,85 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,57 – 7,49 (м, 1H), 7,48 – 7,38 (м, 2H), 7,26 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,09 – 6,00 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,19

– 3,04 (м, 1H), 3,03 – 2,89 (м, 1H), 2,83 – 2,68 (м, 1H), 2,08 – 1,94 (м, 1H). МС (ИЭР+): 436,2 (M+1); оптическое вращение: -129,23 [MeOH, 0,06]; ФТ-ИК: 2230,8 см⁻¹.

Схема-424



5 Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**424b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**424a**)

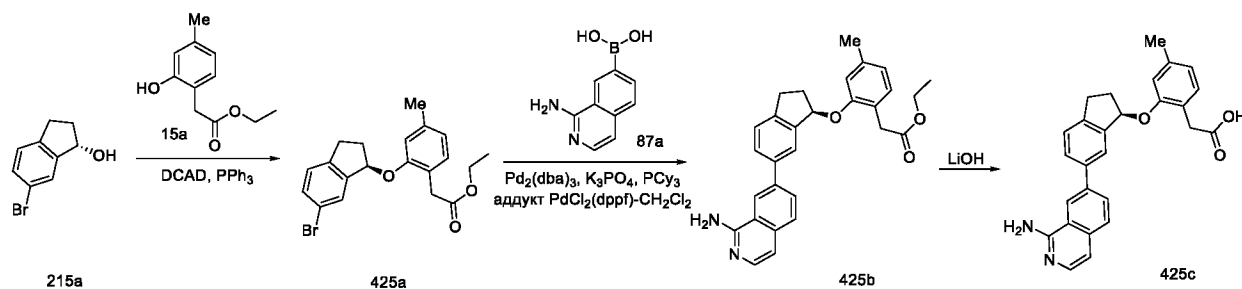
Соединение **424a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1,
10 из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**423a**) (300 мг, 0,749 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (183 мг, 0,974 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 636 мг, 3,00 ммоль), PCy₃ (42,0 мг, 0,150 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (61,2 мг, 0,075 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (68,6 мг, 0,075 ммоль), с получением после обработки и
15 очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**424a**) (116 мг, выход 33%); МС (ИЭР+): 464,2 (M+1); (ИЭР-): 462,3 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**424b**)

20 Соединение **424b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)ацетата (**424a**) (116 мг, 0,250 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (31,5 мг, 0,751 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-цианофенил)уксусной кислоты (**424b**) (34,3 мг, выход 32%) в виде
25 белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,22 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,17 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,12 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,60 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 – 7,80 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J =

7,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,35 (м, 4H), 6,95 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,02 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J = 2,3$ Гц, 2H), 3,22 – 3,08 (м, 1H), 3,05 – 2,91 (м, 1H), 2,87 – 2,70 (м, 1H), 2,10 – 1,97 (м, 1H); МС (ИЭР+): 436,2 (M+1); оптическое вращение: $-40,0$ [MeOH, 0,105]; ФТ-ИК: $2227,1$ cm^{-1} .

Схема-425



5 Получение (R)-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**425c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-(((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**425a**)

10 Соединение **425a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-2, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (1,2 г, 5,63 ммоль) в ДХМ (40 мл), этил-2-(2-гидрокси-4-метилфенил)ацетата (**15a**) (1,094 г, 5,63 ммоль), PPh_3 (1,625 г, 6,20 ммоль) и раствор DCAD (2,275 г, 6,20 ммоль) в ДХМ (8 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BR, (R)-этил-2-(2-(((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**425a**) (1,231 г, выход 56%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 389,1 (M+1); (ИЭР-): 387,1 (M-1).

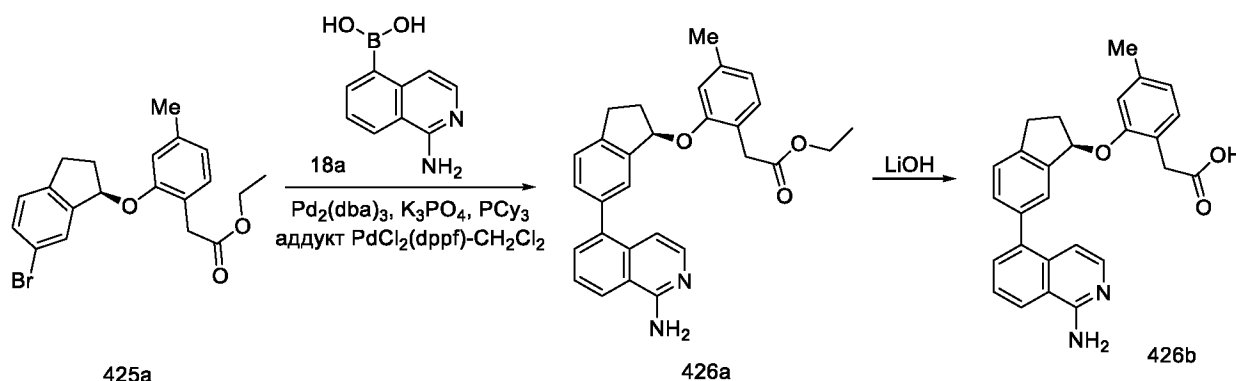
15 Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**425b**)

20 Соединение **425b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-(((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**425a**) (300 мг, 0,771 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (188 мг, 1,002 ммоль), K_3PO_4 (4М водный раствор, 771 мкл, 3,08 ммоль), PCy_3 (43,2 мг, 0,154 ммоль), аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (62,9 мг, 0,077 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (70,6 мг, 0,077 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**425b**) (127 мг, выход 36%); МС (ИЭР+): 453,2 (M+1); (ИЭР-): 451,3 (M-1).

25 Стадия-3: Получение (R)-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**425c**)

Соединение **425c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы-1, из (R)-этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**425b**) (127 мг, 0,281 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (35,3 мг, 0,842 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**425c**) (32,3 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,06 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,89 (с, 1H), 8,30 (дд, *J* = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,82 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,11 – 7,04 (м, 2H), 6,74 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,89 (т, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,18 – 3,05 (м, 1H), 3,01 – 2,89 (м, 1H), 2,76 – 2,63 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,09 – 1,96 (м, 1H); МС (ИЭР+): 425,2 (M+1); (ИЭР-): 423,1 (M-1); оптическое вращение: -137,85 [MeOH, 0,13].

Схема 426



Получение (R)-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**426b**)

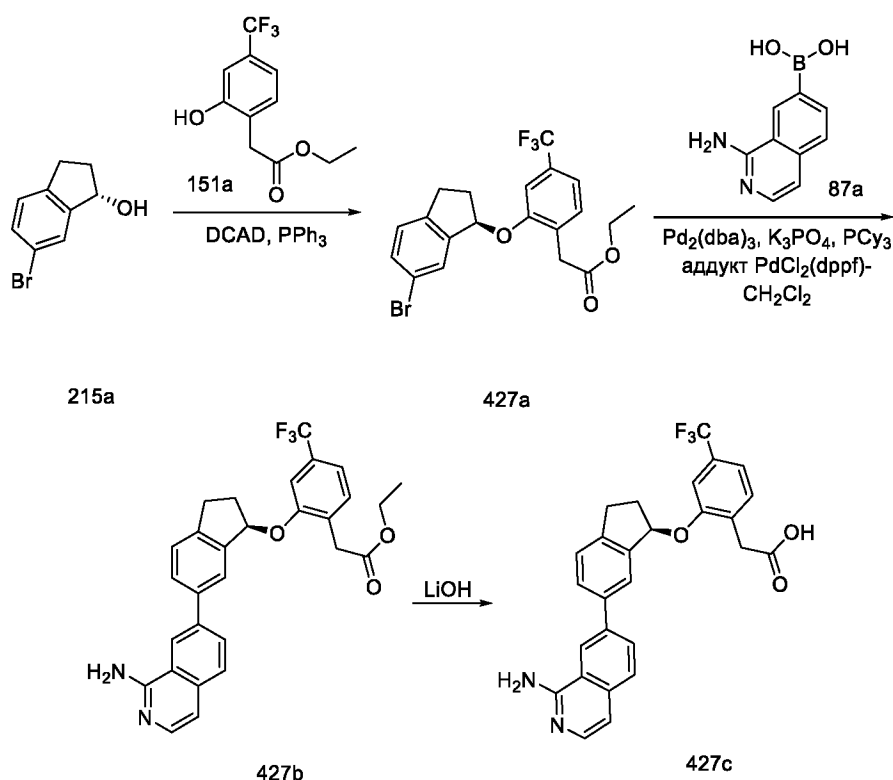
Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**426a**)

Соединение **426a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-(((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**425a**) (300 мг, 0,771 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (188 мг, 1,002 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 654 мг, 3,08 ммоль), PCy₃ (43,2 мг, 0,154 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (62,9 мг, 0,077 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (70,6 мг, 0,077 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**426a**) (117 мг, выход 34%); МС (ИЭР+): 453,2 (M+1); (ИЭР-): 451,2 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**426b**)

Соединение **426b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)ацетата (**426a**) (117 мг, 0,259 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (32,5 мг, 0,776 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**426b**) (28,7 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,16 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,93 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,93 – 7,79 (м, 2H), 7,60 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,42 - 7,34 (м, 2H), 7,09 - 7,02 (м, 2H), 6,96 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,72 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,88 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,38 (д, *J* = 3,1 Гц, 2H), 3,20 – 3,08 (м, 1H), 3,04 – 2,91 (м, 1H), 2,81 – 2,66 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,13 – 1,98 (м, 1H); МС (ИЭР+): 425,2 (M+1); оптическое вращение: -80,0 [MeOH, 0,095].

Схема 427



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**427c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**427a**)

Соединение **427a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (1,2 г, 5,63 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил)ацетат (**151a**) (1,398 г, 5,63 ммоль), PPh₃ (1,625 г, 6,20 ммоль) и раствор DCAD (2,275 г, 6,20 ммоль) в ДХМ (8 мл), с получением
5 после обработки и очистки, используя метод-BR, (R)-этил 2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**427a**) (987 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; МС (ИЭР-): 441,1 (M-1).

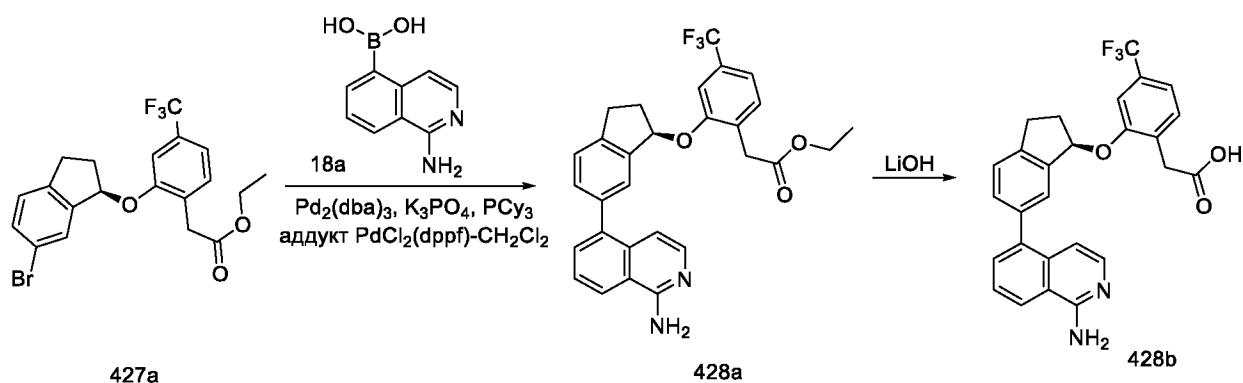
Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**427b**)

10 Соединение **427b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**427a**) (300 мг, 0,677 ммоль) в диоксане/Me-TГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (165 мг, 0,880 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 677 мкл, 2,71 ммоль), PCu₃ (38,0 мг, 0,135 ммоль),
15 аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (55,3 мг, 0,068 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (62,0 мг, 0,068 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**427b**) (131 мг, выход 38%); МС (ИЭР+): 507,2 (M+1); (ИЭР-): 505,1 (M-1).

20 Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**427c**)

Соединение **427c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**427b**) (131 мг, 0,259 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат
25 гидроксида лития (32,6 мг, 0,776 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-M, с последующей очисткой методом-R, в виде свободного основания (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**427c**) (32,2 мг, выход 26%); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ 12,30 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,99 – 7,91 (м, 1H), 7,87 – 7,81 (м, 2H), 7,81 – 7,75 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (дд, J = 7,8, 4,2 Гц, 2H), 7,31 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,03 – 6,86 (м, 3H),
30 6,08 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,19 – 3,05 (м, 1H), 3,03 – 2,90 (м, 1H), 2,75 – 2,70 (м, 1H), 2,09 – 1,96 (м, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСO-d₆) δ -60,64; МС (ИЭР+): 479,1 (M+1); (ИЭР-): 477,1 (M-1); оптическое вращение: -145,714 [MeOH, 0,07].

Схема 428



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**428b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**428a**)

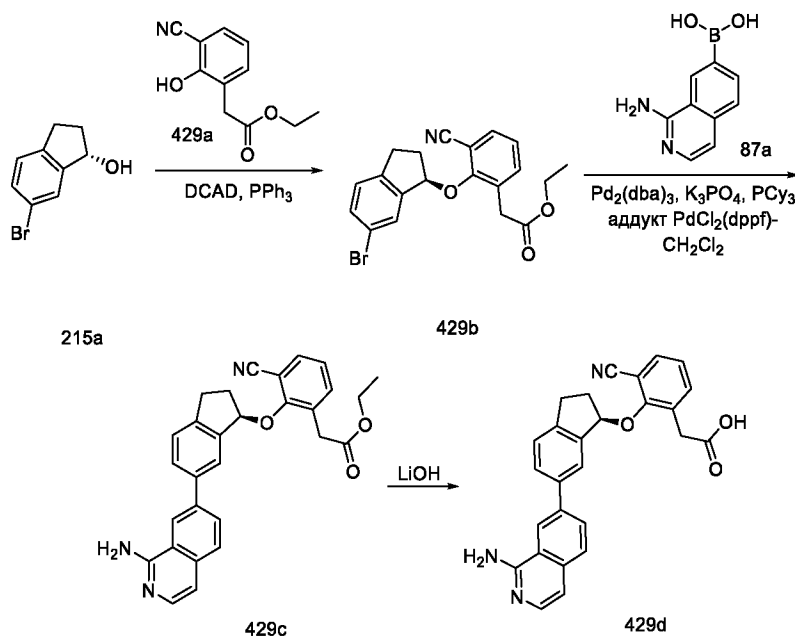
Соединение **428a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**427a**) (300 мг, 0,677 ммоль) в диоксане/Ме-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (165 мг, 0,880 ммоль), K_3PO_4 (2 М водный раствор, 575 мг, 2,71 ммоль), PCy_3 (38,0 мг, 0,135 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (55,3 мг, 0,068 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (62,0 мг, 0,068 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**428a**) (133 мг, выход 39%); МС (ИЭР+): 507,2 (M+1); (ИЭР-): 505,1 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**428b**)

Соединение **428b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)ацетата (**428a**) (133 мг, 0,263 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (33,1 мг, 0,788 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-(трифторметил)фенил)уксусной кислоты (**428b**) (41,3 мг, 0,086 ммоль, выход 32,9%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,18 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,03 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,59 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,90 – 7,84 (м, 1H), 7,84 - 7,78 (м, 1H), 7,61 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,56 - 7,48 (м, 2H), 7,47 – 7,36 (м, 3H), 7,28 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,08 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J = 2,5$ Гц, 2H), 3,21 – 3,09 (м, 1H), 3,06 – 2,93 (м,

1H), 2,82 – 2,67 (м, 1H), 2,13 – 1,99 (м, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -60,70; МС (ИЭР+): 479,2 (M+1); оптическое вращение: -60,80 [MeOH, 0,125].

Схема 429



5 Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**429d**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**429b**)

Соединение **429b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2,
 10 из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (1,3 г, 6,10 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя этил-2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетат (**429a**) (1,252 г, 6,10 ммоль; номер CAS 1261879-19-9), PPh₃ (1,760 г, 6,71 ммоль) и раствор DCAD (2,464 г, 6,71 ммоль) в ДХМ (8 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BR, (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**429b**) (1,237 г, выход 51%) в виде
 15 бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 422,0 (M+Na).

Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**429c**)

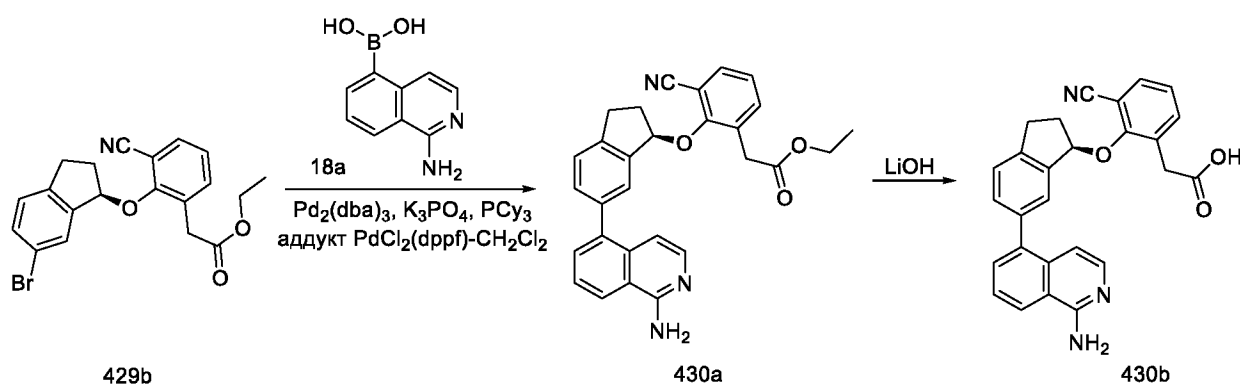
Соединение **429c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
 20 из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**429b**) (300 мг, 0,749 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (183 мг, 0,974 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 749 мкл, 3,00 ммоль), PCy₃ (42,0 мг, 0,150 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (61,2 мг, 0,075 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (68,6 мг, 0,075 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-

1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**429c**) (122 мг, выход 35%); МС (ИЭР+): 464,2 (М+1); (ИЭР-): 462,2 (М-1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**429d**)

5 Соединение **429d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**429c**) (122 мг, 0,263 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (33,1 мг, 0,790 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**429d**) (24,9 мг, выход 22%) в виде
10 белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,06 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,44 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,05 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,84 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,10 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,01 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J* = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,78 – 7,65 (м, 2H), 7,65 – 7,53 (м, 3H), 7,32 – 7,20 (м, 2H), 5,88 (дд, *J* = 5,3, 3,2
15 Гц, 1H), 3,60-3,40 (м, 2H), 3,29 – 3,22 (м, 1H), 3,05 – 2,89 (м, 1H), 2,44 – 2,28 (м, 2H); МС (ИЭР+): 436,2 (М+1); оптическое вращение: -56,67 [MeOH, 0,12]; ФТ-ИК: 2230,8 см⁻¹.

Схема 430



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**430b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**430a**)

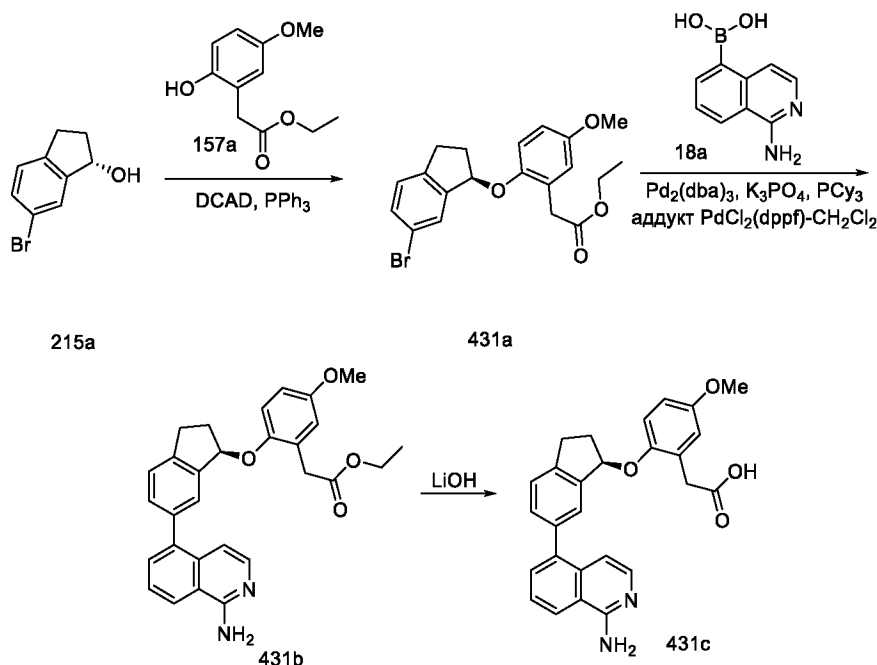
Соединение **430a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**429b**) (300 мг, 0,749 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (183 мг, 0,974 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 636 мг, 3,00 ммоль), PCy₃ (42,0 мг, 0,150 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (61,2 мг, 0,075 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (68,6 мг, 0,075 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-

1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**430a**) (130 мг, 0,280 ммоль, выход 37,4%); МС (ИЭР+): 464,2 (M+1); (ИЭР-): 462,0 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**430b**)

- 5 Соединение **430b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)ацетата (**430a**) (130 мг, 0,280 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (35,3 мг, 0,841 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**430b**) (32,1 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,19 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 12,36 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 8,57 (д, *J* = 8,2 Гц, 1Н), 7,85 – 7,76 (м, 1Н), 7,76 – 7,69 (м, 2Н), 7,65 – 7,59 (м, 2Н), 7,56 (д, *J* = 7,8 Гц, 1Н), 7,43 – 7,35 (м, 1Н), 7,27 (т, *J* = 7,7 Гц, 1Н), 7,05 (д, *J* = 1,7 Гц, 1Н), 6,69 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 5,83 (т, *J* = 3,9 Гц, 1Н), 3,58 – 3,41 (м, 2Н), 3,40 – 3,36 (м, 1Н), 3,09 – 2,91 (м, 1Н), 2,46 – 2,36 (м, 2Н); МС (ИЭР+): 436,2 (M+1); оптическое вращение: -48,755 [MeOH, 0,16]; ФТ-ИК: 2230,8 см⁻¹.

Схема 431



- 20 Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**431c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-5-метоксифенил)ацетата (**431a**)

Соединение **431a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (1,3 г, 6,10 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-5-метоксифенил)ацетат (**157a**) (1,283 г, 6,10 ммоль), PPh₃ (1,760 г, 6,71 ммоль) и раствор DCAD (2,464 г, 6,71 ммоль) в ДХМ (8 мл), с получением
5 после обработки и очистки, используя метод-BR, (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-метоксифенил)ацетата (**431a**) (1,345 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 405,0 (M+1); (ИЭР-): 403,1 (M-1).

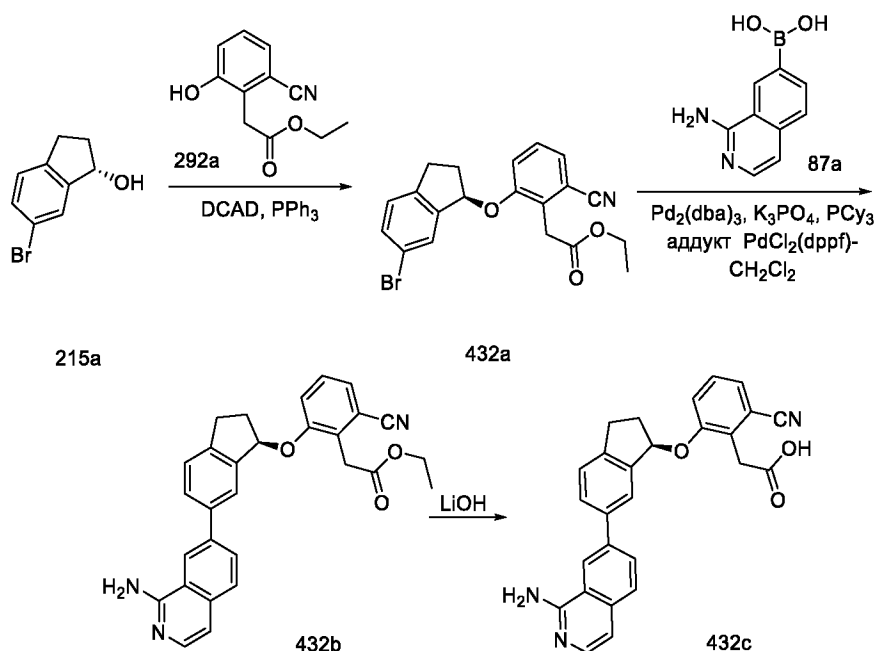
Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-метилфенил)ацетата (**431b**)

10 Соединение **431b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-метоксифенил)ацетата (**431a**) (300 мг, 0,740 ммоль) в диоксане/Me-TГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (181 мг, 0,962 ммоль), K₃PO₄ (2M водный раствор, 628 мг, 2,96 ммоль), PCy₃ (41,5 мг, 0,148 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (60,4
15 мг, 0,074 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (67,8 мг, 0,074 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-метоксифенил)ацетата (**431b**) (115 мг, выход 33%); МС (ИЭР+): 469,2 (M+1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**431c**)

Соединение **431c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-метоксифенил)ацетата (**431b**) (115 мг, 0,245 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (30,9 мг, 0,736 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и
25 очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-5-метоксифенил)уксусной кислоты (**431c**) (13,2 мг, выход 12%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,15 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,01 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,58 (дд, *J* = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,91 – 7,78 (м, 2H), 7,58 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,39 – 7,30 (м, 2H), 7,17 – 7,09 (м, 1H), 6,90 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,85 – 6,75 (м, 2H), 5,81 –
30 5,71 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,39 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,22 – 3,08 (м, 1H), 3,04 – 2,88 (м, 1H), 2,72 – 2,56 (м, 1H), 2,16 – 2,04 (м, 1H); МС (ИЭР+): 441,2 (M+1); (ИЭР-): 439,2 (M-1); оптическое вращение: -172,0 [MeOH, 0,05].

Схема 432



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**432c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**432a**)

Соединение **432a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**215a**) (725 мг, 3,40 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя этил-2-(2-циано-6-гидроксифенил)ацетат (**292a**) (698 мг, 3,40 ммоль), PPh₃ (982 мг, 3,74 ммоль) и раствор DCAD (1374 мг, 3,74 ммоль) в ДХМ (8 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BR, (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**432a**) (945 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; МС (ИЭР+): 422,1 (M+Na); (ИЭР-): 398,1 (M-1).

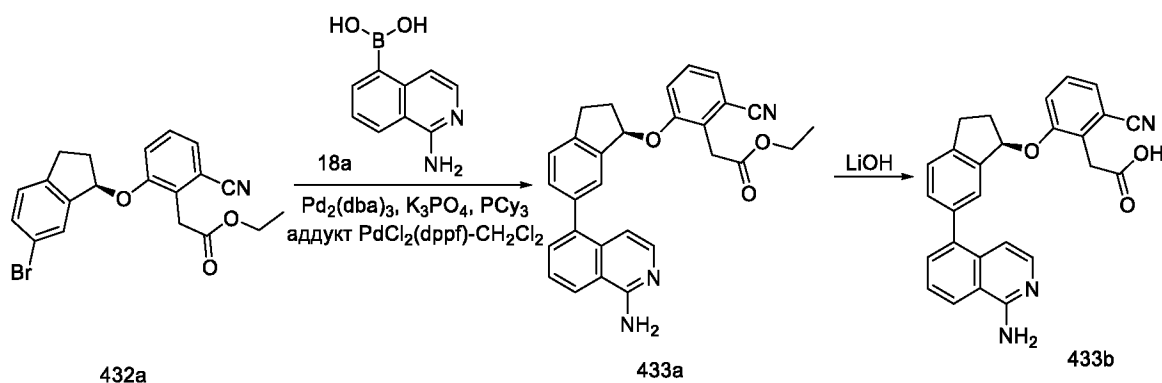
Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**432b**)

Соединение **432b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**432a**) (300 мг, 0,749 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (183 мг, 0,974 ммоль), K₃PO₄ (4M водный раствор, 749 мкл, 3,00 ммоль), PCy₃ (42,0 мг, 0,15 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (61,2 мг, 0,075 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (68,6 мг, 0,075 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**432b**) (129 мг, выход 37%); МС (ИЭР+): 464,2 (M+1); (ИЭР-): 462,1 (M-1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**432c**)

Соединение **432c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**432b**) (129 мг, 0,278 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (35,0 мг, 0,835 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**432c**) (30,3 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,85 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,99 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,88 (с, 1H), 8,29 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,92 – 7,86 (м, 2H), 7,73 – 7,65 (м, 2H), 7,56 – 7,48 (м, 2H), 7,44 (дд, *J* = 7,7, 1,1 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 6,08 - 5,96 (м, 1H), 3,68 (д, *J* = 2,9 Гц, 2H), 3,19 – 3,04 (м, 1H), 3,05 - 2,88 (м, 1H), 2,79 – 2,63 (м, 1H), 2,11 – 1,96 (м, 1H); МС (ИЭР+): 436,2 (M+1); (ИЭР-): 434,2 (M-1); оптическое вращение: -160,0 [MeOH, 0,15]; ФТ-ИК: 2227,1 см⁻¹.

Схема 433



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**433b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**433a**)

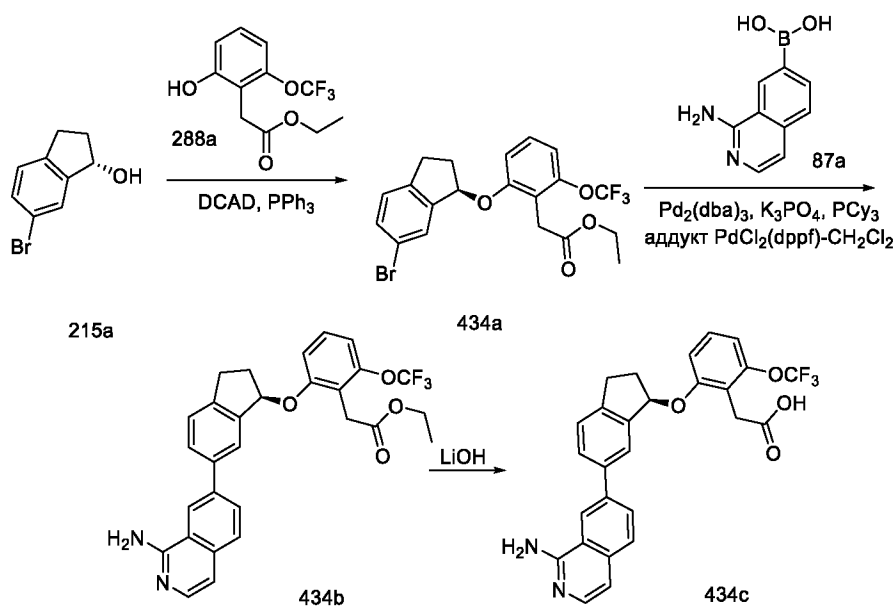
Соединение **433a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**432a**) (300 мг, 0,749 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (183 мг, 0,974 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 636 мг, 3,00 ммоль), PCy₃ (42,0 мг, 0,150 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (61,2 мг, 0,075 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (68,6 мг, 0,075 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-

1Н-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**433a**) (114 мг, выход 33%); МС (ИЭР+): 464,2 (М+1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**433b**)

5 Соединение **433b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)ацетата (**433a**) (114 мг, 0,246 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (31,0 мг, 0,738 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-6-цианофенил)уксусной кислоты (**433b**) (30,1 мг, выход 28%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,21 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 12,45 (с, 1Н, D₂O обменивающийся), 9,10 (с, 2Н, D₂O обменивающийся), 8,65 - 8,54 (м, 1Н), 7,91 - 7,85 (м, 1Н), 7,85 - 7,80 (м, 1Н), 7,68 - 7,59 (м, 2Н), 7,55 - 7,45 (м, 2Н), 7,45 - 7,37 (м, 3Н), 6,93 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 6,01 (т, *J* = 5,7 Гц, 1Н), 3,66 (д, *J* = 2,6 Гц, 2Н), 3,22 - 3,09 (м, 1Н), 3,08 - 2,91 (м, 1Н), 2,82 - 2,68 (м, 1Н), 2,14 - 2,00 (м, 1Н); МС (ИЭР+): 436,2 (М+1); оптическое вращение: -137,14 [MeOH, 0,105]; ФТ-ИК: 2227,1 см⁻¹.

Схема 434



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**434c**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**434a**)

Соединение **434a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (S)-6-бром-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ола (**215a**) (1,5 г, 7,04 ммоль) в ДХМ (40 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-6-(трифторметокси)фенил)ацетат (**288a**) (1,860 г, 7,04

ммоль), PPh_3 (2,031 г, 7,74 ммоль) и раствор DCAD (2,84 г, 7,74 ммоль) в ДХМ (8 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-BR, (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**434a**) (1,213 г, 2,64 ммоль, выход 37,5%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 481,00 (M+Na).

5 Стадия-2: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**434b**)

Соединение **434b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из

(R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-

(трифторметокси)фенил)ацетата (**434a**) (300 мг, 0,653 ммоль) в диоксане/Me-TГФ (10 мл,

10 соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-7-ил)бороновую кислоту (**87a**) (160 мг,

0,849 ммоль), K_3PO_4 (4М водный раствор, 653 мкл, 2,61 ммоль), PCu_3 (36,6 мг, 0,131 ммоль),

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ аддукт (53,3 мг, 0,065 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59,8 мг, 0,065 ммоль), с

получением после обработки и очистки, используя метод-AE, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-

15 (трифторметокси)фенил)ацетата (**434b**) (127 мг, выход 37%); МС (ИЭР+): 523,2 (M+1);

(ИЭР-): 521,1 (M-1).

Стадия-3: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**434c**)

Соединение **434c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1,

20 из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-

(трифторметокси)фенил)ацетата (**434b**) (127 мг, 0,243 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя

гидрат гидроксида лития (30,6 мг, 0,729 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки

и очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,3-

дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**434c**) (19,1 мг,

25 0,039 ммоль, выход 15,89%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,94 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,45 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 8,98 (с, 2H,

D_2O обменивающийся), 8,87 (с, 1H), 8,30 (дд, $J = 8,5, 1,7$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H),

7,94 - 7,83 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H),

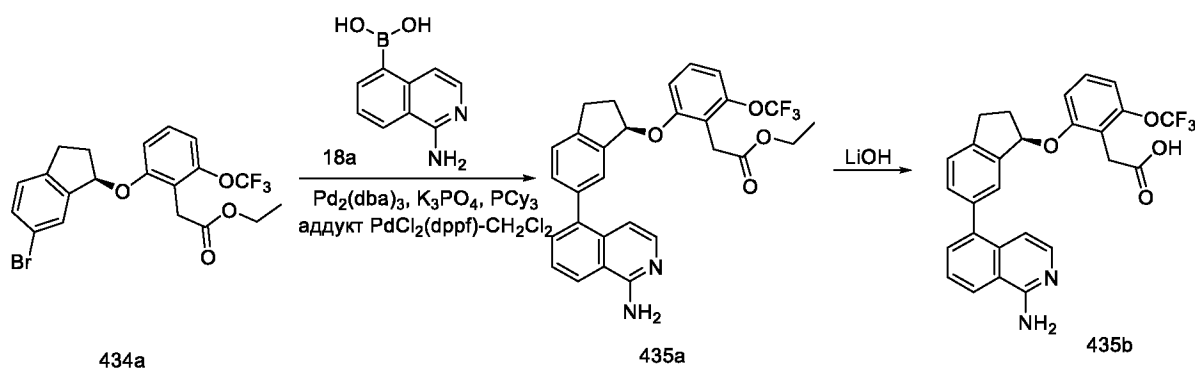
7,40 - 7,33 (м, 1H), 7,26 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,00 (дт, $J = 8,3, 1,5$ Гц, 1H), 6,00 (т, 1H), 3,52 (д,

30 $J = 2,2$ Гц, 2H), 3,20 - 3,04 (м, 1H), 3,05 - 2,87 (м, 1H), 2,80 - 2,61 (м, 1H), 2,15 - 1,96 (м, 1H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -56,08 (д, $J = 1,8$ Гц); МС (ИЭР+): 495,2 (M+1); (ИЭР-):

493,2 (M-1); оптическое вращение: -131,43 [MeOH, 0,105].

Схема 435



Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**435b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**435a**)

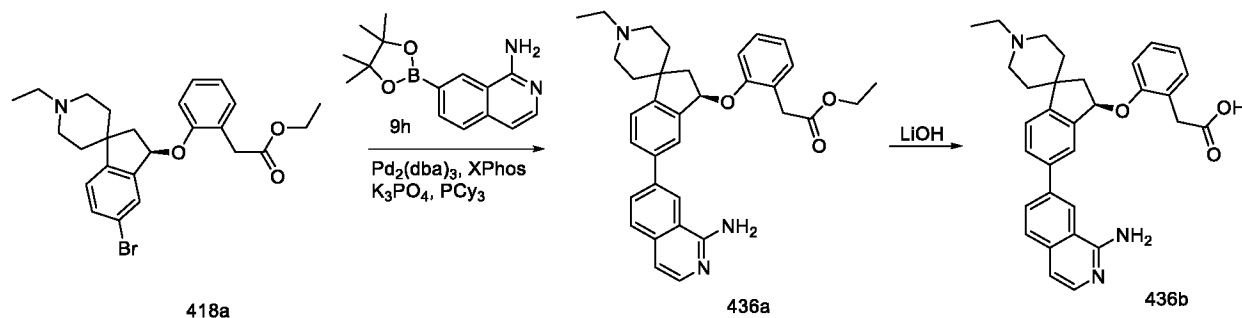
Соединение **435a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**434a**) (300 мг, 0,653 ммоль) в диоксане/Me-ТГФ (10 мл, соотношение 9:1), используя (1-аминоизохинолин-5-ил)бороновую кислоту (**18a**) (160 мг, 0,849 ммоль), K₃PO₄ (2 М водный раствор, 555 мг, 2,61 ммоль), PCy₃ (36,6 мг, 0,131 ммоль), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (53,3 мг, 0,065 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (59,8 мг, 0,065 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-АЕ, (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**435a**) (136 мг, выход 40%); МС (ИЭР+): 523,2 (M+1); (ИЭР-): 521,0 (M-1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**435b**)

Соединение **435b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из (R)-этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)ацетата (**435a**) (136 мг, 0,260 ммоль) в ТГФ (5 мл), используя гидрат гидроксида лития (32,8 мг, 0,781 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-М, HCl соли (R)-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-6-(трифторметокси)фенил)уксусной кислоты (**435b**) (40,0 мг, 0,081 ммоль, выход 31,1%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,21 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,04 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,58 (дд, *J* = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,91 – 7,80 (м, 2H), 7,60 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,52 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,44 – 7,36 (м, 3H), 7,36 – 7,30 (м, 1H), 7,01 – 6,92 (м, 2H), 5,98 (т, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,22 – 3,09 (м, 1H), 3,07 – 2,91 (м, 1H), 2,83 – 2,68 (м, 1H), 2,15 – 2,01 (м, 1H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -56,10

(д, $J = 1,9$ Гц); МС (ИЭР+): 495,2 (M+1); (ИЭР-): 493,1 (M-1); оптическое вращение: $-66,67$ [MeOH, 0,06].

Схема 436



5 Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**436b**)

Стадия-1: Получение (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**436a**)

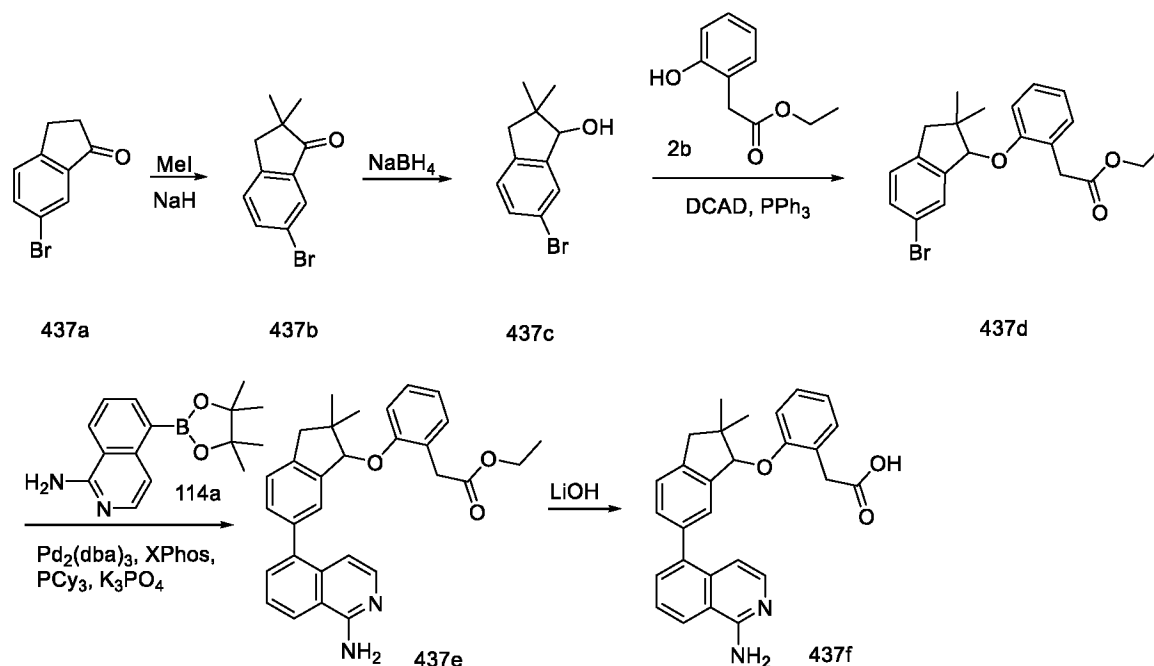
Соединение **436a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112,
10 из (R)-этил 2-(2-((5-бром-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**418a**) (85 мг, 0,180 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (97 мг, 0,36 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 120 мкл, 0,36 ммоль), PCy₃ (20,18 мг, 0,072 ммоль), XPhos (17,15 мг, 0,036 ммоль), Pd₂(dba)₃ (33,0 мг, 0,036 ммоль) и нагревая при 100 °С в
15 течение 10 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-U, (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**436a**) (56 мг, выход 58%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 536,4 (M+1).

Стадия-2: Получение (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**436b**)

Соединение **436b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1,
из (R)-этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)ацетата (**436a**) (56 мг, 0,105 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (12,93 мг, 0,540 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и
25 очистки, используя метод-M, HCl соли (R)-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-этил-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**436b**) (10 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,98 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 10,21 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 8,82 (с, 1H), 8,61 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,24 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,03 - 7,93 (м, 2H), 7,92 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,72
30 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,36 - 7,27 (м, 2H), 7,26 - 7,15 (м, 2H), 7,00 - 6,90

(м, 1H), 6,03 – 5,92 (м, 1H), 3,56 – 3,40 (м, 4H), 3,21 – 3,08 (м, 3H), 3,05 – 2,93 (м, 1H), 2,81 – 2,67 (м, 1H), 2,42 – 2,24 (м, 2H), 2,22 – 2,08 (м, 1H), 1,90 – 1,72 (м, 2H), 1,29 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H); МС (ИЭР+): 508,2 (M+1); (ИЭР-): 506,3 (M-1).

Схема 437



5

Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**437f**)

Стадия-1: Получение 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**437b**)

К раствору 6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**437a**) (15 г, 71,1 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли метилиодид (11,11 мл, 178 ммоль) перемешивали в течение 20 мин с последующим добавлением гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (7,11 г, 178 ммоль) порциями и перемешивали в течение 12 ч при КТ. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С гасили водой и экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали, используя метод-Р, с получением 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**437b**) (16,03 г, выход 94%) в виде желтого масла; МС (ИЭР+): 239,0 и 241,0 (M+1).

15

Стадия-2: Получение 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**437c**)

Соединение **437c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 205, из 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**437b**) (12 г, 50,2 ммоль) в безводном MeOH (20 мл), используя боргидрид натрия (2,85 г, 75 ммоль), с получением после обработки и очистки методом-Ж, 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**437c**) (8,4 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,38 (д,

20

$J = 1,9$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J = 7,9$, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,56 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,12 (с, 3H), 0,84 (с, 3H).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**437d**)

5 Соединение **437d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**437c**) (1 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,747 г, 4,15 ммоль), PPh_3 (1,088 г, 4,15 ммоль) и раствор DCAD (1,523 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-V, этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**437d**) (480 мг, выход 29%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 425,1 и 427,0 (M+Na).

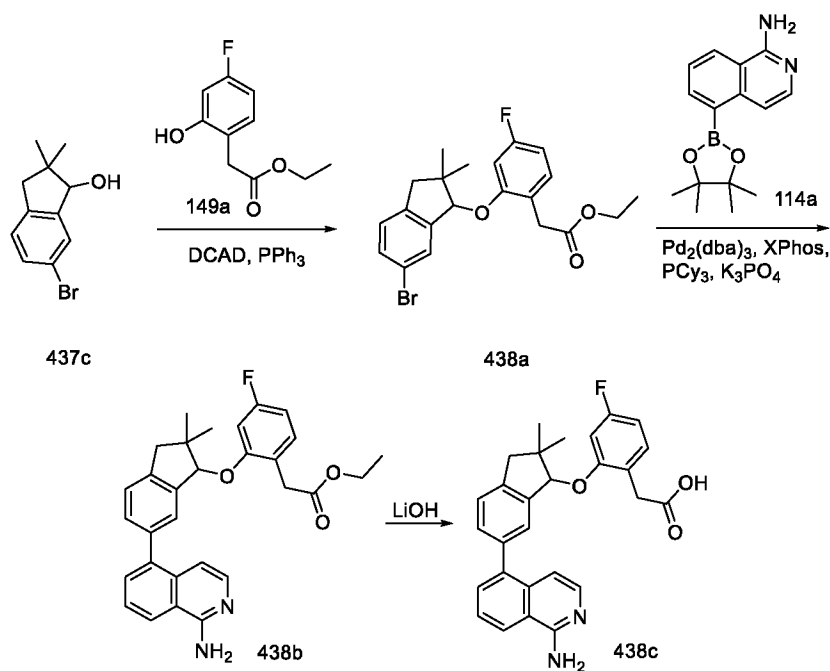
Стадия-4: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**437e**)

15 Соединение **437e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**437d**) (160 мг, 0,397 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (214 мг, 0,793 ммоль), K_3PO_4 (3M водный раствор, 264 мкл, 0,793 ммоль), PCu_3 (44,5 мг, 0,159 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (72,7 мг, 0,079 ммоль) и XPhos (37,8 мг, 0,079 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**437e**) (96 мг, выход 52%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 467,3 (M+1); (ИЭР-): 465,3 (M-1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**437f**)

25 Соединение **437f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**437e**) (96 мг, 0,206 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (28,5 мг, 1,190 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки методом-M, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**437f**) (66 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,38 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,57 (дд, $J = 8,0$, 1,7 Гц, 1H), 7,87 – 7,72 (м, 2H), 7,58 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,35 – 7,15 (м, 4H), 7,14 – 7,09 (м, 1H), 6,91 – 6,86 (м, 1H), 6,86 – 6,78 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,43 (д, $J = 2,6$ Гц, 2H), 2,88 (к, $J = 15,6$ Гц, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,13 (с, 3H); МС (ИЭР+): 439,2 (M+1); (ИЭР-): 437,3 (M-1).

Схема 438



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**438c**)

5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**438a**)

Соединение **438a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**437c**) (1 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**149a**) (0,822 г, 4,15 ммоль), PPh₃ (1,088 г, 4,15 ммоль) и раствор DCAD (1,523 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после
10 обработки и очистки, используя метод-V, этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**438a**) (600 мг, выход 34%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 421,1 и 423,1 (M+1); (ИЭР-): 419,0 и 421,0 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**438b**)

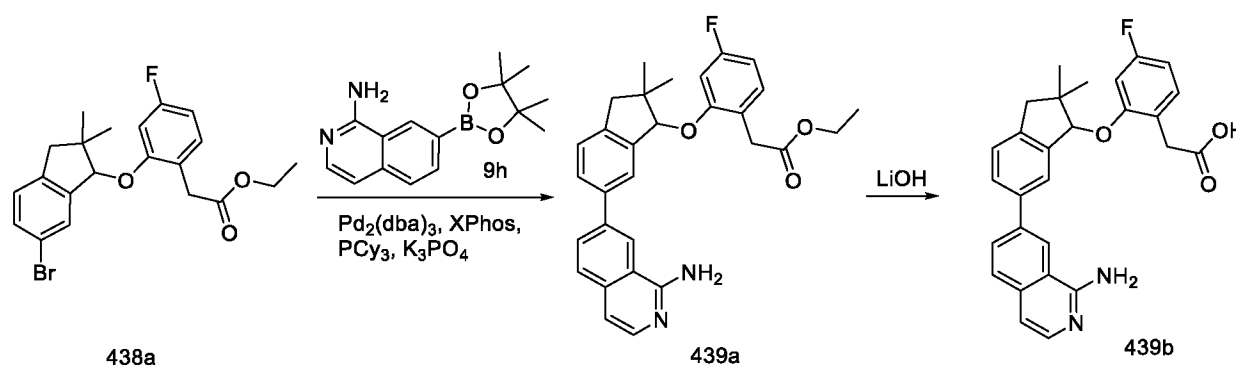
Соединение **438b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**438a**) 200 мг, 0,475 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (256 мг, 0,949 ммоль), K₃PO₄ (3M водный раствор, 316 мкл, 0,949 ммоль), PCy₃ (53,3 мг, 0,190 ммоль), Pd₂(dba)₃ (87 мг, 0,095 ммоль) и XPhos (45,3 мг, 0,095 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя
20 метод-U, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**438b**) (121 мг, выход 53%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 485,3 (M+1); (ИЭР-): 483,3 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**438c**)

5 Соединение **438c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**438b**) (121 мг, 0,250 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (34,1 мг, 1,424 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки методом-М, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-
10 ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**438c**) (86 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,46 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,09 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,22 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,59 (дд, *J* = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,90 – 7,68 (м, 2H), 7,56 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,32 (дд, *J* = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,27 – 7,17 (м, 2H), 7,17 – 7,10 (м, 1H), 6,83 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,71 (тд, *J* = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,49 – 3,37 (м, 2H), 3,01 – 2,74 (м, 2H), 1,23 (с, 3H), 1,12 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -112,79; МС (ИЭР+): 457,3 (M+1); (ИЭР-) 455,2 (M-1).

Схема 439



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-
20 ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**439b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**439a**)

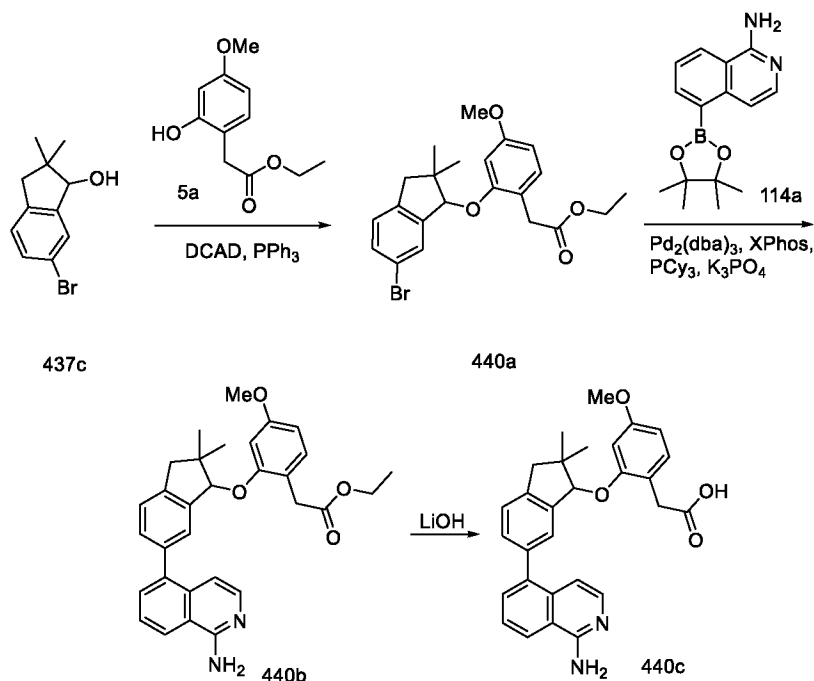
Соединение **439a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**438a**) (200 мг, 0,475 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (256 мг, 0,949 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 316 мкл, 0,949 ммоль), PCy₃ (53,3 мг, 0,190 ммоль), Pd₂(dba)₃ (87 мг, 0,095 ммоль) и XPhos (45,3 мг, 0,095 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**439a**) (55 мг, 0,114 ммоль, выход 23,91%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 485,3 (M+1); (ИЭР-): 483,2 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**439b**)

5 Соединение **439b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**439a**) (55 мг, 0,114 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (34,1 мг, 1,424 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки методом-М, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-
10 ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**439b**) (20 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,15 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,81 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,17 (дд, *J* = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,00 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,78 (дд, *J* = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,46 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,28 –
15 7,17 (м, 3H), 6,78 – 6,66 (м, 1H), 5,65 (с, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,85 (к, *J* = 15,6 Гц, 2H), 1,23 (с, 3H), 1,08 (с, 3H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -112,69; МС (ИЭР+): 457,2 (M+1); (ИЭР-): 455,2 (M-1).

Схема 440



20 Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**440c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**440a**)

Соединение **440a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**437c**) (1 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (60 мл), используя этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (0,872 г, 4,15 ммоль), PPh₃ (1,088 г, 4,15 ммоль) и раствор DCAD (1,523 г, 4,15 ммоль) в ДХМ (20 мл), с получением после

5 обработки и очистки, используя метод-P, этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**440a**) (1,2 г, выход 67%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 433,1 и 435,1 (M+1); (ИЭР-): 431,2 и 433,1 (M-1).

Стадия-2: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**440b**)

10 Соединение **440b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**440a**) (200 мг, 0,462 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (249 мг, 0,923 ммоль), K₃PO₄ (3M водный раствор, 308 мкл, 0,923 ммоль), PCu₃ (51,8 мг, 0,185 ммоль),

15 Pd₂(dba)₃ (85 мг, 0,092 ммоль) и XPhos (44,0 мг, 0,092 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**440b**) (52 мг, выход 23%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 497,2 (M+1); (ИЭР-): 495,2 (M-1).

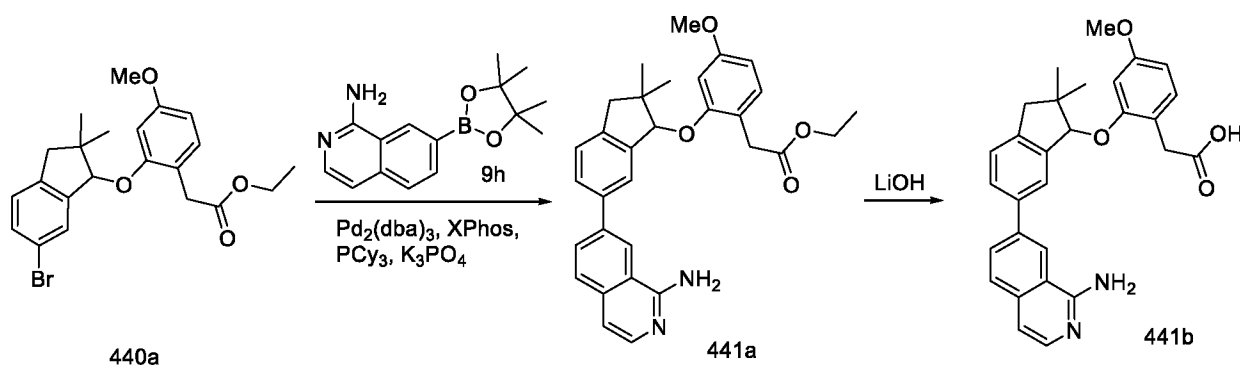
Стадия-3: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**440c**)

Соединение **440c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**440b**) (52 мг, 0,105 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (33,2 мг, 1,385 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки

25 методом-M, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусная кислота (**440c**) (24 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,22 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,97 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,56 (дд, *J* = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,88 – 7,73 (м, 2H), 7,55 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J* = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,90 – 6,74 (м, 2H), 6,46 (дд, *J* = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,38 – 3,34 (м, 2H), 2,98 – 2,78 (м, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,12 (с, 3H); МС (ИЭР+): 469,2 (M+1); (ИЭР-): 467,2 (M-1).

30

Схема 441



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**441b**)

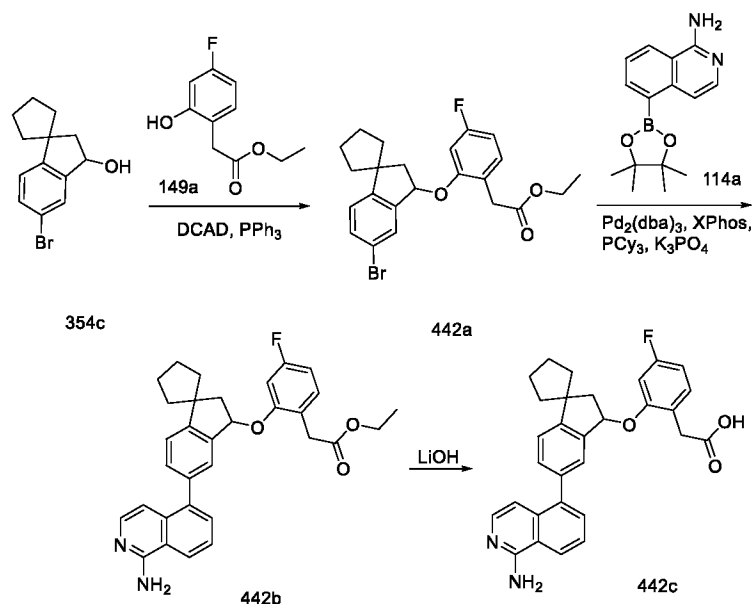
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**441a**)

Соединение **441a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**440a**) (150 мг, 0,346 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (187 мг, 0,692 ммоль), K_3PO_4 (3M водный раствор, 231 мкл, 0,692 ммоль), PCy_3 (38,8 мг, 0,138 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (63,4 мг, 0,069 ммоль) и XPhos (33,0 мг, 0,069 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**441a**) (86 мг, выход 50%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 497,3 (M+1); (ИЭР-): 495,2 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**441b**)

Соединение **441b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)ацетата (**441a**) (86 мг, 0,173 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (24,87 мг, 1,038 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки методом-M, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**441b**) (27 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,21 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,03 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,08 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,81 (с, 1H), 8,15 (дд, $J = 8,5, 1,6$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,49 (дд, $J = 8,3, 2,3$ Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,40 (с, 2H), 2,93 – 2,76 (м, 2H), 1,24 (с, 3H), 1,08 (с, 3H); МС (ИЭР+): 469,2 (M+1); (ИЭР-): 467,3 (M-1).

Схема 442



Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**442c**)

5 Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**442a**)

Соединение **442a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из 5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ола (**354c**) (1 г, 3,74 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя этил-2-(4-фтор-2-гидроксифенил)ацетат (**149a**) (0,742 г, 3,74 ммоль), PPh₃ (0,982 г, 3,74 ммоль) и раствор DCAD (1,374 г, 3,74 ммоль) в ДХМ (10 мл), с
10 получением после обработки и очистки, используя метод-Р, этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**442a**) (1 г, выход 60%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 447,1 и 449,1 (М+1); (ИЭР-): 445,0 и 447,0 (М-1).

15 Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**442b**)

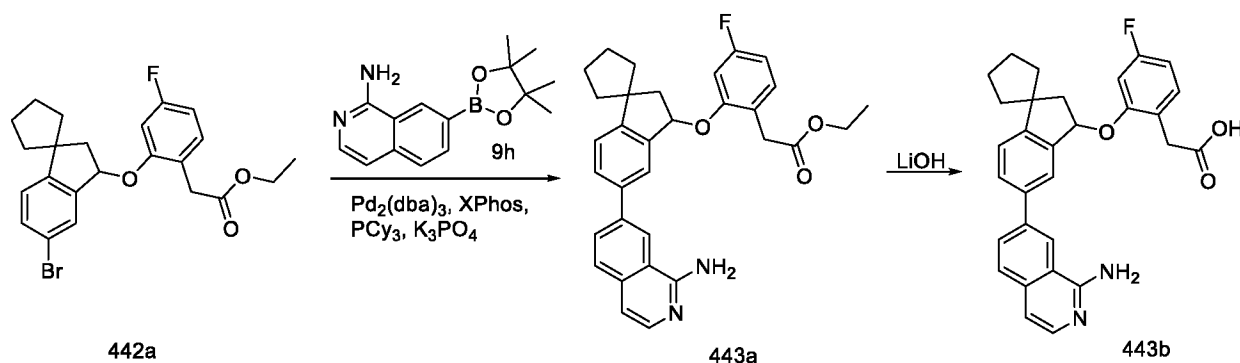
Соединение **442b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**442a**) (160 мг, 0,358 ммоль) в диоксане/2Ме-ТГФ (2 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (193 мг, 0,715 ммоль), К₃РО₄ (3М водный раствор, 238 мкл, 0,715 ммоль), РСу₃ (40,1 мг, 0,143 ммоль), Pd₂(dba)₃ (65,5 мг, 0,072 ммоль) и XPhos (34,1 мг, 0,072 ммоль), с получением после
20 обработки и очистки, используя метод-У, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**442b**) (98 мг,

0,192 ммоль, выход 53,7%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 511,3 (M+1); (ИЭР-): 509,2 (M-1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**442c**)

5 Соединение **442c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**442b**) (98 мг, 0,192 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (25,7 мг, 1,073 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки методом-М, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-5-ил)-2',3'-
10 дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**442c**) (67 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,47 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,07 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,62 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J* = 7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,86 – 7,76 (м, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,43 (дд, *J* = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 1,6
15 Гц, 1H), 7,26 – 7,10 (м, 2H), 6,97 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,72 (тд, *J* = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,97 – 5,88 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 2,73 – 2,62 (м, 1H), 1,99 – 1,94 (м, 1H), 1,94 – 1,67 (м, 8H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -112,90; МС (ИЭР+): 483,2 (M+1); (ИЭР-): 481,3 (M-1).

Схема 443



20 Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**443b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**443a**)

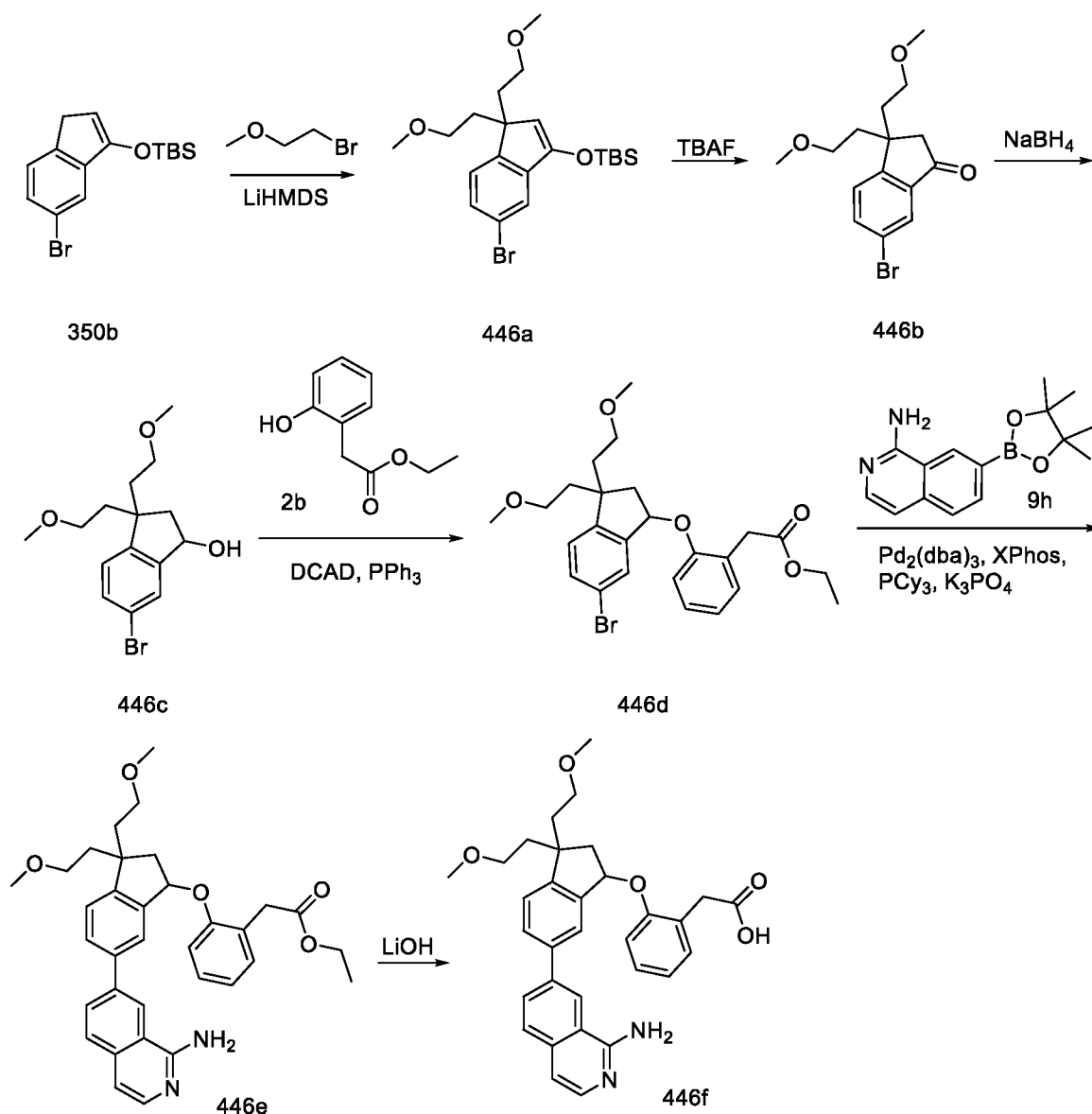
Соединение **443a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,
25 из этил-2-(2-((5'-бром-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**442a**) (140 мг, 0,313 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (169 мг, 0,626 ммоль), K₃PO₄ (3M водный раствор, 209 мкл, 0,626 ммоль), PCy₃ (35,1 мг, 0,125 ммоль), Pd₂(dba)₃ (57,3 мг, 0,063 ммоль), XPhos (29,8 мг, 0,063 ммоль), с получением после

обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**443a**) (62 мг, выход 39%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 511,3 (M+1); (ИЭР-): 509,3 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**443b**)

5 Соединение **443b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)ацетата (**443a**) (62 мг, 0,121 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (22,48 мг, 0,939 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и
10 очистки методом-M, HCl соли 2-(2-((5'-(1-аминоизохинолин-7-ил)-2',3'-дигидроспиро[циклопентан-1,1'-инден]-3'-ил)окси)-4-фторфенил)уксусной кислоты (**443b**) (23 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,22 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,18 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,06 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,88 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 8,30 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J* = 8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,30 – 7,12 (м, 3H), 6,75 (тд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,98 – 5,87 (м, 1H), 3,45 (д, *J* = 3,8 Гц, 2H), 2,69 – 2,59 (м, 1H), 1,98 – 1,93 (м, 1H), 1,92 – 1,67 (м, 8H); ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -112,84; МС (ИЭР+): 483,2 (M+1); (ИЭР-): 481,1 (M-1).

Схема 446



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**446f**)

Стадия-1: Получение ((5-бром-1,1-бис(2-метоксиэтил)-1H-инден-3-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (**446a**)

Соединение **446a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 350, из ((5-бром-1H-инден-3-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (**350b**) (6 г, 18,44 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл), используя LiHMDS (1,0 М в ТГФ) (46,1 мл, 46,1 ммоль), раствор 1-бром-2-метоксиэтила (5,64 г, 40,6 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл), перемешивая при -78 °С в течение 3 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-V, ((5-бром-1,1-бис(2-метоксиэтил)-1H-инден-3-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (**446a**) (3,5 г, выход 43%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,18 – 7,10 (м, 2H), 7,00 (т, *J* = 1,1 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 2,87 – 2,74 (м, 8H), 2,64 – 2,51 (м, 2H), 1,89 – 1,64 (м, 4H), 0,75 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия-2: Получение 6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**446b**)

Соединение **446b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 350, из ((5-бром-1,1-бис(2-метоксиэтил)-1H-инден-3-ил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (**446a**) (3,5 г, 7,93 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл), используя ТВАФ (1,0 М в ТГФ; 11,89 мл, 11,89 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, 6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**446b**) (2,01 г, выход 77%) в виде светло-коричневого масла; МС (ИЭР+): 327,0 и 329,0 (M+1).

Стадия-3: Получение 6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**446c**)

Соединение **446c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 205, из 6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**446b**) (2 г, 6,11 ммоль) в безводном MeOH (20 мл), используя борогидрид натрия (0,347 г, 9,17 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-I, 6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**446c**) (1,5 г, выход 75%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,49 – 7,34 (м, 2H), 7,16 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,37 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 5,05 (к, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,38 – 3,29 (м, 1H), 3,26 – 3,20 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,16 – 3,09 (м, 5H), 2,37 – 2,26 (м, 1H), 2,05 – 1,99 (м, 1H), 1,88 – 1,68 (м, 4H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**446d**)

Соединение **446d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из 6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**446c**) (1,5 г, 4,56 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,821 г, 4,56 ммоль), PPh₃ (1,195 г, 4,56 ммоль) и раствор DCAD (1,673 г, 4,56 ммоль) в ДХМ (60 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-V, этил-2-(2-((6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**446d**) (1,01 г, выход 45%) в виде прозрачного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,55 (дд, *J* = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,25 (м, 2H), 7,23 (дд, *J* = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (тд, *J* = 7,4, 1,1 Гц, 1H), 5,79 (т, *J* = 6,2 Гц, 1H), 4,03 – 3,91 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,33 – 3,17 (м, 4H), 3,16 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 2,69 (дд, *J* = 13,8, 7,3 Гц, 1H), 1,99 – 1,76 (м, 5H), 1,05 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+) 513,1 и 515,1 (M+Na).

Стадия-5: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**446e**)

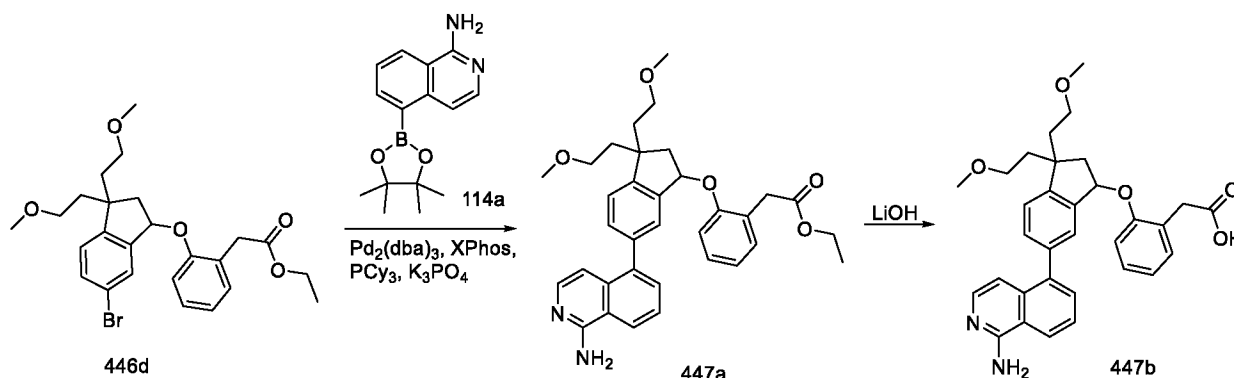
Соединение **446e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**446d**) (200 мг, 0,407 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (2 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (220 мг, 0,814

ммоль), K_3PO_4 (3M водный раствор, 271 мкл, 0,814 ммоль), PCu_3 (45,7 мг, 0,163 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (74,5 мг, 0,081 ммоль) и $XPhos$ (38,8 мг, 0,081 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**446e**) (71 мг, выход 32%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 555,3 (M+1); (ИЭР-): 553,2 (M-1).

Стадия-6: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**446f**)

Соединение **446f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**446e**) (71 мг, 0,128 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (29,2 мг, 1,221 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки методом-M, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**446f**) (22 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,17 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,05 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,89 (с, 1H), 8,32 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,1, 1,8$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 – 7,15 (м, 4H), 6,93 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 5,86 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,51 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,30 – 3,20 (м, 4H), 3,18 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 2,81 – 2,71 (м, 1H), 2,10 – 1,84 (м, 5H); МС (ИЭР+): 527,2 (M+1); (ИЭР-): 525,2 (M-1).

Схема 447



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**447b**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**447a**)

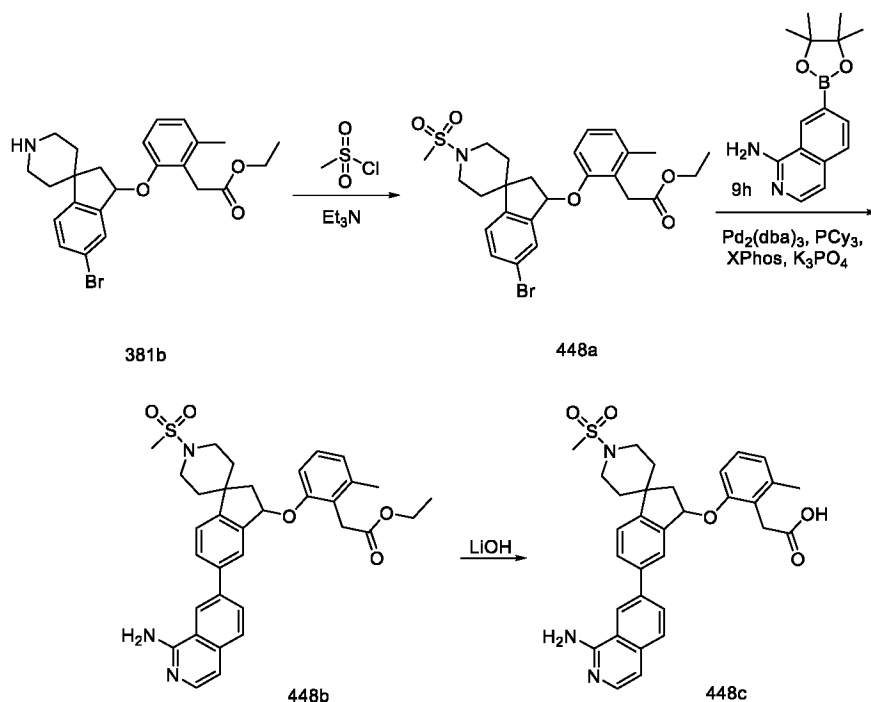
Соединение **447a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((6-бром-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**446d**) (200 мг, 0,407 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (2 мл), используя

5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (220 мг, 0,814 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 271 мкл, 0,814 ммоль), PCu_3 (45,7 мг, 0,163 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (74,5 мг, 0,081 ммоль) и XPhos (38,8 мг, 0,081 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-U, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**447a**) (162 мг, 0,292 ммоль, выход 71,8%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 555,3 (M+1); (ИЭР-): 553,2 (M-1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**447b**)

10 Соединение **447b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**447a**) (162 мг, 0,292 ммоль) в ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (29,2 мг, 1,221 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки методом-M, HCl соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3,3-бис(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**447b**) (112 мг, выход 52%) в виде
15 белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,55 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,26 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,65 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,99 – 7,88 (м, 1H), 7,84 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,53 – 7,35 (м, 3H), 7,27 (тд, $J = 7,7, 7,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,23 – 7,14 (м, 2H), 6,99 (д, $J = 7,2$ Гц,
20 1H), 6,95 – 6,85 (м, 1H), 5,86 (т, $J = 6,2$ Гц, 1H), 3,48 (д, $J = 2,7$ Гц, 2H), 3,32 – 3,23 (м, 4H), 3,20 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,84 – 2,72 (м, 1H), 2,18 – 1,82 (м, 5H); МС (ИЭР+): 527,3 (M+1); (ИЭР-) 525,2 (M-1).

Схема 448



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**448c**)

Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-бром-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**448a**)

К охлажденному льдом раствору этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата, ТФУ (**381b**) (0,7 г, 1,223 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,545 мл, 3,91 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (0,182 г, 1,590 ммоль) и оставляли нагреваться до КТ перемешивая в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили раствором NH₄Cl (3 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы промывали H₂O, соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали, используя метод-О, с получением этил-2-(2-((5-бром-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**448a**) (0,42 г, выход 64%) в виде прозрачного геля; МС (ИЭР+): 558,1 (M+Na).

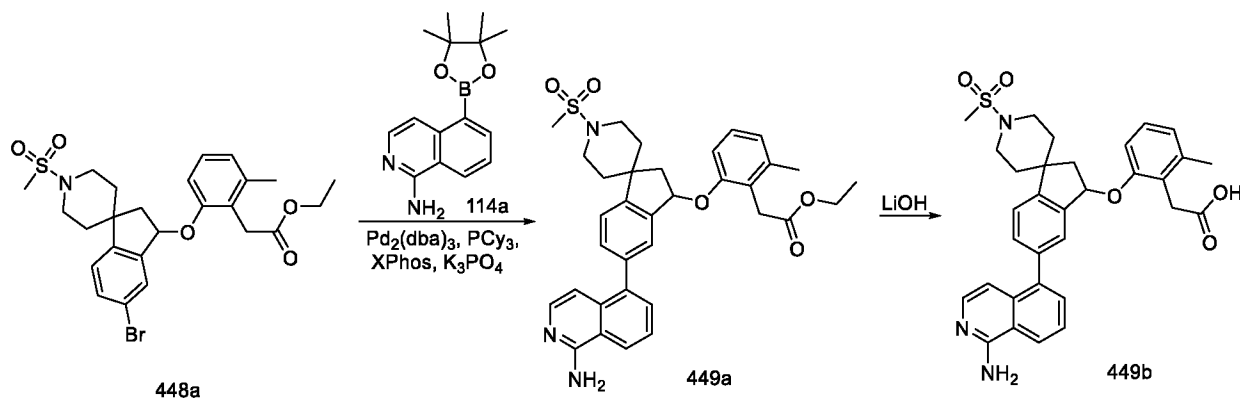
Стадия-2: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**448b**)

Соединение **448b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112, из этил-2-(2-((5-бром-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**448a**) (0,21 г, 0,391 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (3 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (0,211 г, 0,783 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 0,261 мл, 0,783 ммоль), PCy₃ (0,044 г, 0,157 ммоль), XPhos (0,019 г, 0,039 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,072 г, 0,078 ммоль) и нагревая при 100

°С в течение 4 ч, с получением после обработки и очистки методом-F, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**448b**) (82 мг, выход 35%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 600,2 (M+1).

- 5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**448c**)
- Соединение **448c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**448b**) (80 мг, 0,133 ммоль) в MeOH (1
- 10 мл) и ТГФ (1 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 534 мкл, 0,534 ммоль) с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**448c**) (23 мг, выход 30%) в виде белого твердого
- 15 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,17 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,11 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,09 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,90 (с, 1H), 8,32 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,04 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,98 – 7,82 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33 – 7,11 (м, 3H), 6,90 – 6,77 (м, 1H), 5,94 (дд, *J* = 6,8, 3,7 Гц, 1H), 3,70 – 3,45 (м, 4H), 3,05 – 2,75 (м, 5H), 2,65 (дд, *J* = 13,9, 6,8 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,13 – 1,93 (м, 3H), 1,82 – 1,60 (м, 2H); МС (ИЭР+): 572,2 (M+1); (ИЭР-): 570,2 (M-1).

20 Схема 449



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**449b**)

- Стадия-1: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**449a**)

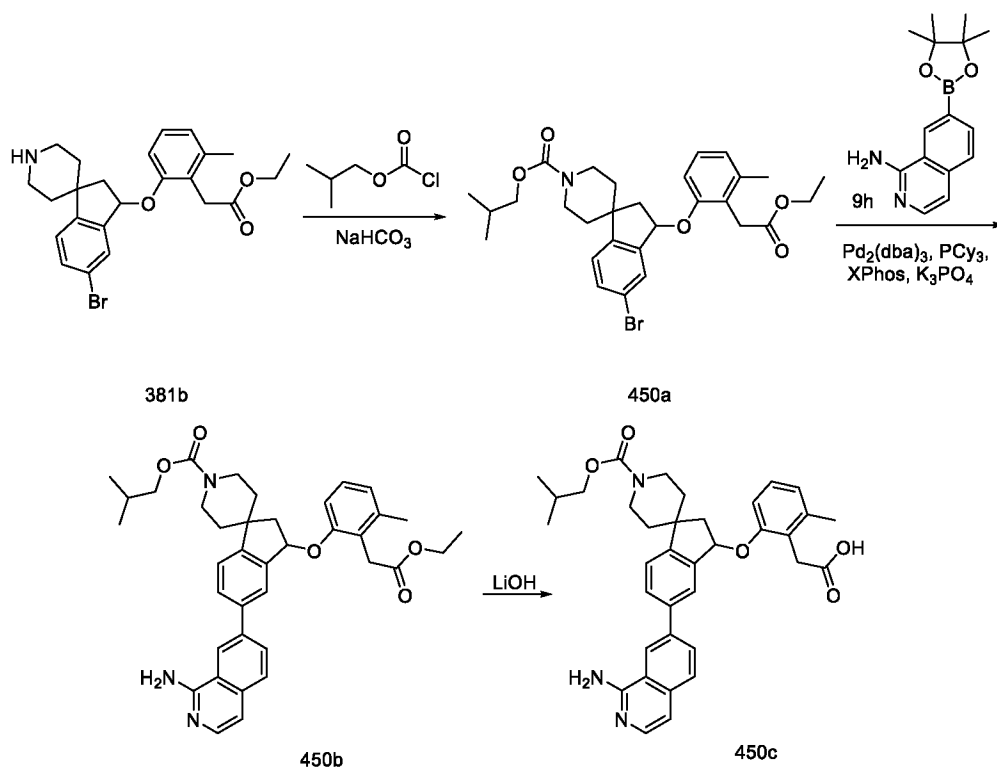
Соединение **449a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**448a**) (210 мг, 0,391 ммоль) в диоксане/2Me-ТГФ (3 мл),

используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (211 мг, 0,783 ммоль), K_3PO_4 (3M водный раствор, 261 мкл, 0,783 ммоль), PCu_3 (43,9 мг, 0,157 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (71,7 мг, 0,078 ммоль) и XPhos (18,66 мг, 0,039 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-F, этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**449a**) (123 мг, 0,205 ммоль, выход 52,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 600,2 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**449b**)

10 Соединение **449b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата (**449a**) (120 мг, 0,2 ммоль) в MeOH (1,6 мл) и ТГФ (1,6 мл), используя гидроксид лития (1N водный раствор; 800 мкл, 0,8 ммоль) перемешивая в течение 28 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метилсульфонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**449b**) (45 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,43 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,21 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,63 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,97 – 7,77 (м, 2H), 7,69 – 7,55 (м, 2H), 7,51 – 7,39 (м, 2H), 7,20 – 7,07 (м, 2H), 6,97 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J = 7,4, 1,5$ Гц, 1H), 5,92 (дд, $J = 6,8, 4,1$ Гц, 1H), 3,60 (т, $J = 12,1$ Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,06 – 2,79 (м, 5H), 2,72 (дд, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,14 – 1,89 (м, 3H), 1,85 – 1,64 (м, 2H); МС (ИЭР+): 572,2 (M+1); (ИЭР-): 570,2 (M-1).

Схема 450



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-дигидроspiro[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**450c**)

Стадия-1: Получение изобутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроspiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**450a**)

Соединение **450a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 370, из этил-2-(2-((5-бром-2,3-дигидроspiro[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)ацетата, ТФУ (**381b**) (0,7 г, 1,223 ммоль) в ТГФ (10 мл), используя гидрокарбонат натрия (3,06 мл, 6,11 ммоль) и изобутилкарбонхлоридат (0,251 г, 1,834 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-Р, изобутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроspiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**450a**) (0,54 г, выход 79%) в виде прозрачного масла; МС (ИЭР+): 580,3 (М+Na).

Стадия-2: Получение изобутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроspiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**450b**)

Соединение **450b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112, из изобутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроspiro[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**450a**) (0,27 г, 0,483 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (0,261 г, 0,967 ммоль), K₃PO₄ (3М водный раствор, 0,322 мл, 0,967 ммоль), PCy₃ (0,054 г, 0,193 ммоль), XPhos (0,023 г, 0,048 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,089 г, 0,097 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 4 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-Ф, изобутил-5-(1-

аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-

дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**450b**) (142 мг, выход 47%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-

5 дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**450c**)

Соединение **450c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1,

из изобутил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-

10 дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**450b**) (140 мг, 0,225 ммоль) в MeOH (1,8 мл) и ТГФ (1,8 мл), используя гидроксид лития (1 N раствор, 901 мкл, 0,901 ммоль), с

получением после обработки и очистки, используя метод-BV, HCl соли 2-(2-((5-(1-

аминоизохинолин-7-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-

пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**450c**) (28 мг, выход 21%) в виде

15 белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,13 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,05 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,00 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,87 (с, 1H), 8,30 (дд, *J* = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,93 –

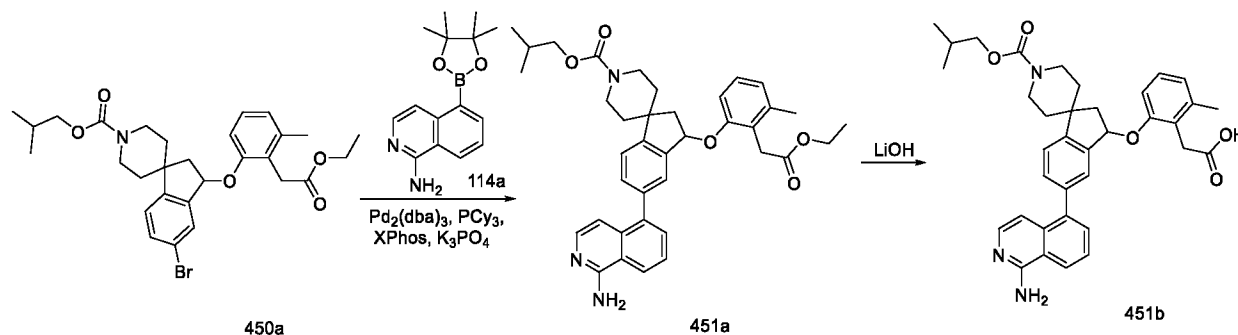
7,82 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,28 – 7,11 (м, 3H), 6,86 – 6,79

(м, 1H), 5,97 – 5,87 (м, 1H), 4,14 – 3,92 (м, 2H), 3,81 (д, 2H), 3,61 – 3,42 (м, 2H), 3,21 – 2,90

(м, 2H), 2,77 – 2,62 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,17 – 2,03 (м, 1H), 1,99 – 1,73 (м, 3H), 1,68 – 1,48 (м,

2H), 0,91 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,2 (M-1).

20 Схема 451



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-

дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенил)уксусной кислоты (**451b**)

Стадия-1: Получение изобутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-

25 метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**451a**)

Соединение **451a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1,

из изобутил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-

мг, 0,967 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 322 мкл, 0,967 ммоль), PCu_3 (54,2 мг, 0,193 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (89 мг, 0,097 ммоль) и XPhos (23,05 мг, 0,048 ммоль) перемешивая при 100 °С в течение 4 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-F, изобутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-

5 дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**451a**) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 622,3 (M+1).

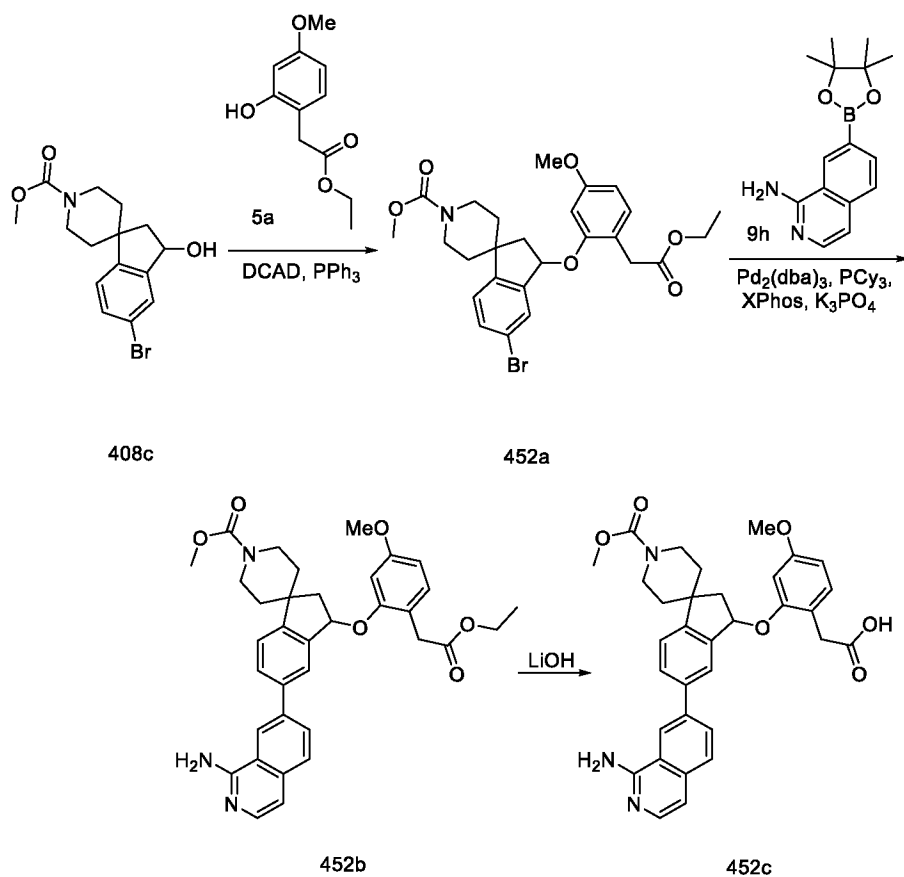
Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(изобутоксикарбонил)-2,3-

Соединение **451b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1,

10 из изобутил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилфенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**451a**) (135 мг, 0,217 ммоль) в MeOH (1,8 мл) и ТГФ (1,8 мл), используя гидроксид лития (1N водный раствор; 868 мкл, 0,868 ммоль), с получением после обработки и очистки методом-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-

15 пиперидин]-3-ил)окси)-6-метилфенилуксусной кислоты (**451b**) (67 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,46 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,06 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,22 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,63 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,93 – 7,79 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,47 – 7,36 (м, 2H), 7,20 – 7,06 (м, 2H), 6,96 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J = 6,5, 2,1$ Гц, 1H), 20 5,98 – 5,83 (м, 1H), 4,16 – 3,92 (м, 2H), 3,82 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,13 – 2,92 (м, 2H), 2,77 (дд, $J = 13,9, 6,9$ Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,16 – 2,04 (м, 1H), 1,99 – 1,73 (м, 3H), 1,73 – 1,50 (м, 2H), 0,91 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H); МС (ИЭР+): 594,3 (M+1); (ИЭР-): 592,2 (M-1).

Схема 452



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**452c**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-3-(2-(2-этоксипропан-2-ил)-5-метоксифенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**452a**)

Соединение **452a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из метил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408c**) (0,6 г, 1,764 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя PPh_3 (0,555 г, 2,116 ммоль), этил-2-(2-гидрокси-4-метоксифенил)ацетат (**5a**) (0,445 г, 2,116 ммоль) и раствор DCAD (0,777 г, 2,116 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, метил-5-бром-3-(2-(2-этоксипропан-2-ил)-5-метоксифенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**452a**) (0,51 г, 0,958 ммоль, выход 54,3%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 554,1 (M+Na).

Стадия-2: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этоксипропан-2-ил)-5-метоксифенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**452b**)

Соединение **452b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112, из метил-5-бром-3-(2-(2-этоксипропан-2-ил)-5-метоксифенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**452a**) (0,25 г, 0,470 ммоль) в диоксане/2-МетГФ (4 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (0,254 г, 0,939 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 0,313 мл, 0,939 ммоль), PCy_3 (0,040 г, 0,141

ммоль), XPhos (0,022 г, 0,047 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (0,086 г, 0,094 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 6 ч, с получением после обработки и очистки методом-BW, метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)-2,3-

дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**452b**) (60 мг, выход 21%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 596,3 (M+1).

Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**452c**)

Соединение **452c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)-2,3-

дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**452b**) (60 мг, 0,101 ммоль) в MeOH (0,8 мл) и ТГФ (0,8 мл), используя гидроксид лития (1N водный раствор; 403 мкл, 0,403 ммоль), с получением после обработки и очистки методом-G дважды, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**452c**) (5 мг, выход 9%) в виде белого твердого

вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,99 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,00 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,87 (с, 1H), 8,30 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,03 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,93 – 7,81 (м, 2H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,85 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 6,51 (дд, *J* = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,05 – 5,81 (м, 1H), 4,14 – 3,86 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,14

– 2,64 (м, 3H), 2,13 – 1,99 (м, 1H), 1,95 – 1,74 (м, 2H), 1,66 – 1,48 (м, 2H); МС (ИЭР+): 568,3 (M+1); (ИЭР-): 566,2 (M-1).

Схема 453

Схема 453

Схема 453

Схема 453

Схема 453

Схема 453

Схема 453

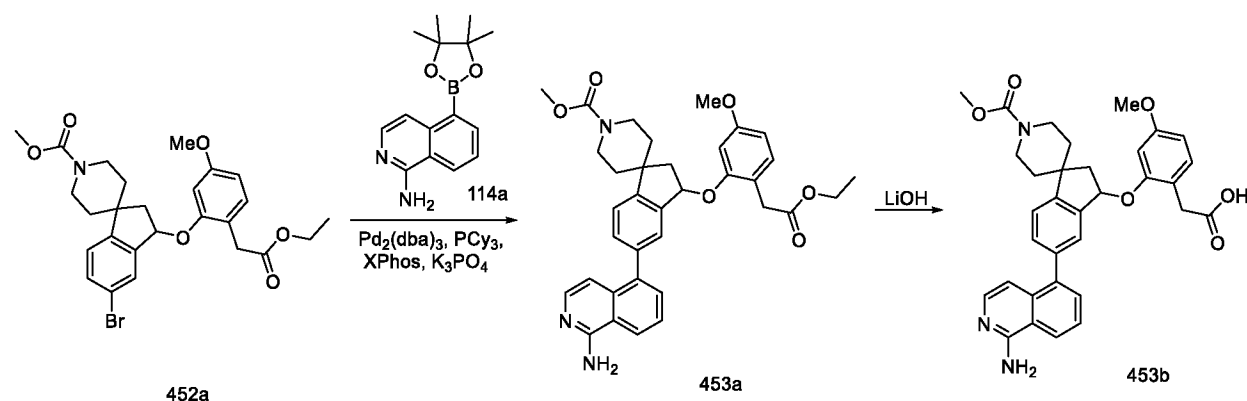
Схема 453

Схема 453

Схема 453

Схема 453

Схема 453



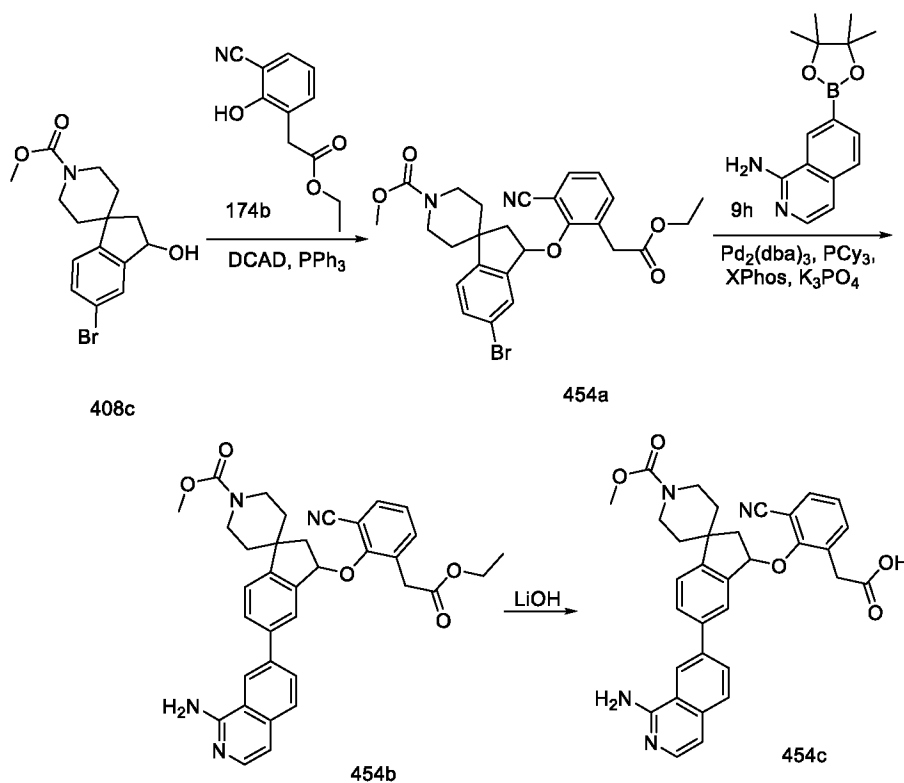
Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**453b**)

Стадия-1: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**453a**)

Соединение **453a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112, из метил-5-бром-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифеноксид)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**452a**) (0,25 г, 0,470 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (4 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (0,254 г, 0,939 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 313 мл, 0,961 ммоль), PCu_3 (0,040 г, 0,141 ммоль), XPhos (0,022 г, 0,047 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,086 г, 0,094 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 6 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-BW, метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифеноксид)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**453a**) (130 мг, 0,218 ммоль, выход 46,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 596,3 (М+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метилфенил)уксусной кислоты (**453b**)
Соединение **453b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-метоксифеноксид)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**453a**) (130 мг, 0,218 ммоль) в MeOH (1,6 мл) и ТГФ (1,6 мл), используя гидроксид лития (1N водный раствор; 873 мкл, 0,873 ммоль), с получением после обработки и очистки методом-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-4-метоксифенил)уксусной кислоты (**453b**) (57 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,32 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 11,96 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,17 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,61 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,95 – 7,78 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,47 – 7,32 (м, 2H), 7,08 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J = 8,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,02 – 5,88 (м, 1H), 4,15 – 3,91 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,29 (с, 2H), 3,23 – 2,85 (м, 2H), 2,76 (дд, $J = 13,7, 6,9$ Гц, 1H), 2,08 (дд, $J = 13,7, 4,4$ Гц, 1H), 1,98 – 1,72 (м, 2H), 1,72 – 1,50 (м, 2H); МС (ИЭР+): 568,2 (М+1); (ИЭР-): 566,2 (М-1).

Схема 454



Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**454c**)

Стадия-1: Получение метил-5-бром-3-(2-циано-6-(2-этоксипропан-2-ил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**454a**)

Соединение **454a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из метил-5-бром-3-гидрокси-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**408c**) (0,6 г, 1,764 ммоль) в ДХМ (30 мл), используя PPh_3 (0,555 г, 2,116 ммоль), этил-2-(3-циано-2-гидроксифенил)ацетат (**174b**) (0,434 г, 2,116 ммоль) и раствор DCAD (0,777 г, 2,116 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-О, метил-5-бром-3-(2-циано-6-(2-этоксипропан-2-ил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**454a**) (0,89 г, выход 96%) в виде прозрачного геля; МС (ИЭР+): 549,1 (M+Na).

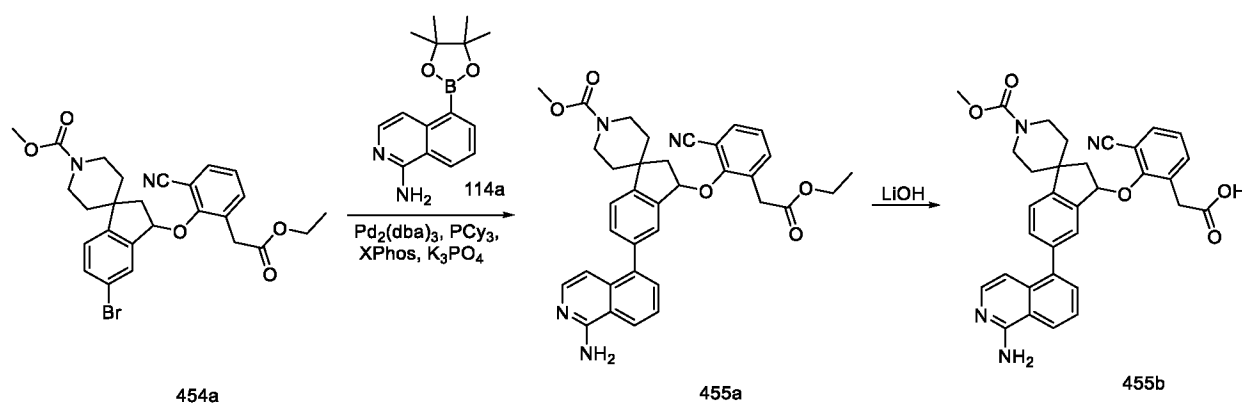
Стадия-2: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-циано-6-(2-этоксипропан-2-ил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**454b**)

Соединение **454b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112, из метил-5-бром-3-(2-циано-6-(2-этоксипропан-2-ил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**454a**) (0,41 г, 0,777 ммоль) в диоксане/2-МетГФ (5 мл), используя 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (0,420 г, 1,555 ммоль), K_3PO_4 (3М водный раствор, 0,518 мл, 1,555 ммоль), PCy_3 (0,065 г, 0,233 ммоль), XPhos (0,037 г, 0,078 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,142 г, 0,155 ммоль) и нагревая при 100

°С в течение 4 ч, с получением после обработки и очистки методом-BW, метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-циано-6-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**454b**) (172 мг, выход 38%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 591,3 (M+1).

- 5 Стадия-3: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**454c**)
- Соединение **454c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(2-циано-6-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**454b**) (170 мг, 0,288 ммоль) в MeOH
- 10 (2,5 мл) и ТГФ (2,5 мл), используя гидроксид лития (1N водный раствор; 1151 мкл, 1,151 ммоль), с получением после обработки и очистки методом-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-7-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**454c**) (83 мг, выход 51%) в виде белого твердого
- 15 вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,24 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,48 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,11 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,85 (с, 1H), 8,10 (дд, *J* = 8,5, 1,6 Гц, 1H), 8,05 – 7,89 (м, 2H), 7,79 (дд, *J* = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,66 – 7,61 (м, 2H), 7,56 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,36 – 7,21 (м, 2H), 5,97 – 5,84 (м, 1H), 4,17 – 3,92 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,56 – 3,38 (м, 2H), 3,22 – 2,88 (м, 2H), 2,59 – 2,53 (м, 1H), 2,47 – 2,39 (м, 1H), 2,00 – 1,75 (м, 3H), 1,45 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H); МС (ИЭР+): 563,2 (M+1); (ИЭР-): 561,2 (M-
- 20 1); ФТ-ИК: 2230,8 см⁻¹.

Схема 455



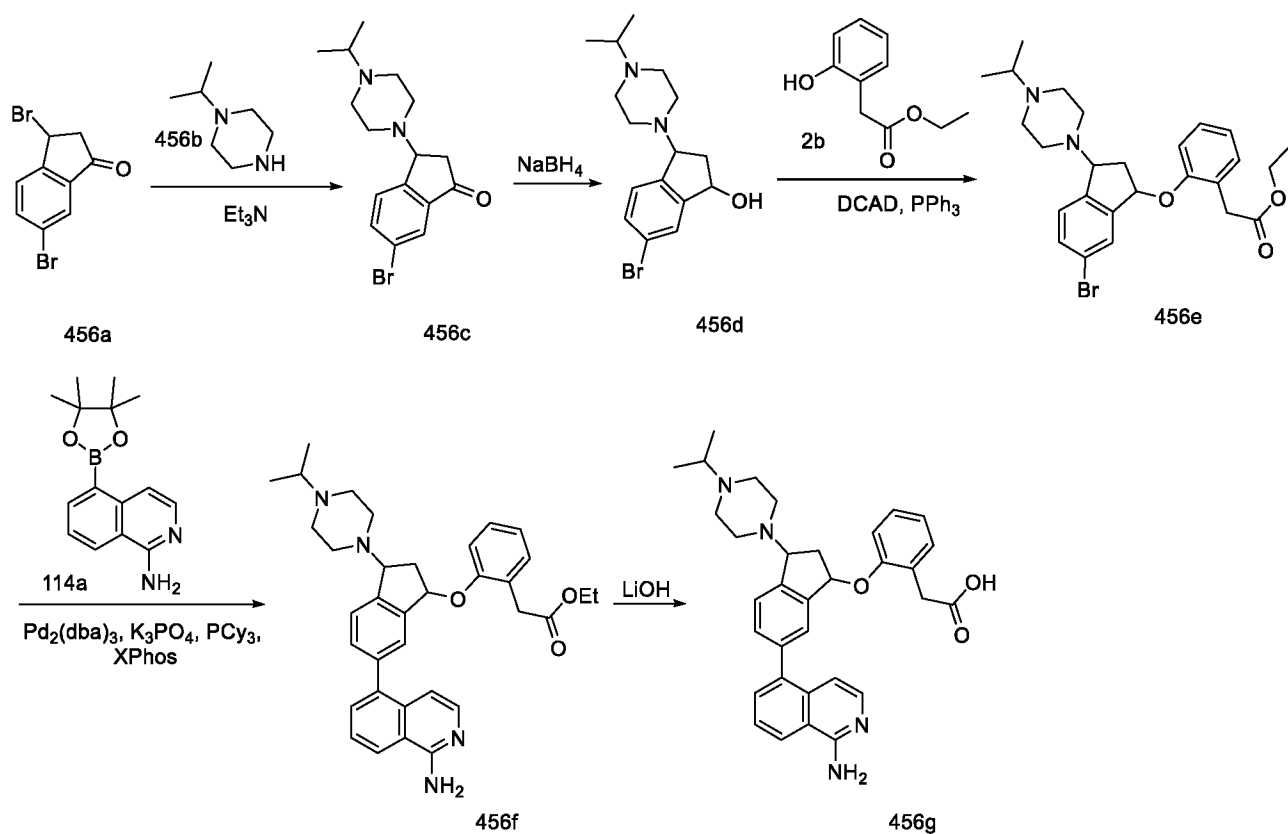
Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**455b**)

- 25 Стадия-1: Получение метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-циано-6-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**455a**)
- Соединение **455a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112, из метил-5-бром-3-(2-циано-6-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-

1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**454a**) (0,41 г, 0,777 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (5 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (0,420 г, 1,555 ммоль), K_3PO_4 (3M водный раствор, 0,518 мл, 1,555 ммоль), PCu_3 (0,065 г, 0,233 ммоль), XPhos (0,037 г, 0,078 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,142 г, 0,155 ммоль) и нагревая при 5 100 °С в течение 4 ч, с получением после обработки и очистки, используя метод-BW, метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-циано-6-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**455a**) (130 мг, выход 46,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества; МС (ИЭР+): 596,3 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-10 дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**455b**)
Соединение **455b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из метил-5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(2-циано-6-(2-этокси-2-оксоэтил)фенокси)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (**455a**) (220 мг, 0,372 ммоль) в MeOH (3 мл) и ТГФ (3 мл), используя гидроксид лития (1N водный раствор; 1490 мкл, 1,490 15 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя метод-G, HCl соли 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1'-(метоксикарбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-ил)окси)-3-цианофенил)уксусной кислоты (**455b**) (147 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,38 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 12,47 (с, 1H, D_2O обменивающийся), 9,15 (с, 2H, D_2O обменивающийся), 8,65 – 8,51 (м, 1H), 20 7,85 – 7,71 (м, 3H), 7,69 – 7,57 (м, 3H), 7,46 (дд, $J = 7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 1H), 6,99 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,85 (дд, $J = 6,7, 2,3$ Гц, 1H), 4,22 – 3,94 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,60 – 3,37 (м, 2H), 3,25 – 2,90 (м, 2H), 2,69 – 2,56 (м, 1H), 2,48 – 2,38 (м, 1H), 2,05 – 1,80 (м, 3H), 1,55 – 1,43 (м, 1H); МС (ИЭР+): 563,3 (M+1); (ИЭР-): 561,2 (M-1); ФТ-ИК: 2230,8 cm^{-1} .

25 Схема 456



Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**456g**)

Стадия-1: Получение 6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**456c**)

К перемешиваемому раствору 3,6-дибром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**456a**) (3,0 г, 10,42 ммоль; номер CAS 1443227-18-6) в ДХМ (10 мл) в атмосфере азота добавляли Et₃N (4,26 мл, 31,26 ммоль), 1-изопропилпиперазин (**456b**) (2,0 г, 15,63 ммоль; номер CAS 4318-42-7) и перемешивали при КТ в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли воде и ДХМ и экстрагировали 2х ДХМ. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя метод-ВУ, с получением 6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**456c**) (1,2 г, выход 35%) в виде бесцветного сиропа. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 2,0, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,51 (дд, J = 3,2, 3,6 Гц, 1H), 2,85-2,37 (м, 9H), 2,38 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,04 (д, J = 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 337,0 (M+1).

Стадия-2: Получение 6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**456d**)

Соединение **456d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 205, из 6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**456c**) (1,2 г, 3,56 ммоль) в безводном MeOH (24 мл), используя борогидрид натрия (0,269 г, 7,12 ммоль), с

получением после обработки и очистки, используя очистку методом-ВУ, 6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ол (**456d**) (1,0 г, выход 83%) в виде бесцветного сиропа; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,46 (с, 1Н), 7,41 (д, *J* = 8,4, Гц, 1Н), 7,18 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 5,49 (д, *J* = 5,6 Гц, 1Н), 4,87 (к, *J* = 6,8 Гц, 2Н), 4,09 (т, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 2,67-2,32 (м, 9Н), 1,77-1,70 (м, 1Н), 1,02 (д, *J* = 5,6 Гц, 6Н); МС (ИЭР+): 339,20 (М+1).
Стадия-3: Получение этил-2-(2-((6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**456e**)

Соединение **456e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из 6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ола (**456d**) (1,0 г, 2,94 ммоль) в ДХМ (20 мл), используя PPh₃ (1,54 г, 5,88 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,637 г, 3,52 ммоль) и раствор DCAD (2,16 г, 5,88 ммоль) в ДХМ (10 мл), с получением после обработки и очистки методом-ВУ, этил-2-(2-((6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**456e**) (0,8 г, выход 54%) в виде бесцветного геля; ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,56 (д, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 7,29 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,19 (д, *J* = 9,2 Гц, 1Н), 7,09 - 7,04 (м, 1Н), 6,92 (т, *J* = 7,6 Гц, 1Н), 6,79-6,70 (м, 1Н), 5,83 (т, *J* = 6,4 Гц, 1Н), 4,46-4,42 (м, 1Н), 3,99- 2,88 (м, 2Н), 3,46 (с, 2Н), 2,66-2,25 (м, 10Н), 1,97-1,90 (м, 1Н), 1,05 (д, *J* = 6,8 Гц, 3Н), 1,02 (д, *J* = 6,4 Гц, 6Н); МС (ИЭР+): 503,30 (М+3).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**456f**)

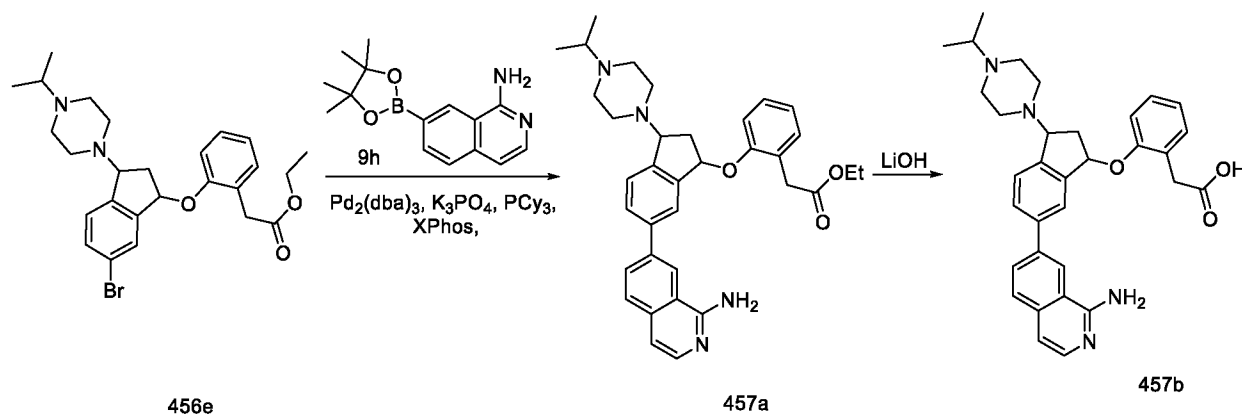
Соединение **456f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112, из этил-2-(2-((6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**456e**) (400 мг, 0,798 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (10 мл), используя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (323 мг, 1,19 ммоль), К₃РО₄ (338 мг, 1,596 ммоль), РСu₃ (111 мг, 0,399 ммоль), XPhos (38 мг, 0,039 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (146 мг, 0,715 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 16 ч с получением после обработки и очистки методом-ВЗ, этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**456f**) (250 мг, выход 56%) в виде коричневого твердого вещества; МС (ИЭР+): 565,01 (М+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**456g**)

Соединение **456g** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**456f**) (250 мг, 0,448 ммоль) в MeOH (4 мл), ТГФ (4 мл)

и воде (2 мл), используя гидроксид лития (55 мг, 0,134 ммоль) и перемешивая в течение
 ночи, с получением после обработки и очистки методом-СА, ТФУ соли 2-(2-((6-(1-
 аминокизохинолин-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-
 ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**456g**) (92 мг, выход 39%) в виде белого твердого
 5 вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,25 (с, 1H, D₂O
 обменивающийся), 11,96 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,20 (с, 3H, D₂O обменивающийся),
 8,59 (дд, *J* = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,96 – 7,79 (м, 2H), 7,65 – 7,55 (м, 2H), 7,55 – 7,42 (м, 2H), 7,33
 – 7,17 (м, 3H), 6,97 – 6,86 (м, 2H), 5,97 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 4,82 – 4,65 (м, 1H), 3,52 – 2,55 (м,
 12H), 2,32 – 2,11 (м, 1H), 1,26 (д, *J* = 6,5 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 537,20 (M+1); анализ
 10 рассчитывали для C₃₃H₃₆N₄O₃·2H₂O·0,25CF₃COOH: С, 50,30; Н, 4,62; F, 19,64; N, 5,94;
 найдено: С, 49,99; Н, 4,25; N, 5,93.

Схема 457



Получение 2-(2-((6-(1-аминокизохинолин-7-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-
 15 дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**457b**)

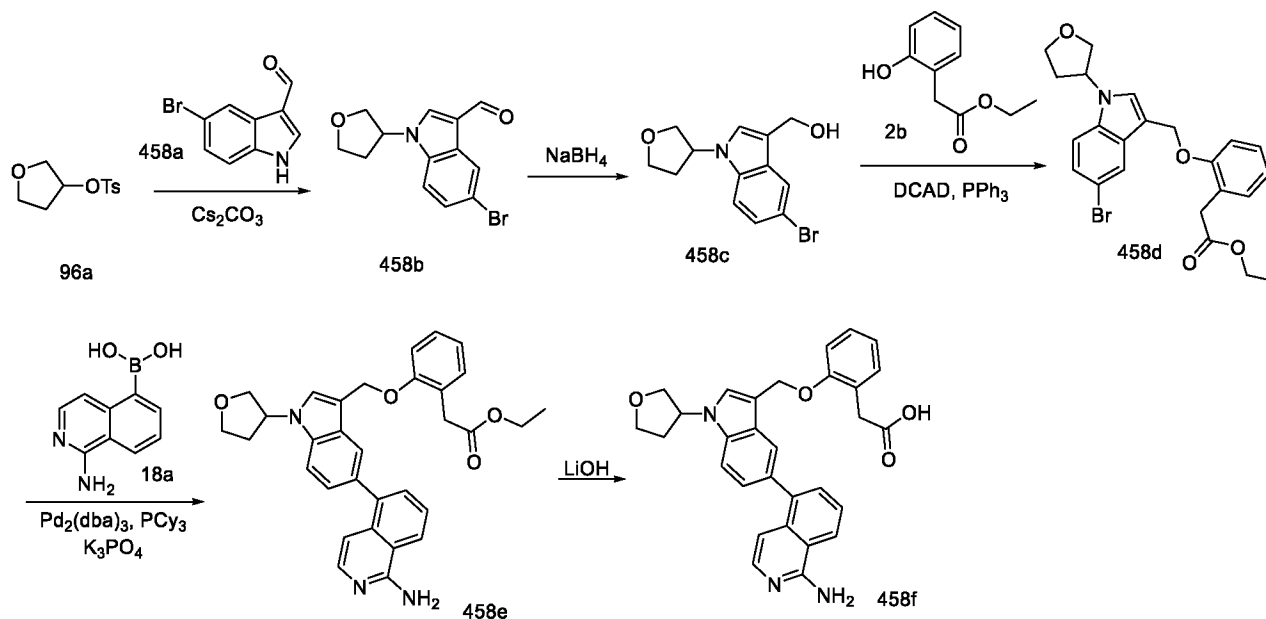
Стадия-1: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминокизохинолин-7-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-
 ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**457a**)

Соединение **457a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-3 схемы 112,
 из этил-2-(2-((6-бром-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-
 20 ил)окси)фенил)ацетата (**456e**) (400 мг, 0,798 ммоль) в диоксане/2-МеТГФ (10 мл), используя
 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**9h**) (323 мг, 1,19
 ммоль), K₃PO₄ (338 мг, 1,596 ммоль), PCy₃ (111 мг, 0,399 ммоль), XPhos (38 мг, 0,039
 ммоль), Pd₂(dba)₃ (146 мг, 0,715 ммоль) и нагревая при 100 °С в течение 16 ч, с получением
 после обработки и очистки, используя метод-BZ, этил-2-(2-((6-(1-аминокизохинолин-7-ил)-
 25 3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**457a**)
 (250 мг, выход 56%) в виде коричневого твердого вещества; МС (ИЭР+): 565,01 (M+1).

Стадия-2: Получение 2-(2-((6-(1-аминокизохинолин-7-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-
 2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**457b**)

Соединение **457b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**457a**) (250 мг, 0,448 ммоль) в MeOH (4 мл), ТГФ (4 мл) и воде (2 мл), используя гидроксид лития (55 мг, 0,134 ммоль) и перемешивая в течение 5
ночи, с получением после обработки и очистки, используя метод-СВ, ТФУ соли 2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-7-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**457b**) (21 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,08 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,12 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,07 (с, 3H, D₂O обменивающийся), 8,89 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,35 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,07 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,00 – 7,88 (м, 2H), 7,70 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,36 – 7,18 (м, 4H), 6,95 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 6,03 – 5,92 (м, 1H), 4,73 – 4,64 (м, 1H), 3,57 – 2,55 (м, 12H), 2,21 – 2,09 (м, 1H), 1,26 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+): 537,20 (M+1).

Схема 458



15
Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**458f**)

Стадия-1: Получение 5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегида (**458b**)
Соединение **458b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 86, из 5-бром-1H-индол-3-карбальдегида (**458a**) (6,4 г, 28,56 ммоль; номер CAS 877-03-2) в ДМФА (77 мл), используя Cs₂CO₃ (18,61, 57,126 ммоль) и тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфонат (**96a**) (7,69 г, 31,74 ммоль), с получением после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование EtOAc в *n*-гептане от 0–60%] 5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегида (**458b**) (6 г,

выход 64%) в виде светло-розового твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J = 8,8$, 2,0 Гц, 1H), 5,41 – 5,28 (м, 1H), 4,18 – 4,05 (м, 1H), 4,05 – 3,93 (м, 2H), 3,89 – 3,77 (м, 1H), 2,64 – 2,53 (м, 1H), 2,26 – 2,13 (м, 1H).

5 Стадия-2: Получение (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метанола (**458c**)
Соединение **458c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 205, из 5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегида (**458b**) (2 г, 6,80 ммоль) в безводном MeOH (5 мл), используя борогидрид натрия (0,39 г, 10,2 ммоль) с получением после обработки (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метанола (**458c**) (2 г) в
10 виде бесцветной жидкости и использовали в таком виде на следующей стадии; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,80 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,26 (дд, $J = 8,7$, 2,0 Гц, 1H), 5,27 – 5,15 (м, 1H), 4,89 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,65 – 4,54 (м, 2H), 4,14 – 4,01 (м, 1H), 3,99 – 3,76 (м, 3H), 2,49 – 2,37 (м, 1H), 2,15 – 1,97 (м, 1H).

15 Стадия-3: Получение этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**458d**)

Соединение **458d** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из (5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метанола (**458c**) (1,9 г, 6,42 ммоль) в ДХМ (80 мл), используя PPh₃ (2,03 г, 7,70 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (1,213 г, 6,74 ммоль) и раствор DCAD (2,83 г, 7,70 ммоль) в ДХМ (40 мл), с получением
20 после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование EtOAc в *n*-гептане от 0–15%] этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**458d**) (1,5 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества; ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,65 – 7,54 (м, 1H), 7,50 – 7,17 (м, 6H), 7,00 – 6,85 (м, 1H), 5,27 – 5,17 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,19 – 3,66 (м, 6H), 3,34 (д, $J = 1,1$ Гц, 2H), 2,52 –
25 2,42 (м, 1H), 2,17 – 2,00 (м, 1H), 1,03 – 0,80 (м, 3H).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**458e**)

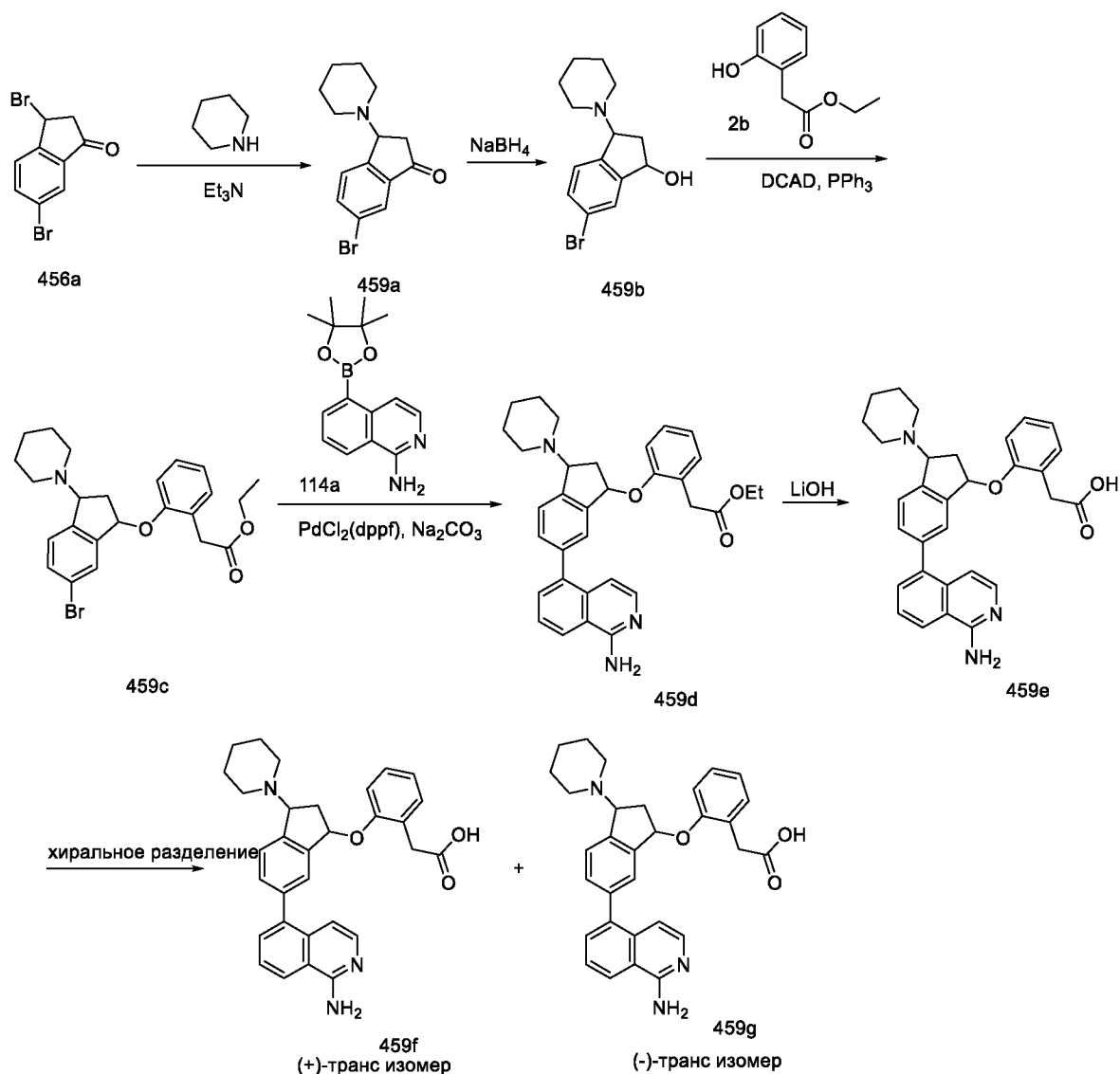
Соединение **458e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 1, из этил-2-(2-((5-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата
30 (**458d**) (1,0 г, 2,18 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и ТГФ (10 мл), используя 1-аминоизохинолин-5-илбороновую кислоту (**18a**) (0,615 г, 3,273 ммоль), K₃PO₄ (1,852 г, 8,724 ммоль), PCu₃ (0,122 г, 0,436 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,199 г, 0,218 ммоль) с получением после обработки и очистки, используя колоночную хроматографию [силикагель, элюирование MeOH в ДХМ от 0–5%] этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-

(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**458e**) (0,2 г, выход 18%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 522,5 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**458f**)

- 5 Соединение **458f** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 1, из этил-2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)ацетата (**458e**) (0,020 г, 38 мкмоль) в ТГФ (4 мл) и MeOH (2 мл), используя гидроксид лития (4,6 мг, 0,19 ммоль) в воде (1 мл), с получением после обработки и очистки, используя метод-СС, в виде свободного основания 2-(2-((5-(1-аминоизохинолин-
- 10 5-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-индол-3-ил)метокси)фенил)уксусной кислоты (**458f**) (0,0087 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,18 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,71 – 7,64 (м, 2H), 7,61 – 7,55 (м, 1H), 7,54 – 7,47 (м, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 1H), 7,18 – 7,09 (м, 2H), 6,88 (д, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,85 – 6,74 (м, 3H), 5,34 – 5,26 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,17 – 4,07 (м, 1H), 4,05 – 3,93 (м, 2H), 3,91 – 3,80 (м, 1H),
- 15 3,33 – 3,10 (м, 2H), 2,60 – 2,54 (м, 1H), 2,33 – 2,03 (м, 1H); МС (ИЭР+): 494,20 (M+1); (ИЭР-): 492,10 (M-1).

Схема 459



Получение (+)-*транс*-2-(2-(((1R,3R)-6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**459f**) и (-)-*транс*-2-(2-(((1S,3S)-6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-

5 ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**459g**)

Стадия-1: Получение 6-бром-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**459a**)

Соединение **459a** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 456, из 3,6-дибром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**456a**) (1,0 г, 3,46 ммоль) в ДХМ (10 мл), используя Et₃N (0,34 мл, 6,92 ммоль), пиперидин (0,294 г, 3,46 ммоль) и перемешивая при

10 КТ в течение 2 ч, с получением после обработки и очистки методом-CD, с получением 6-бром-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**459a**) (800 мг, выход 78%) в виде бледно-желтого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87 (с, 1H), 7,76 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,62 (шир. с, 1H), 2,81-2,35 (м, 6H), 1,62-1,46 (м, 6H); МС (ИЭР+): 295,90 (M+3).

Стадия-2: Получение 6-бром-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**459b**)

Соединение **459b** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-1 схемы 205, из 6-бром-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (**459a**) (800 мг, 2,71 ммоль) в безводном MeOH (20 мл), используя борогидрид натрия (0,123 г, 3,25 ммоль), с получением после обработки 6-бром-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**459b**) (800 мг, выход 87%) в виде бесцветного сиропа и использовали в таком виде на следующей стадии; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,58 (с, 1H), 7,43 (к, J = 4,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,04 Гц, 1H), 4,99 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,90 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 2,53-2,36 (м, 5H), 2,11-2,06 (м, 1H), 1,59-1,55 (м, 5H), 1,46 (д, J = 4,8 Гц, 2H); МС (ИЭР+): 296,0 (M+1).

Стадия-3: Получение этил-2-(2-((6-бром-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**459c**)

Соединение **459c** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-2 схемы 2, из 6-бром-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (**459b**) (1,6 г, 5,42 ммоль) в ДХМ (50 мл), используя PPh₃ (2,82 г, 10,88 ммоль), этил-2-(2-гидроксифенил)ацетат (**2b**) (0,975 г, 5,42 ммоль) и DCAD (3,96 г, 10,88 ммоль), с получением после обработки и очистки методом-CD, этил-2-(2-((6-бром-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетат (**459c**) (1,0 г, выход 41%) в виде бесцветной жидкости; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 7,49-7,45 (м, 2H), 7,32- 7,25 (м, 2H), 7,19 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,99- 6,92 (м, 2H), 5,73 (шир. с, 1H), 4,47 (шир. с, 1H), 4,07- 3,99 (м, 2H), 3,55 (к, J = 16,0 Гц, 2H), 2,59 (с, 1H), 2,43- 2,34 (м, 4H), 2,14 (с, 1H), 1,57- 1,47 (м, 6H), 1,15 (т, J = 5,6 Гц, 3H); МС (ИЭР+): 459,60 (M+2).

Стадия-4: Получение этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**459d**)

К дегазированному раствору этил-2-(2-((6-бром-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**459c**) (800 мг, 1,75 ммоль) в воде/1,4-диоксане (10 мл; соотношение 1:9) добавляли Na₂CO₃ (555 мг, 5,25 ммоль), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-амин (**114a**) (708 мг, 2,62 ммоль) и PdCl₂(dppf) (73 мг, 0,0875 ммоль), а реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, затем перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Суспензию фильтровали через целит, промывали ДХМ и концентрировали. Полученный остаток очищали, используя метод-СЕ, с получением этил-2-(2-((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**459d**) (405 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества; МС (ИЭР+): 522,07 (M+1).

Стадия-5: Получение 2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**459e**)

Соединение **459e** получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии-5 схемы 2, из этил-2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)ацетата (**459d**) (400, мг, 0,76 ммоль) в ТГФ/воде (10 мл; соотношение 9:1), используя моногидрат гидроксида лития (124 мг, 3,04 ммоль) и перемешивая при 45 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, а полученный остаток подкисляли (~рН 5), используя HCl (1 N). Полученный твердый материал фильтровали, промывали 80% раствором ДХМ/гептан и сушили с получением рацемического раствора 2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**459e**) и использовали в таком виде для хирального разделения.

Стадия-6: Получение (+)-*транс*-2-(2-(((1R,3R)-6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**459f**) и (-)-*транс*-2-(2-(((1S,3S)-6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**459g**)

Соединения **459f** и **459g** получали очисткой 2-(2-(((6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**459e**), используя хиральную ВЭЖХ. [Diacel CHIRAL PAK- IG (250 * 30 мм, 5 мкм), подвижная фаза А: 0,1% DEA в гексане, подвижная фаза В: ДХМ:MeOH (50:50), изократическая (А:В): 75:25, скорость потока: 35 мл/мин] с получением (+)-*транс*-2-(2-(((1R,3R)-6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**459f**) (53 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,46 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 12,02 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 11,28 (с, 1H, D₂O обменивающийся), 9,18 (с, 2H, D₂O обменивающийся), 8,65 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,16 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J* = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,86 (т, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,62 – 7,50 (м, 2H), 7,41 – 7,26 (м, 2H), 7,22 (дд, *J* = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,03 – 6,87 (м, 2H), 6,21 (т, *J* = 6,3 Гц, 1H), 5,17 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,51 – 3,44 (м, 2H), 3,22 – 3,10 (м, 3H), 3,10 – 2,92 (м, 2H), 2,41 – 2,25 (м, 1H), 2,17 – 1,98 (м, 1H), 1,97 – 1,66 (м, 4H), 1,61 – 1,36 (м, 1H); МС (ИЭР+): 494,06 (M+1); Анализ рассчитывали для C₃₁H₃₁N₃O₃ · 2H₂O · 2,5HCl: С, 59,98; Н, 6,09; N, 6,77; найдено: С, 59,93; Н, 5,88; N, 6,64; [α]_D = +2,74 (С = 0,25, MeOH); и (-)-*транс*-2-(2-(((1S,3S)-6-(1-аминоизохинолин-5-ил)-3-(пиперидин-1-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)фенил)уксусной кислоты (**459g**) (34 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,37 (с, 1H, D₂O

обменивающийся), 8,24 – 8,15 (м, 1H), 7,75 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,58 – 7,35 (м, 5H), 7,29 – 7,13 (м, 3H), 6,96 – 6,71 (м, 4H, 2H D₂O обменивающийся), 5,93 – 5,85 (м, 1H), 4,63 – 4,52 (м, 1H), 3,38 (с, 2H), 2,77 – 2,57 (м, 1H), 2,57 – 2,49 (м, 2H), 2,43 – 2,29 (м, 2H), 2,14 – 2,00 (м, 1H), 1,62 – 1,37 (м, 6H); МС (ИЭР+): 494,06 (M+1); $[\alpha]_D = -1,46$ (C = 0,25, MeOH); относительная транс-стереохимия была подтверждена анализом NOESY.

Пример 460

Калликреин (KLK) 5 ферментативный анализ:

Калликреин-5 (KLK5) является членом семейства сериновых протеаз протеолитических ферментов, обладающих трипсиноподобной активностью (Michael IP, et al. Биохимическая и ферментативная характеристика человеческого калликреина 5 (hK5), новой сериновой протеазы, потенциально участвующей в прогрессировании рака (J. Biol. Chem. 2005, 15 апреля; 280 (15) : 14628-35). Вос-VPR-АМС представляет собой флуорогенный пептидный субстрат, состоящий из короткой пептидной цепи валина-пролина-аргинина (VPR) и флуорофора 7-амино-4-метилкумарина (АМС). KLK5 способен расщеплять флуорогенный пептидный субстрат Вос-VPR-АМС, высвобождая флуорофор АМС, вызывающий флуоресцентную эмиссию, пропорциональную ферментативной активности KLK5. Ферментативную активность KLK5 контролируют с помощью измерения флуоресцентной эмиссии на длинах волн 380 нм (возбуждение) и 460 нм (испускание).

Значение IC₅₀ соединений против KLK5 (т. е. концентрация соединения, которое ингибирует 50% ферментативной активности) рассчитывали в соответствии с процедурой, сообщенной RiD Systems (рекомбинантный человеческий KLK5, номер по каталогу 1108-SE), за исключением того, что pH анализа был изменен с 8,0 до 7,5. В частности, рекомбинантный человеческий KLK5 (номер по каталогу Novoprotein № C415 или номер по каталогу систем RiD № 1108-SE) и субстрат флуорогенного пептида Вос-VPR-АМС (номер по каталогу RiD № ES011) каждый отдельно разводили в буфере для анализа (0,1 М буфер NaH₂PO₄, pH 7,5). Соединения по данному изобретению растворяли в ДМСО в концентрации 10 мМ. Порцию данного исходного раствора добавляли к раствору рекомбинантного человеческого KLK5 для обеспечения желаемой концентрации соединений и инкубировали смесь при комнатной температуре. Реакцию инициировали добавлением флуорогенного пептидного субстрата при комнатной температуре. Конечная концентрация рекомбинантного человеческого KLK5 составляла 0,1 мкг/лунку, а конечная концентрация флуорогенного субстрата составляла 100 мкМ (конечный объем 100 мкл, 1%

ДМСО). Анализы проводили в 96-луночном планшете F16 Black Maxisorp (номер по каталогу Nunc № 475515). Контроли включали только буфер для анализа и растворы ферментов, к которым добавляли ДМСО. Скорость реакции измеряли спектрофотометрически путем возбуждения при 380 нм и эмиссии при 460 нм на планшет-ридере Biotek Synergy H1.

Скорость реакции только для фермента сравнивали со скоростью реакции фермента в присутствии соединения, а процент ингибирования рассчитывали, как проиллюстрировано ниже:

$$\text{Процент ингибирования} = \left[\frac{\text{Скорость с ингибитором}}{\text{Скорость без ингибитора}} \right] \times 100$$

Определяли значения IC_{50} для соединений по данному изобретению, которые представлены в таблице ниже. IC_{50} указывает на концентрацию соединения, которая ингибирует 50% ферментативной активности. Соединения тестировали минимум три раза. В приведенной ниже таблице три символа плюс (+++) используют для обозначения соединений со значением IC_{50} менее 1 микромоля на литр; два символа плюс (++) показывают соединения со значением IC_{50} от 1 до 10 микромолей на литр; и один символ плюс (+) показывает соединения со значением IC_{50} более 10 микромолей на литр.

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
227i	+++	29c	+	43d	+
228f	+++	59d	+++	44d	+
7 g	+++	28d	+++	45c	+
3b	+	30c	+	47c	+
1i	++	31c	++	46d	+
2g	+	32c	+	48d	+++
6b	+++	33c	+	8g	+++
100b	+++	34c	+	9j	+++
99c	++	35c	+	10e	+++
101b	+++	36c	+	109b	++
4e	+++	85c	+	49a	+
5e	+++	229f	++	50c	+
102c	++	37c	+++	51c	+
104d	+++	38c	+	52c	+
103c	+++	40b	+++	53c	+
105c	+	39c	+	54c	+
26c	++	41c	+	56c	+
27c	+	42d	+++	57b	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
58b	+++	68c	+	197j	+++
111e	+++	234c	+	18c	++
11e	+++	267g	+	198b	+++
110e	+++	14f	++	75c	+
12e	+	15d	+	113h	++
13c	++	16c	++	114d	+++
13d	+	196e	+++	115b	++
65b	+++	69b	+++	116b	++
60b	+++	70c	+	117c	++
63d	++	25c	++	118b	++
231f	++	112e	+++	268d	++
62c	+++	71d	+++	232b	+
61b	+++	72b	+++	119h	++
66e	+++	73d	+	120c	+++
233f	++	235b	++	121c	+++
230d	++	236b	+++	122b	++
55c	+	74d	++	123b	++
67c	+	17e	+	124b	++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
19c	++	131h	+++	153d	+
20b	++	134c	+++	154b	++
76c	+	201c	+++	149d	++
77c	+	202b	+++	150b	+++
78d	++	203c	+++	151d	+
79c	+	135f	+++	152b	++
21e	+++	136	++	205e	++
22c	+++	139f	+++	206b	+++
199d	+++	140b	++	23g	++
200b	+++	137b	++	24b	+++
125b	+++	138b	++	155d	++
126c	++	141b	++	156b	++
128c	++	269f	+++	157d	++
127b	++	270b	+	158b	++
129b	++	271c	++	207e	+++
130c	+++	80d	++	208b	+++
132b	+++	81d	+++	210b	+++
133b	+	204d	++	237c	+

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
209e	+++	214c	+	220d	++
142b	+++	163c	+++	172d	++
211e	++	164c	++	173b	+++
82e	+	165b	+++	223b	+++
83e	++	166d	+++	225b	+++
159g	++	167b	+++	224b	+++
160b	++	215d	+++	226b	+++
161c	+++	216b	+++	272f	++
162b	+++	217e	+	273e	+++
143d	+++	218b	++	174e	++
144c	+++	168c	+++	175b	++
145b	+++	169c	+++	256f	++
146b	+++	170c	+++	257b	+++
147c	+++	171b	+++	258a	+++
148b	+++	221d	++	252h	+++
84f	+++	222b	++	253b	+++
212c	++	219d	++	259c	+++
213c	+	219c	++	260b	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
261b	+++	178f	+++	88h	+++
254c	+++	182e	+++	89b	+++
238d	+++	183b	+++	190e	+++
262e	+++	245h	+++	191b	+++
64d	+++	246b	+++	192e	+++
239f	+++	243h	+++	193b	+++
240b	+++	244b	+++	90a	+++
249b	+++	241f	+++	91a	+++
250b	+++	242b	+++	92b	+++
251c	+++	179b	+++	93b	+++
176a	+++	184e	+++	94e	+++
177a	++	185b	+++	95b	+++
180g	++	187b	+++	106g	+++
181b	+++	188e	+++	107d	+++
255d	+++	189b	+++	108c	+++
263d	+++	186e	+++	96g	+++
247c	+++	86h	+++	97a	+++
248b	+++	87c	+++	98a	+++

Соединение	IC ₅₀
194g	+++
195b	+++
264d	+++
265h	+++
266b	+++
274e	++
275b	+
276c	+++
277b	+++
278c	++
280a	++
279g	+++

Соединение	IC ₅₀
281g	+++
282b	+++
283g	+++
284b	+++
300d	+
324d	+
325b	+++
326d	+++
327d	+++
328d	++
329d	++

Соединение	IC ₅₀
285d	++
286a	++
287a	++
288d	+++
289b	+++
290d	+++
291b	+++
292d	++
293b	+++
294c	+++
295c	+++

Соединение	IC ₅₀
301f	+++
302b	+++
297d	+++
298c	+++
296b	+++
305b	+++
299b	+++
303c	+++
304b	+++
306c	+++
307c	+++

Соединение	IC ₅₀
308b	+++
309c	+++
312c	+++
313b	+++
310c	+++
311b	+++
345e	+++
343i	+++
344b	+++
342b	+++
340i	+++

Соединение	IC₅₀		Соединение	IC₅₀		Соединение	IC₅₀
341e	+++		352c	+++		384b	+++
346b	+++		354f	+++		392f	+++
347d	+++		366c	+++		394e	+++
348b	+++		355b	+++		393b	+++
356e	+++		367b	+++		395b	+++
357b	+++		376f	+++		396d	+++
358c	+++		391b	+++		398d	+++
359b	+++		377c	+++		400f	+++
360c	+++		378b	+++		401b	+++
361b	+++		370c	+++		397b	+++
362c	+++		371b	+++		399b	+++
363b	+++		372b	+++		402a	++
364c	+++		374c	+++		403a	+++
365b	+++		375b	+++		386b	+++
349d	+++		381e	+++		389c	+++
351b	+++		382b	+++		385c	+++
353b	+++		383c	+++		390b	+++
350h	+++		441b	++		388b	+++
404c	+++		440c	+++		387c	+++
405b	+++		421c	+++		429d	++
414c	+++		422b	+++		430b	++
415b	+++		423c	+++		431c	+++
417b	+++		424b	+++		432c	++
418c	+++		425c	+++		433b	+++

416c	+++		426b	+++		434c	++
436b	+++		427c	+++		435b	+++
437f	+++		428b	+++		446f	+++
419c	+++		445b	++		447b	+++
420b	+++		444d	++		410d	+++
438c	+++		385d	+++		411b	+++
459f	+++		385e	+++		412c	+++
459g	++		406c	+++		413b	+++
458f	+++		407b	+++		448c	+++
442c	+++		408f	+++		449b	+++
443b	+++		409b	+++		450c	+++
439b	++		456g	+++		451b	+++
453b	+++		457b	+++		452c	+++
454c	++		455b	++			

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все патенты США, а также опубликованные заявки на патенты США и РСТ, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки, за исключением любых определений, заявлений об отказе от прав или отказов от ответственности в отношении предмета, и за исключением случаев, когда включенный материал не соответствует прямому раскрытию в данном документе, и в этом случае язык в этом раскрытии контролирует.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

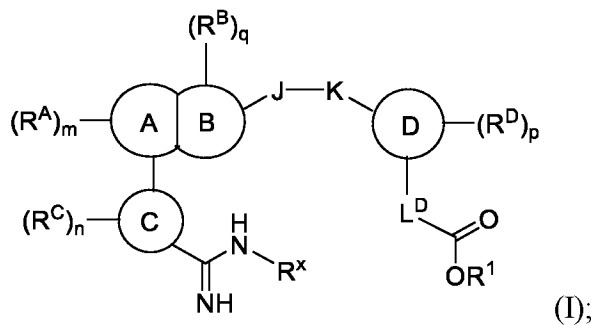
10 Приведенное выше письменное описание считается достаточным для того, чтобы специалист в данной области техники мог применить изобретение на практике. Данное изобретение не должно быть ограничено по объему примерами, так как эти примеры предназначены в качестве единственной иллюстрации одного аспекта данного изобретения, а другие функционально эквивалентные варианты осуществления входят в пределы объема

данного изобретения. Различные модификации изобретения в дополнение к показанным и описанным в данном документе станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания и входят в пределы объема прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и объекты изобретения не обязательно охватываются каждым

5 вариантом осуществления данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



5 где:

кольцо $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо $\textcircled{\text{B}}$ представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо $\textcircled{\text{A}}$ конденсировано с кольцом $\textcircled{\text{B}}$ в двух и только двух соседних положениях;

10 кольцо $\textcircled{\text{C}}$ представляет собой арил или гетероарил;

кольцо $\textcircled{\text{D}}$ представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$,

$-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$

15 или \triangle ;

K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;

причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$,

20 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

L^{D} представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$,
 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

R^{A} независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил,
циано, amino, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксиалкил,
5 необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил,
(циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно
замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси,
(гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный
аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно
10 замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно
замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил,
необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно
замещенный (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный
гетероциклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил,
15 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-$
 CH_2NH (необязательно замещенный алкил), $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{Вос})$, $-$
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{Вос})$ (необязательно замещенный алкил), $-$
 $\text{CH}_2\text{NH}((\text{циклоалкил})\text{алкил})$,
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{циклоалкил})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})((\text{циклоалкил})\text{алкил})$, $-$
20 NH (необязательно замещенный алкил), $-\text{NH}(\text{циклоалкил})$, $-$
 $\text{NH}((\text{циклоалкил})\text{алкил})$,
 $-\text{NH}((\text{гетероциклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{алкил})_2$, $-$
 $\text{N}(\text{алкил})((\text{циклоалкил})\text{алкил})$,
 $-\text{N}(\text{алкил})((\text{гетероциклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{NH}(\text{гетероарилалкил})$, $-$
25 CH_2O (необязательно замещенный арил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{алкил})$, $-$
 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (необязательно замещенный алкил),
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}((\text{циклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{алкил})$ или $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})_2$;

R^{B} независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{алкил})$,
галоген, циано, amino, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-$
30 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{циклоалкил})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{арил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{гетероарил})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{алкил})$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{алкил}$, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил,
гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или
представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,

циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил; или два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил;

5

R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, -OH, циано или amino или представляет собой необязательно замещенный алкокси, галогеналкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или (гетероарил)алкокси;

10

R^x представляет собой H или OH;

R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, $-NH_2$, $-NH(Ac)$, $-NH(алкил)$, $-N(алкил)_2$, $-NH(CO)(алкил)$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHC(O)(алкил)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или $-NHC(O)O(алкил)$ или представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, aminoалкил, галогеналкокси или галогеналкил;

15

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и m , n , p и q , каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

20

2. Соединение по п. 1, где:

кольцо \textcircled{A} представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо \textcircled{B} представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо \textcircled{A} конденсировано с кольцом \textcircled{B} в двух и только двух соседних положениях;

25

кольцо \textcircled{C} представляет собой арил или гетероарил;

кольцо \textcircled{D} представляет собой арил;

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

K представляет собой $-O-$, $-NH-$ или связь;

30

L^D представляет собой $-CH_2-$, $-CH(OH)-$ или связь;

R^A независимо для каждого случая представляет собой H, необязательно замещенный алкокси или необязательно замещенный (гетероарил)алкокси;

5 R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил или гетероциклоалкил;

R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, -ОН или алкокси;

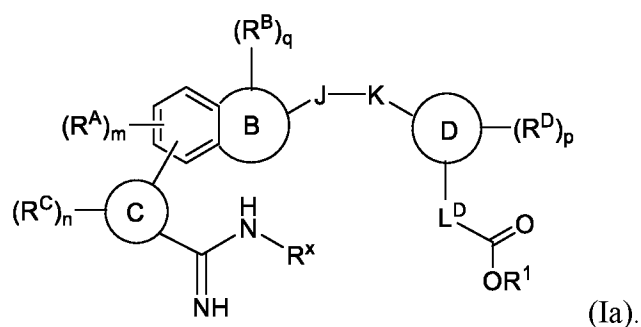
R^x представляет собой H или ОН;

10 R^D независимо для каждого случая представляет собой H или представляет собой необязательно замещенный алкил или алкокси;

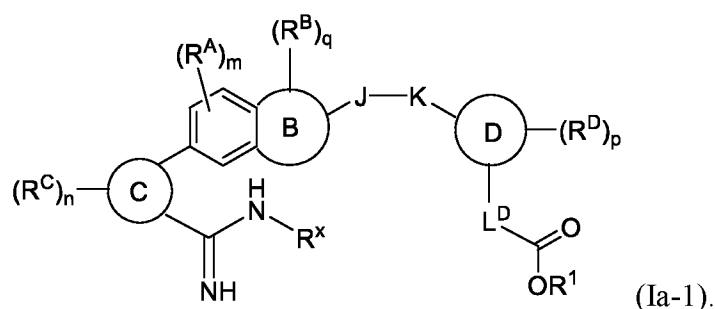
R^1 представляет собой H; и

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

15 3. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ia):

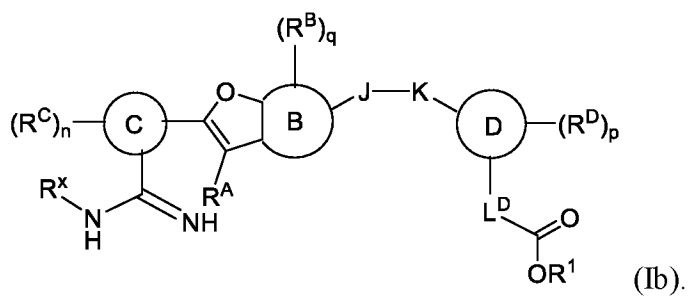


4. Соединение по любому из пп. 1–3, имеющее структуру формулы (Ia-1):

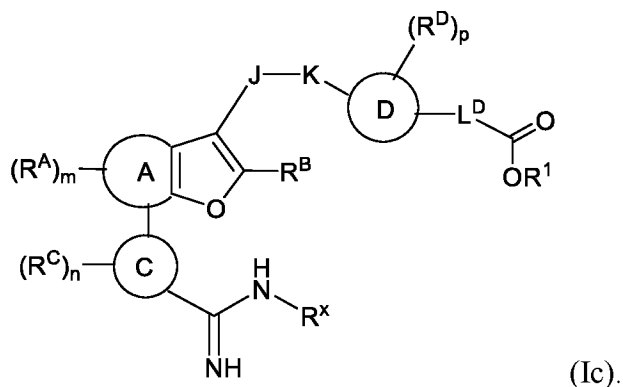


20

5. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ib):

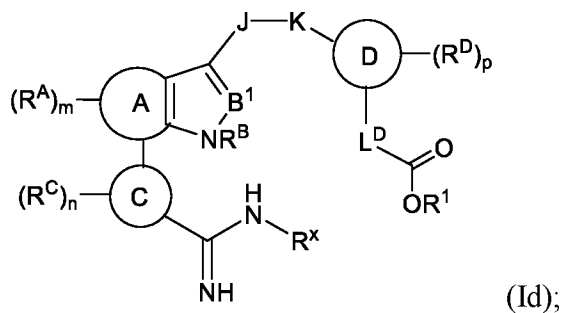


6. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ic):



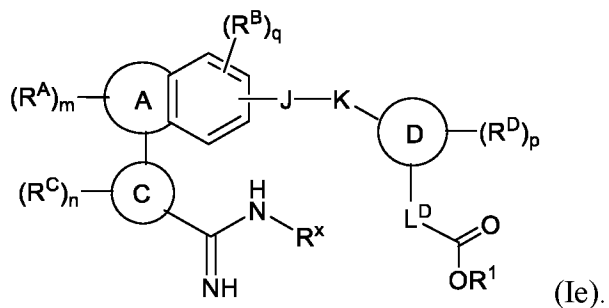
5

7. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Id):

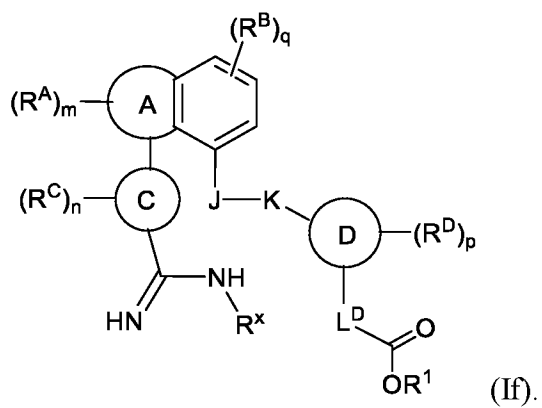


где B¹ представляет собой N или CH.

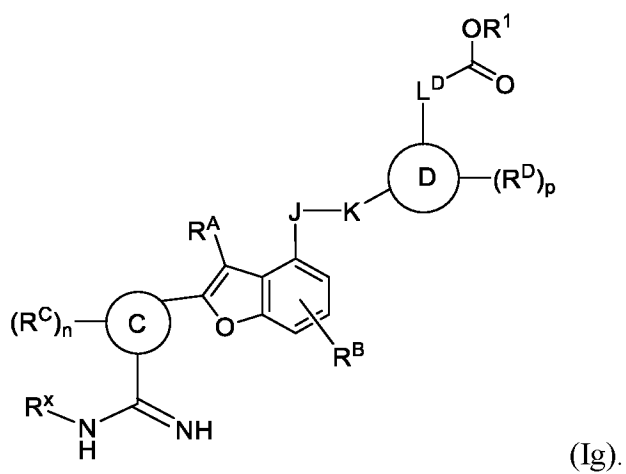
10 8. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ie):



9. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (If):

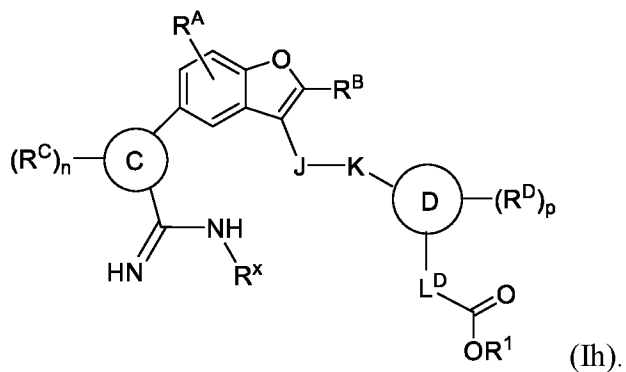


10. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ig):

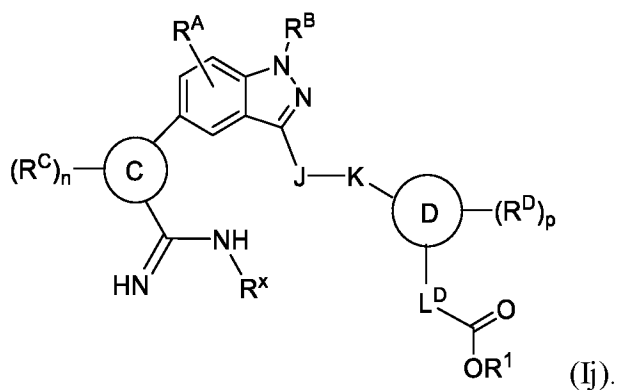


5

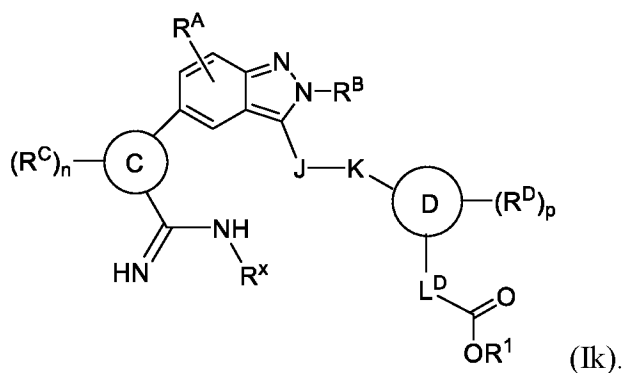
11. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ih):




12. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ij):



13. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру формулы (Ik):



5

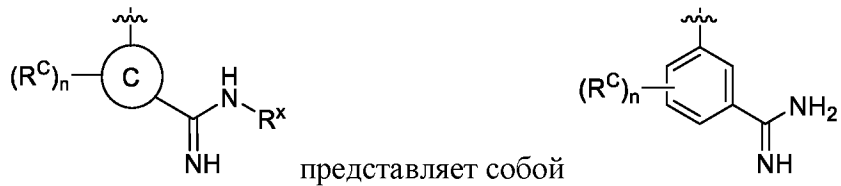
14. Соединение по любому из пп. 1–13, где кольцо  представляет собой 6-членный арил или гетероарил.

15. Соединение по любому из пп. 1–14, где:



X_C представляет собой CH или N.

16. Соединение по любому из пп. 1–15, где:




15

17. Соединение по любому из пп. 1–16, где R^C представляет собой H.

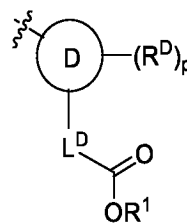
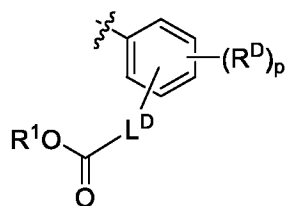
18. Соединение по любому из пп. 1–16, где R^C представляет собой алкокси (например, метокси).

5

19. Соединение по любому из пп. 1 и 3–18, где J представляет собой $-CH_2-$, $-NH-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-N(\text{алкил})-$, $-CH(\text{алкил})-$, $-CH(\text{арил})-$, $-C(\text{алкил})_2-$, $-CH(\text{циклоалкил})-$ или .

10 20. Соединение по любому из пп. 1–19, где $-J-K-$ представляет собой $-CH_2-O-$ или $-C(O)-NH-$.

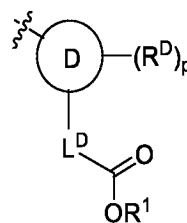
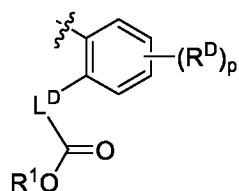
21. Соединение по любому из пп. 1–20, где




представляет собой

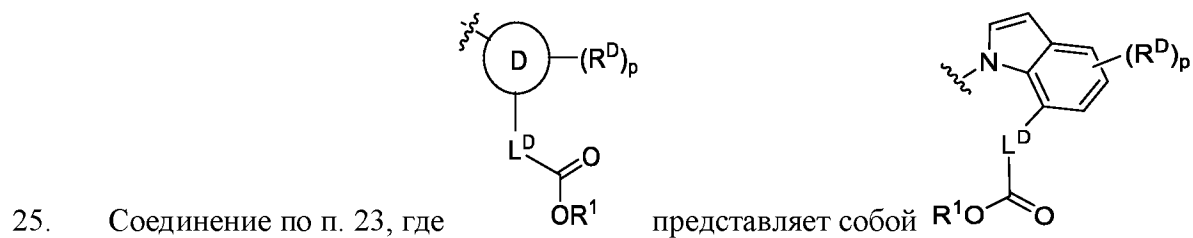
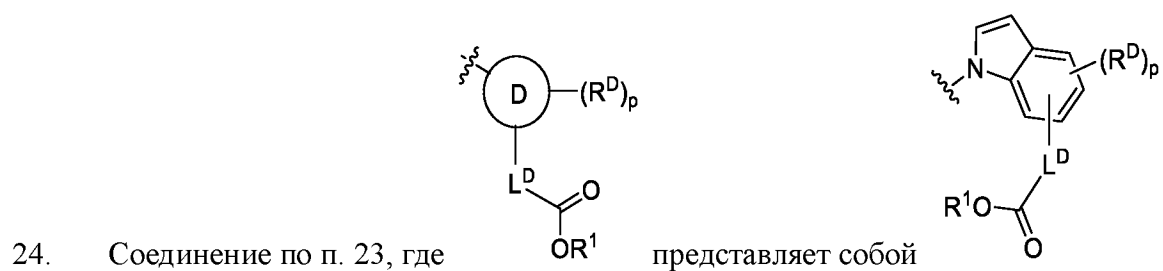
15

22. Соединение по любому из пп. 1–21, где



представляет собой

23. Соединение по п. 1, где кольцо  представляет собой бициклический гетероарил.



5

26. Соединение по любому из пп. 1–25, где R^1 представляет собой H.

27. Соединение по любому из пп. 1–26, где L^D представляет собой $-CH_2-$ или связь.

10 28. Соединение по любому из пп. 1–27, где L^D представляет собой $-CH_2-$.

29. Соединение по любому из пп. 1–28, где R^D независимо для каждого случая представляет собой H, алкил или алкокси.

15 30. Соединение по любому из пп. 1–29, где R^D представляет собой H.

31. Соединение по любому из пп. 1–30, где R^B независимо для каждого случая представляет собой H, алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил или гетероциклоалкил.

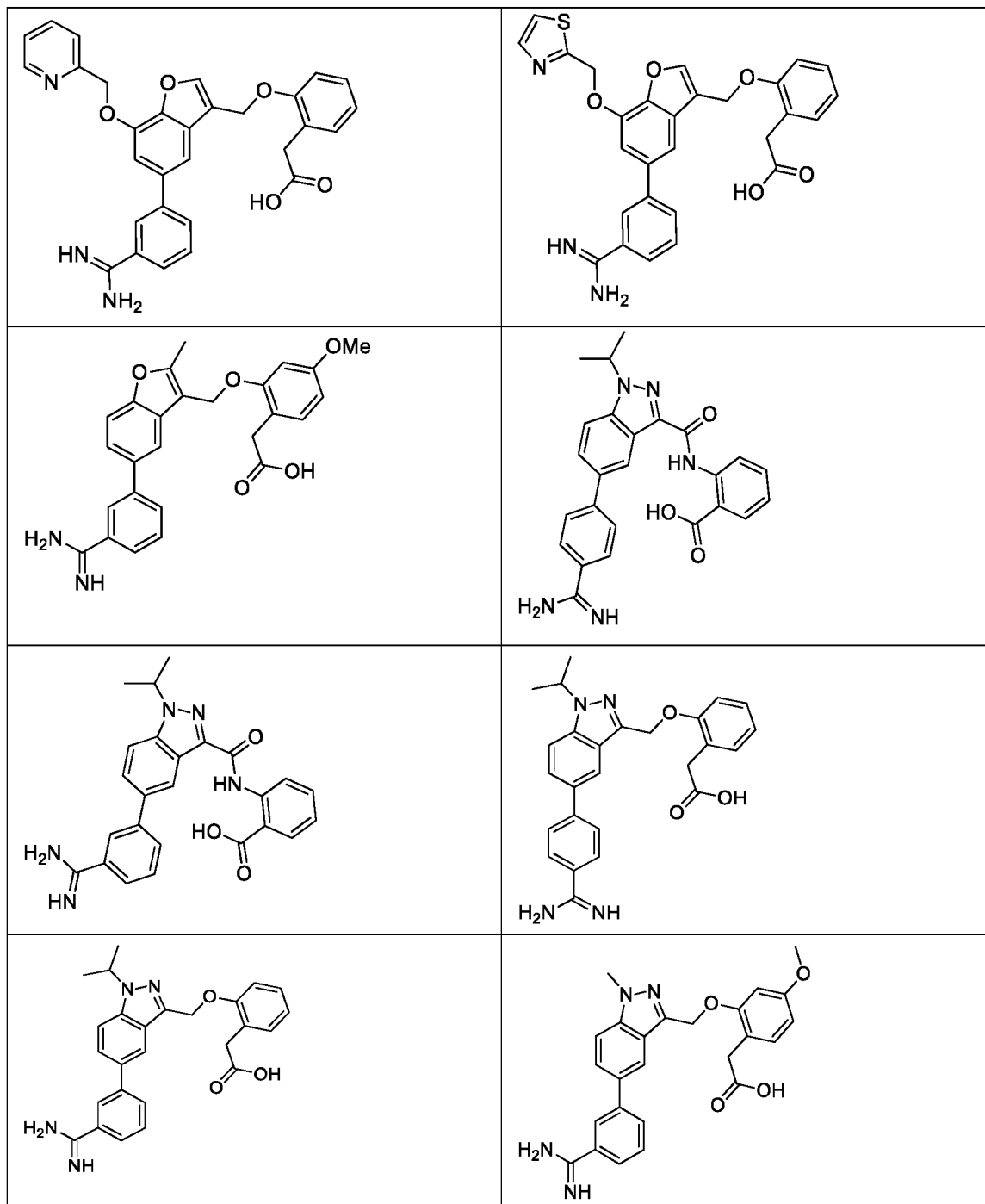
20 32. Соединение по любому из пп. 1–31, где R^B представляет собой H.

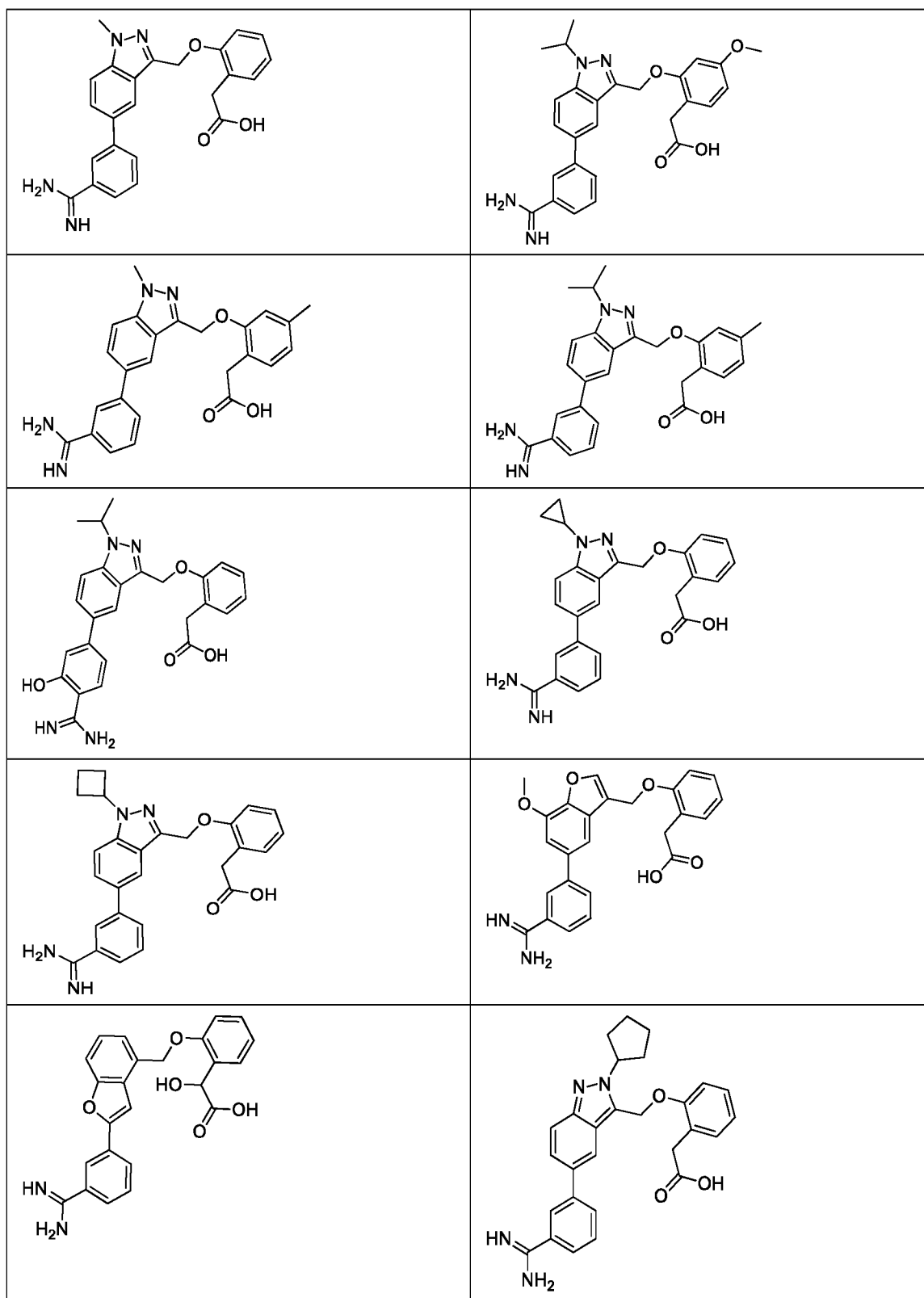
33. Соединение по любому из пп. 1–31, где R^B независимо для каждого случая представляет собой алкил или циклоалкил.

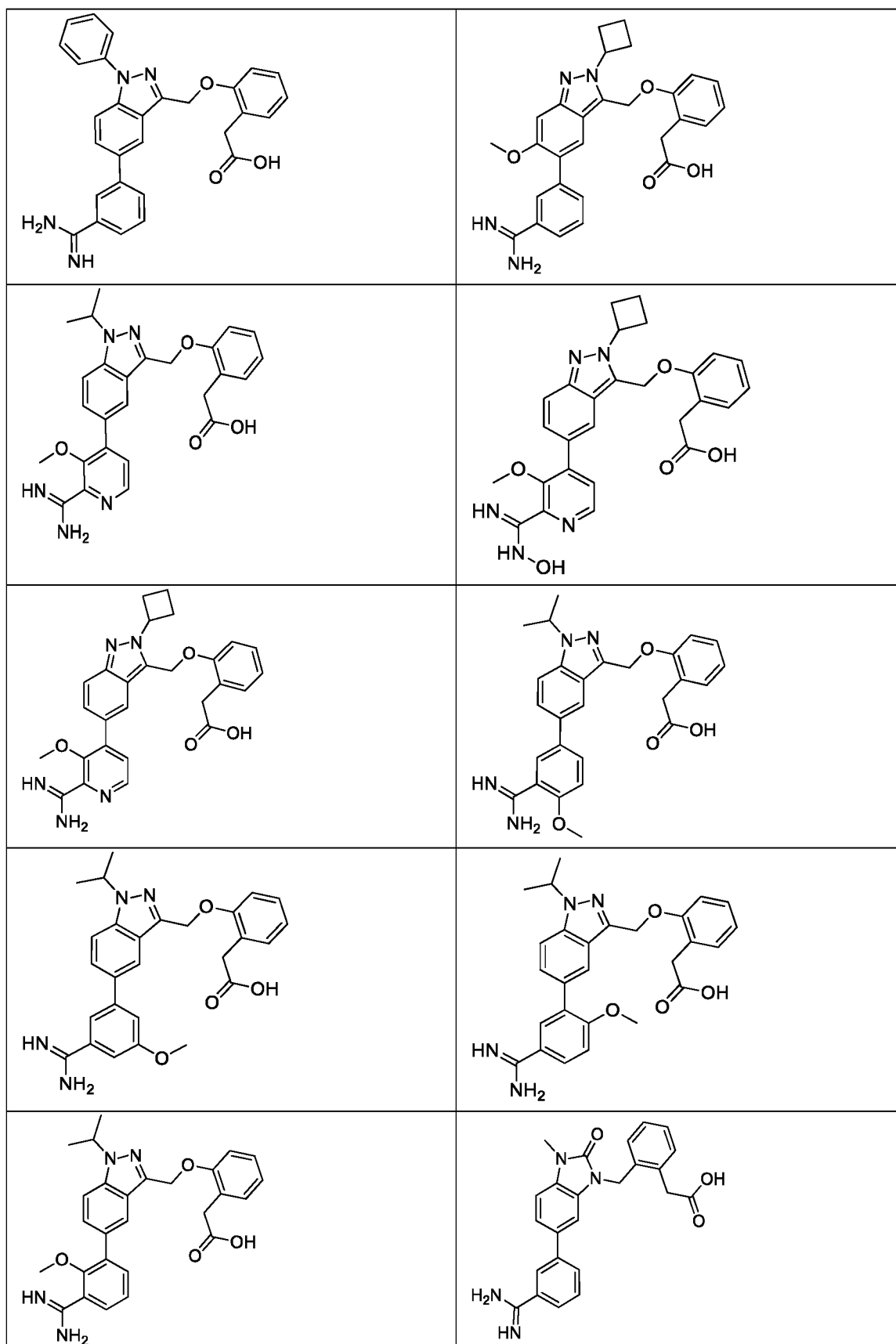
34. Соединение по любому из пп. 1–33, где R^A независимо для каждого случая представляет собой H, необязательно замещенный алкокси или необязательно замещенный (гетероарил)алкокси.

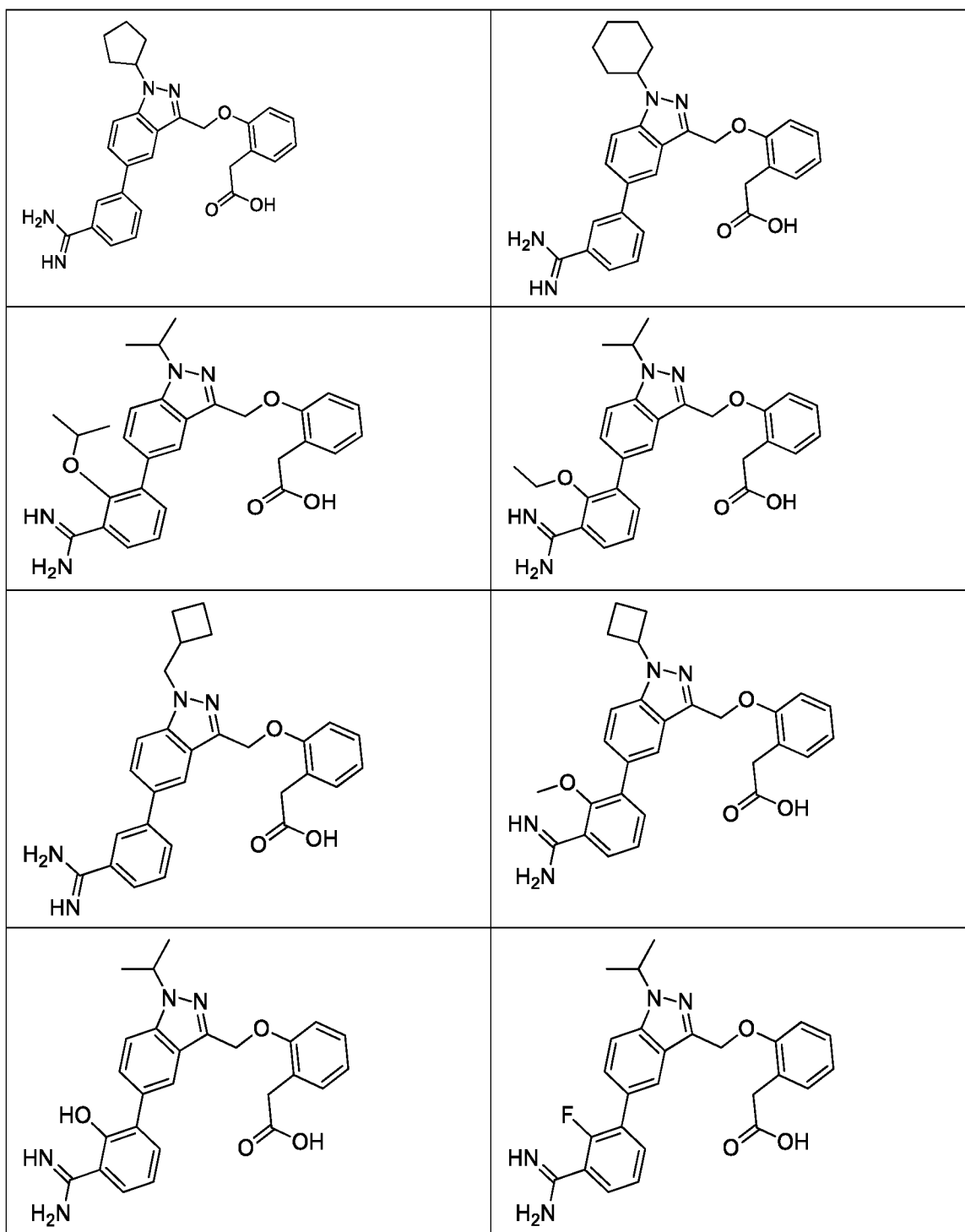
5 35. Соединение по любому из пп. 1–34, где R^A представляет собой H.

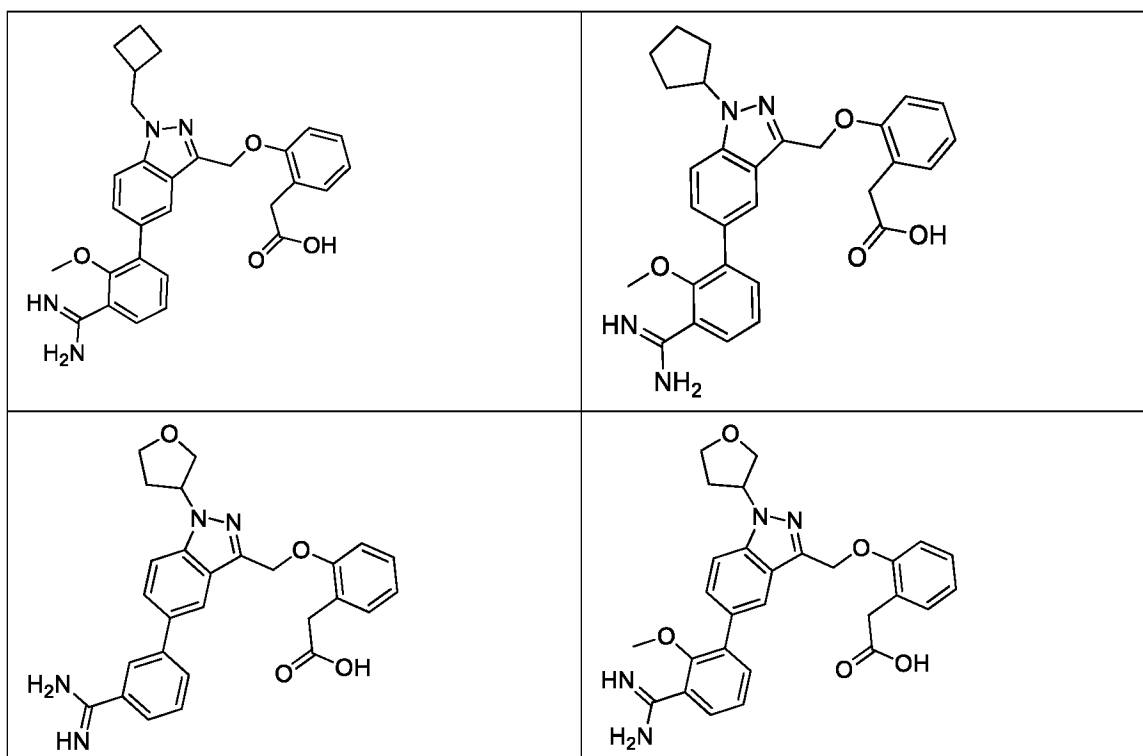
36. Соединение по п. 1, выбранное из следующей таблицы:



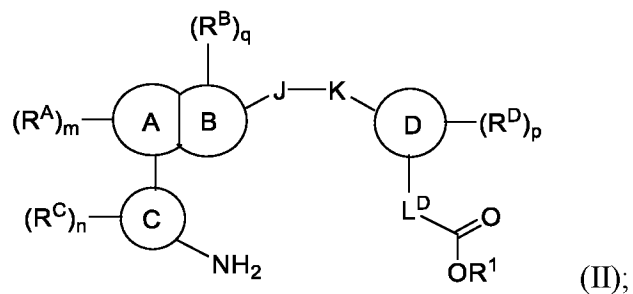








37. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



5

где:

кольцо представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо представляет собой арилен или гетероарилен;

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

CH₂N(Вос)(необязательно замещенный алкил), –
CH₂NH((циклоалкил)алкил),
–CH₂N(алкил)(циклоалкил), –CH₂N(алкил)((циклоалкил)алкил), –
NH(необязательно замещенный алкил), –NH(циклоалкил), –
5 NH((циклоалкил)алкил),
–NH((гетероциклоалкил)алкил), –N(алкил)₂, –
N(алкил)((циклоалкил)алкил),
–N(алкил)((гетероциклоалкил)алкил), –NH(гетероарилалкил), –
CH₂O(необязательно замещенный арил), –C(O)O(алкил), –
10 C(O)NH(необязательно замещенный алкил),
–C(O)NH((циклоалкил)алкил), –NHС(O)O(алкил) или –CH₂N(алкил)₂;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, –C(O)O(алкил),
галоген, циано, амино, –C(O)OH, –CH₂C(O)OH, –C(O)NH₂, –
C(O)NH(циклоалкил),
15 –C(O)NH(алкил), –C(O)NH(арил), –C(O)NH(гетероарил), –C(O)(алкил),
–S(O)₂алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил,
гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или
представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,
циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил,
20 гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил,
или два геминальных случая R^B, взятые вместе с атомом, к которому они
присоединены, образуют необязательно замещенный спироциклоалкил
или спирогетероциклоалкил;

R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, –OH, циано
25 или амино или представляет собой необязательно замещенный алкокси,
галогеналкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или
(гетероарил)алкокси;

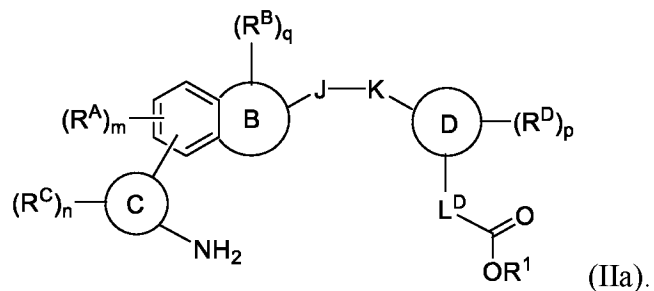
R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил,
циано, –NH₂,
30 –NH(Ас), –NH(алкил), –N(алкил)₂, –NH(CO)(алкил), –CH₂NH₂,
–CH₂NHC(O)(алкил), –C(O)NH₂, –C(O)OH или –NHС(O)O(алкил) или
представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси,
циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил,
галогеналкокси или галогеналкил;

R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и
 m, n, p и q , каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

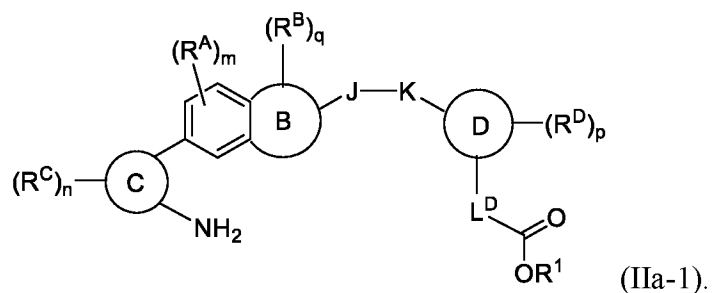
38. Соединение по п. 37, где:

- 5 кольцо \textcircled{A} представляет собой арилен или гетероарилен;
- кольцо \textcircled{B} представляет собой арилен или гетероарилен;
- кольцо \textcircled{A} конденсировано с кольцом \textcircled{B} в двух и только двух соседних
положениях;
- 10 кольцо \textcircled{C} представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой
кольцо присоединено к кольцу \textcircled{A} , представляет собой арил или
гетероарил;
- кольцо \textcircled{D} представляет собой арил;
- J представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;
- K представляет собой $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$;
- 15 L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{алкил})-$;
- R^A независимо для каждого случая представляет собой H, циано, алкил,
необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный
гетероарил, необязательно замещенный аминоалкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ или $-\text{NH}(\text{циклоалкил})\text{алкил}$);
- 20 R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, алкоксиалкил или
галогеналкил или представляет собой необязательно замещенный алкил,
арил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, спироциклоалкил,
гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;
- R^C независимо для каждого случая представляет собой H или галоген или
25 представляет собой необязательно замещенный алкокси или алкил;
- R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, циано или $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$
или представляет собой необязательно замещенный алкил,
циклоалкил, алкокси, галогеналкокси или галогеналкил;
- R^1 представляет собой H или необязательно замещенный алкил.

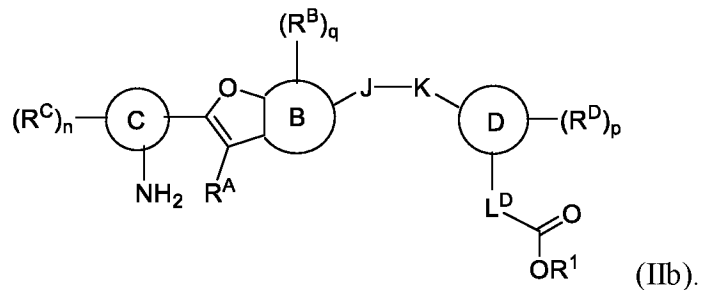
39. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIa):



5 40. Соединение по любому из пп. 37–39, имеющее структуру формулы (IIa-1):

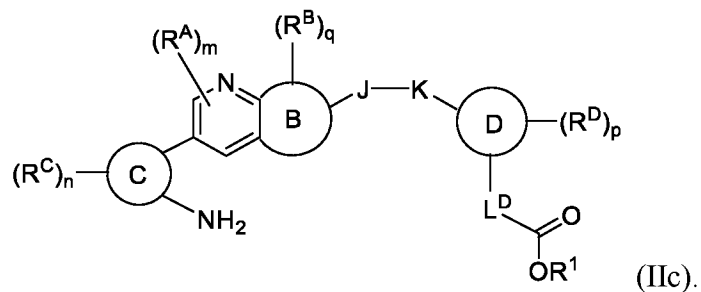


41. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIb):

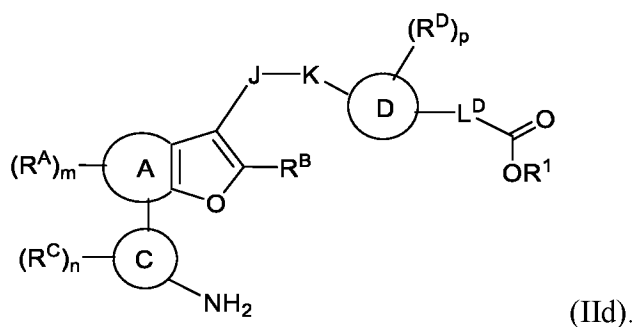


10

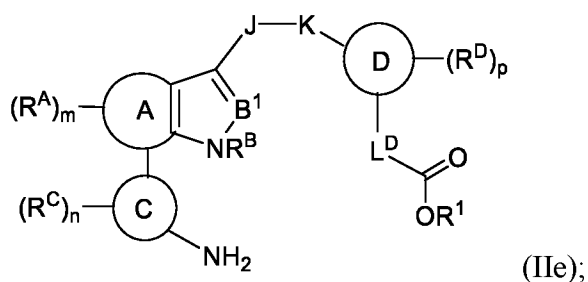
42. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIc):



43. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IId):

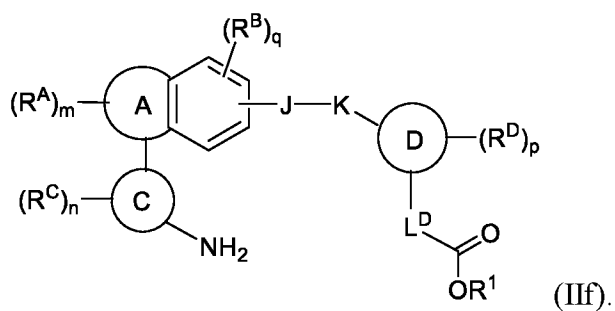


44. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIe):

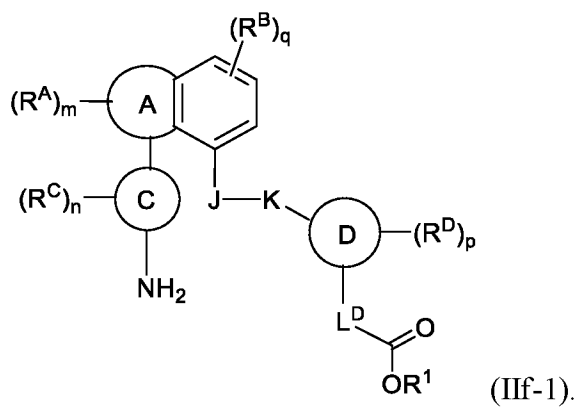


5 где B¹ представляет собой N или CH.

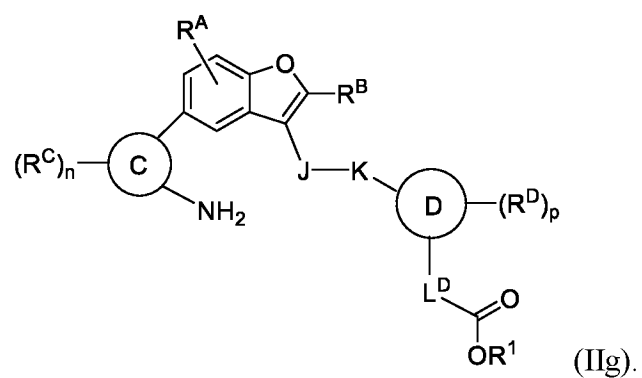
45. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIf):



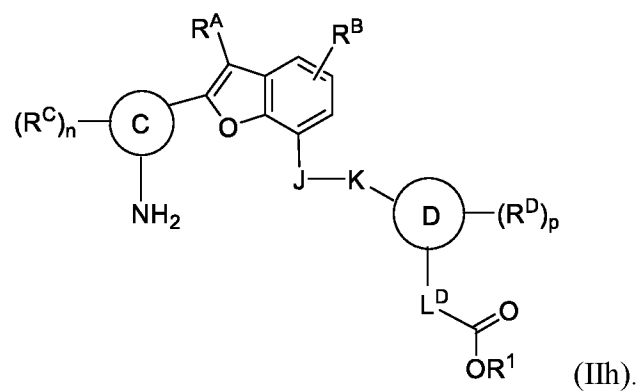
10 46. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIf-1):



47. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIg):

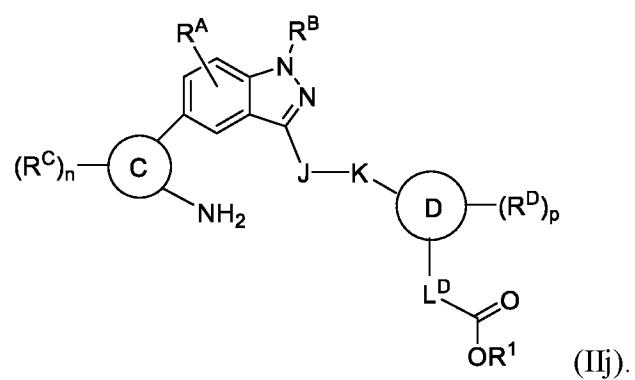


48. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIh):

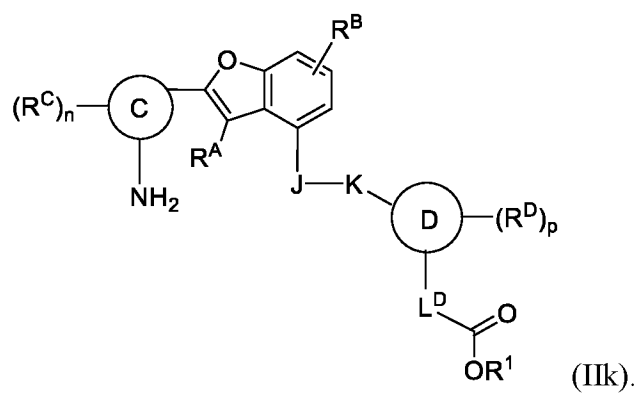


5

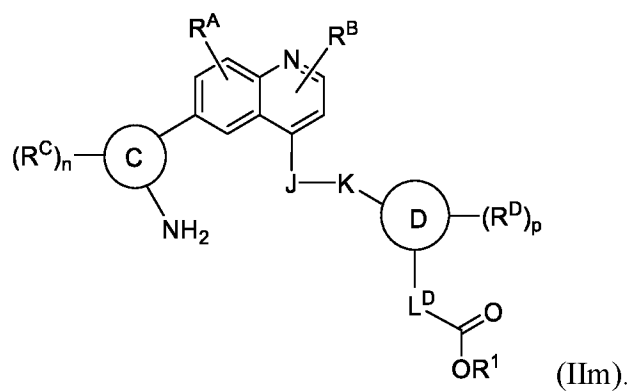
49. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIj):



10 50. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIk):

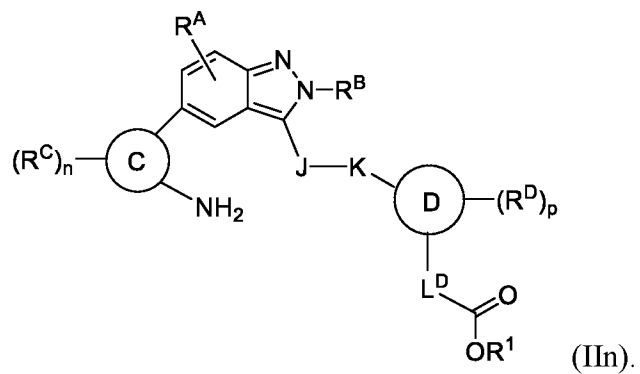


51. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIIм):

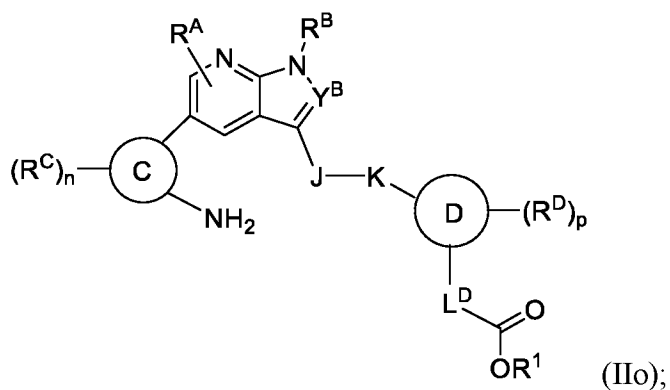


5

52. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIIн):



53. Соединение по п. 37 или 38, имеющее структуру формулы (IIIо):

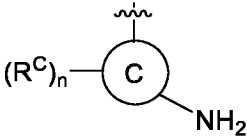


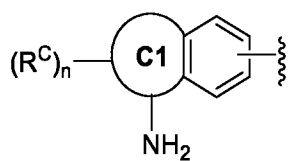
где Y^B представляет собой Н или СН.

54. Соединение по любому из пп. 37–53, отличающееся тем, что кольцо \textcircled{C} представляет собой бициклическую кольцевую систему, где кольцо, присоединенное к кольцу \textcircled{A} , представляет собой арил.

55. Соединение по любому из пп. 37–53, отличающееся тем, что кольцо \textcircled{C} представляет собой бициклическую кольцевую систему, где кольцо, присоединенное к кольцу \textcircled{A} , представляет собой гетероарил.

10

56. Соединение по любому из пп. 37–54, где  представляет собой

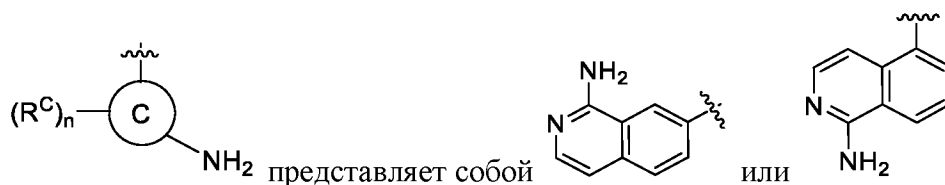


, где кольцо $\textcircled{C1}$ представляет собой арил, гетероарил или гетероциклоалкил.

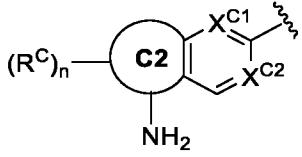
15 57. Соединение по п. 56, где кольцо $\textcircled{C1}$ представляет собой гетероарил.

58. Соединение по п. 56 или 57, где кольцо **C1** представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий по меньшей мере один атом азота.

59. Соединение по любому из пп. 37–53 и 56–58, отличающееся тем, что



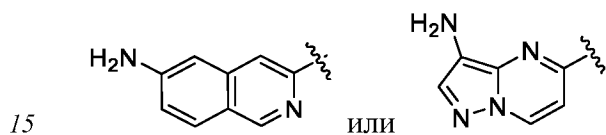
60. Соединение по любому из пп. 37–53 и 55, где $(R^C)_n$ -C-NH₂ представляет

с собой  , где кольцо **C2** представляет собой арил, гетероарил или гетероциклоалкил; и

10 X^{C1} и X^{C2}, каждый независимо, представляют собой СН или N.

61. Соединение по п. 60, где кольцо **C2** представляет собой арил или гетероарил.

62. Соединение по п. 60 или 61, где $(R^C)_n$ -C-NH₂ представляет собой




63. Соединение по любому из пп. 37–58 и 60–61, где R^C представляет собой H.


64. Соединение по любому из пп. 37–58 и 60–61, где R^C независимо в каждом случае означает алкокси или алкил.

20

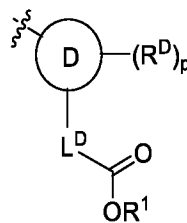
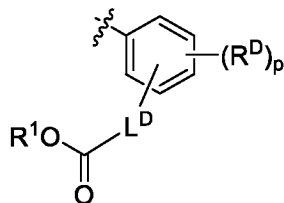
65. Соединение по любому из пп. 37 и 39–64, где J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$,

5 $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или .

66. Соединение по любому из пп. 37–65, где $-\text{J}-\text{K}-$ представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$.

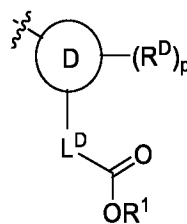
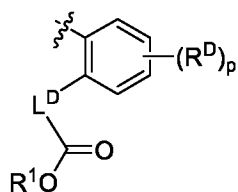
10 67. Соединение по любому из пп. 37–66, где кольцо  представляет собой арил.

68. Соединение по любому из пп. 37-67, где




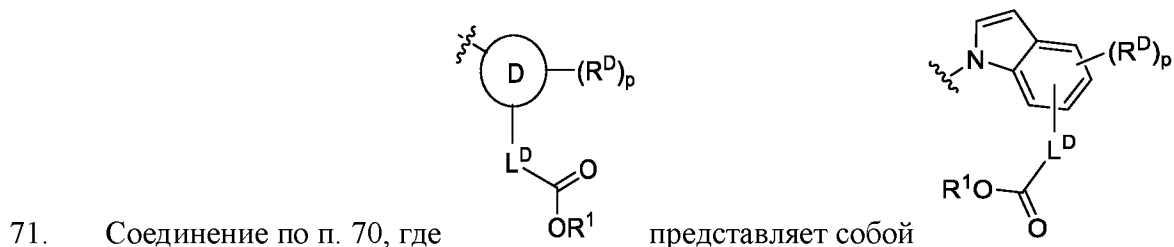
представляет собой

15 69. Соединение по любому из пп. 37-68, где

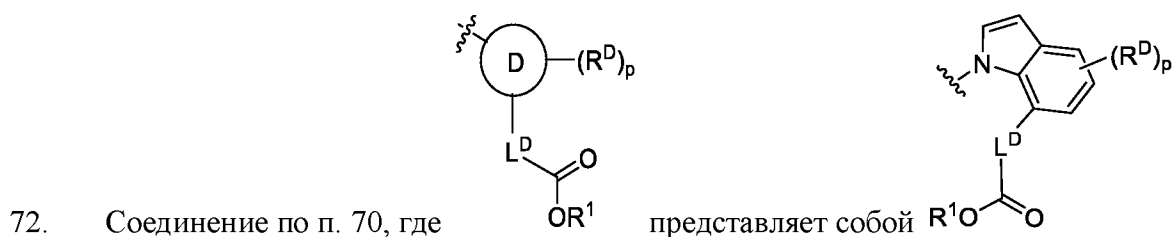


представляет собой

70. Соединение по п. 37, где кольцо  представляет собой бициклический гетероарил.



5



73. Соединение по любому из пп. 37–72, где R^1 представляет собой H.

10 74. Соединение по любому из пп. 37–73, где L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}(\text{алкил})-$.

75. Соединение по любому из пп. 37–74, где L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$.

15 76. Соединение по любому из пп. 37–75, где R^D независимо для каждого случая представляет собой H, алкил или алкокси.

77. Соединение по любому из пп. 37–76, где R^D представляет собой H.

20 78. Соединение по любому из пп. 37–77, где R^B независимо для каждого случая представляет собой H, алкоксиалкил или галогеналкил или представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил.

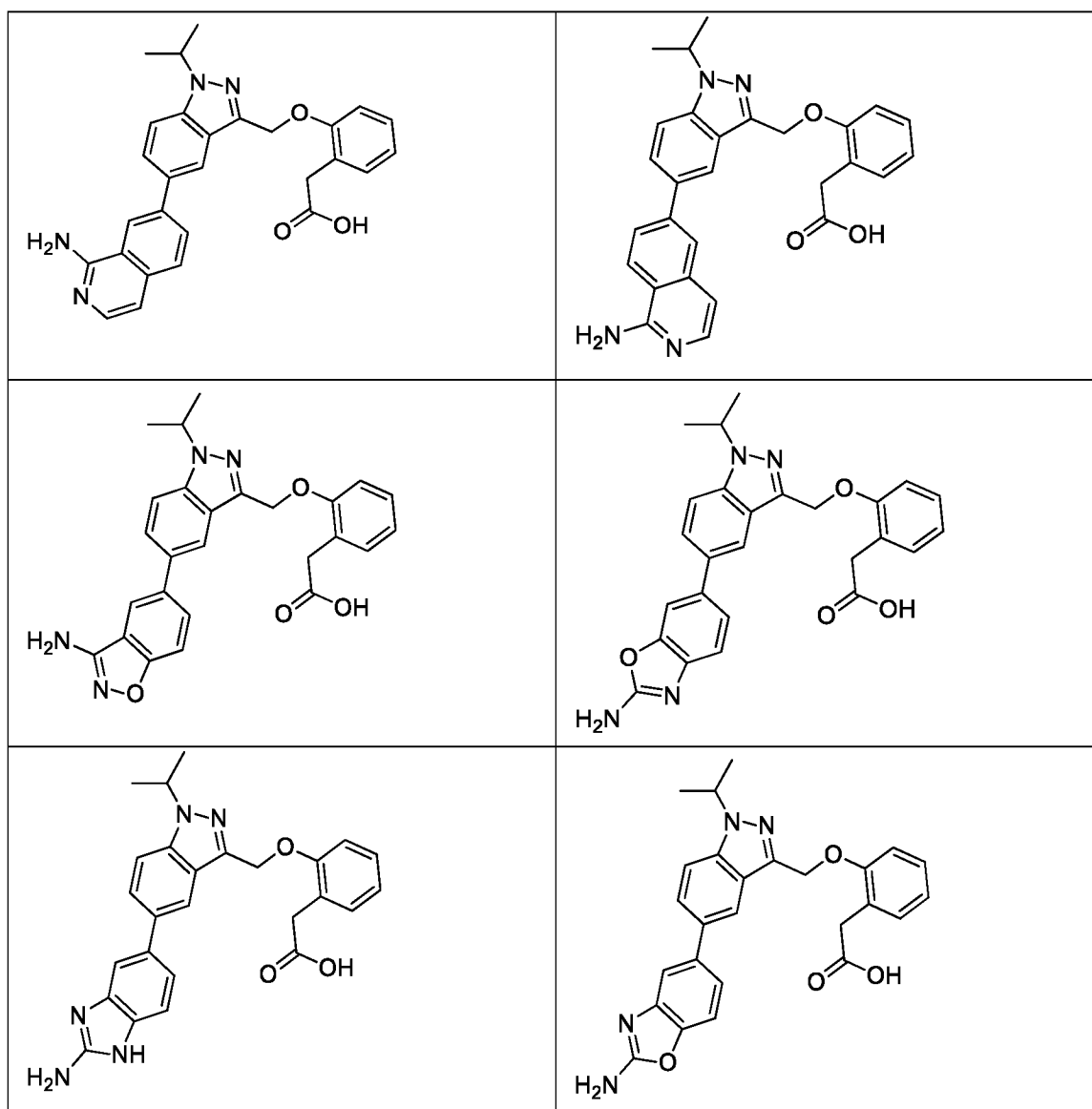
79. Соединение по любому из пп. 37–78, где R^B независимо для каждого случая представляет собой необязательно замещенный алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил, например, гетероциклоалкил, замещенный алкилом, гидроксиалкилом, алкоксиалкилом.

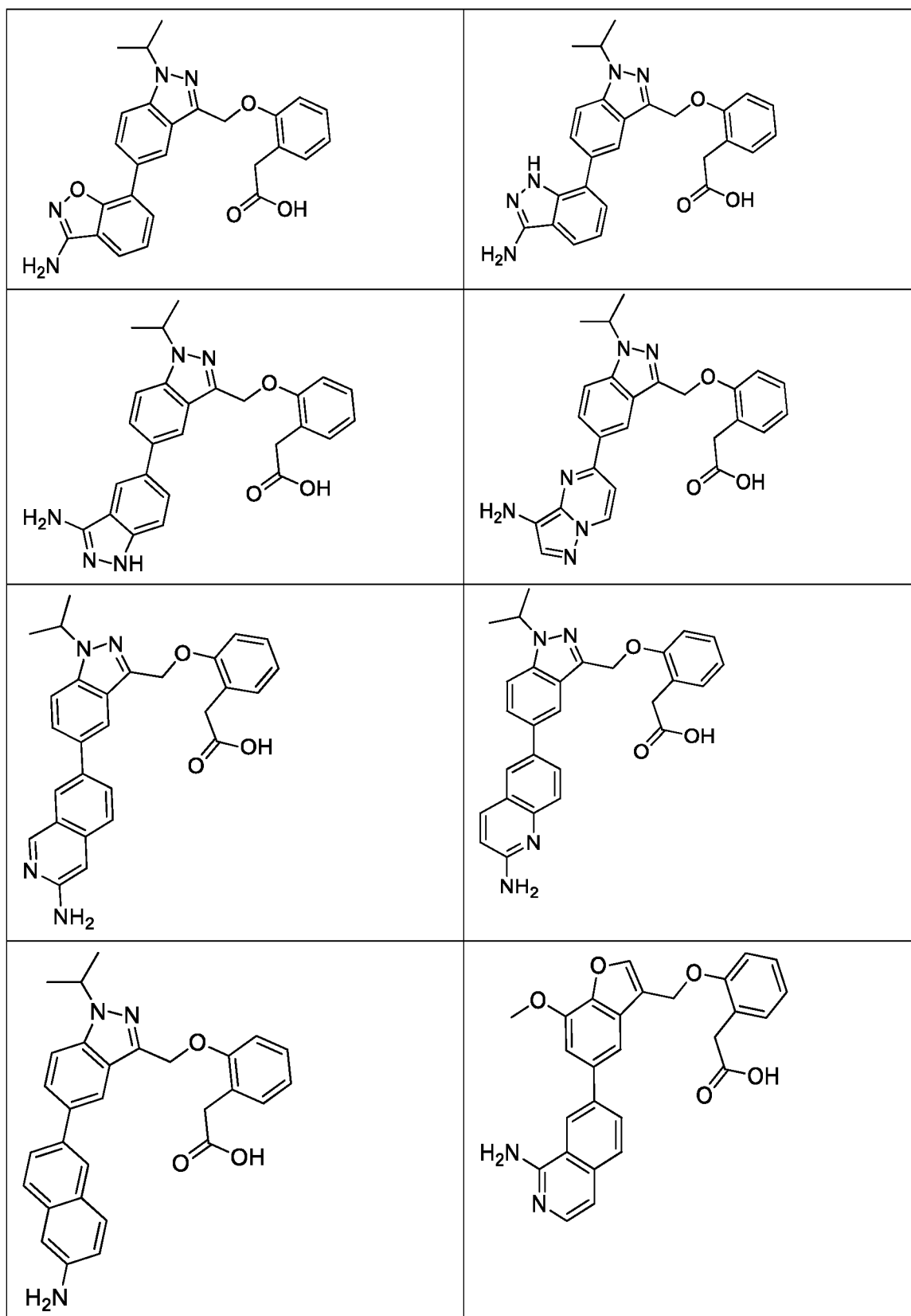
5

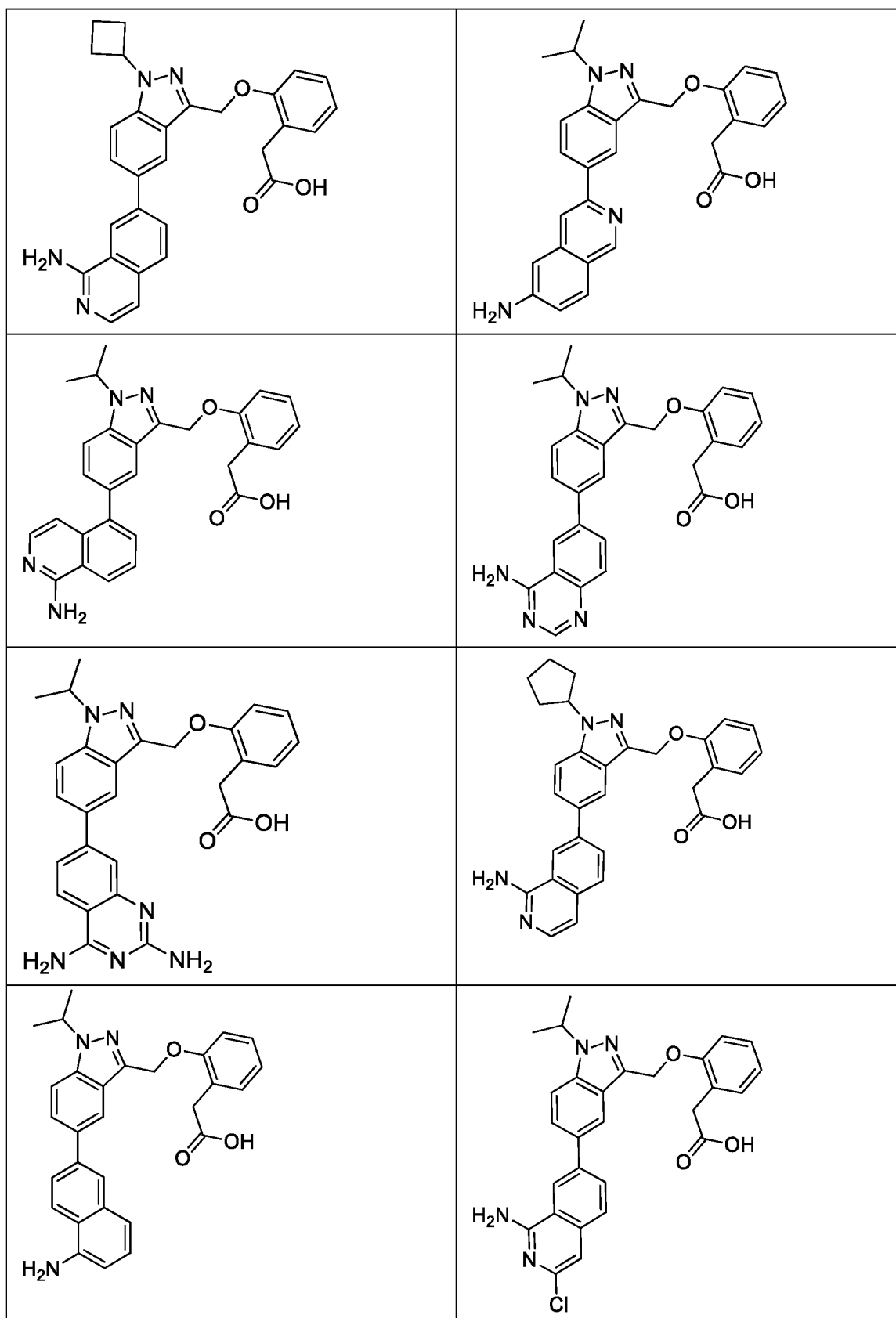
80. Соединение по любому из пп. 37–79, где R^A независимо для каждого случая представляет собой H, циано, алкил, необязательно замещенный алкокси, необязательно замещенный гетероарил или –NH((циклоалкил)алкил).

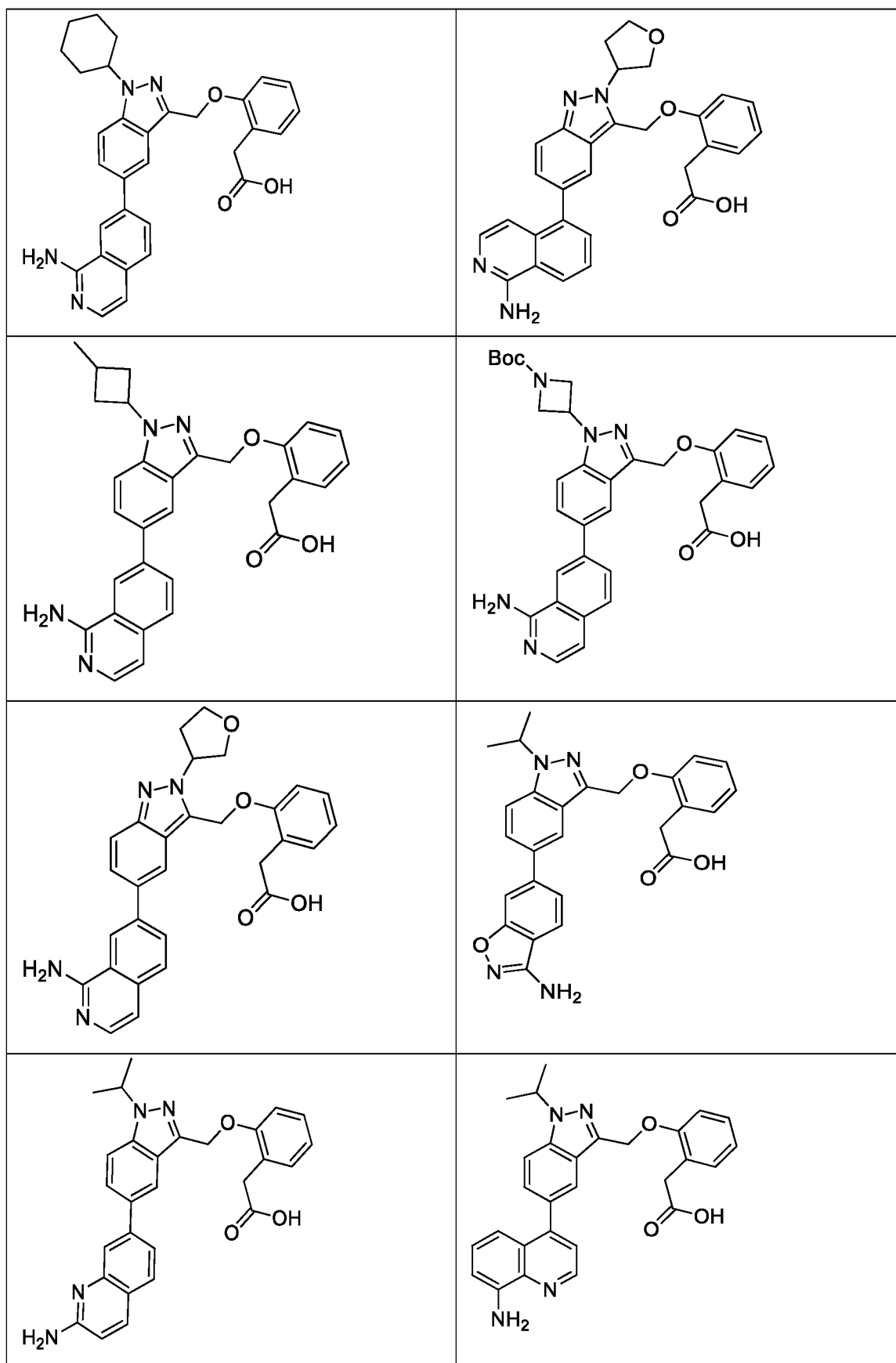
10 81. Соединение по любому из пп. 37-80, где R^A представляет собой H.

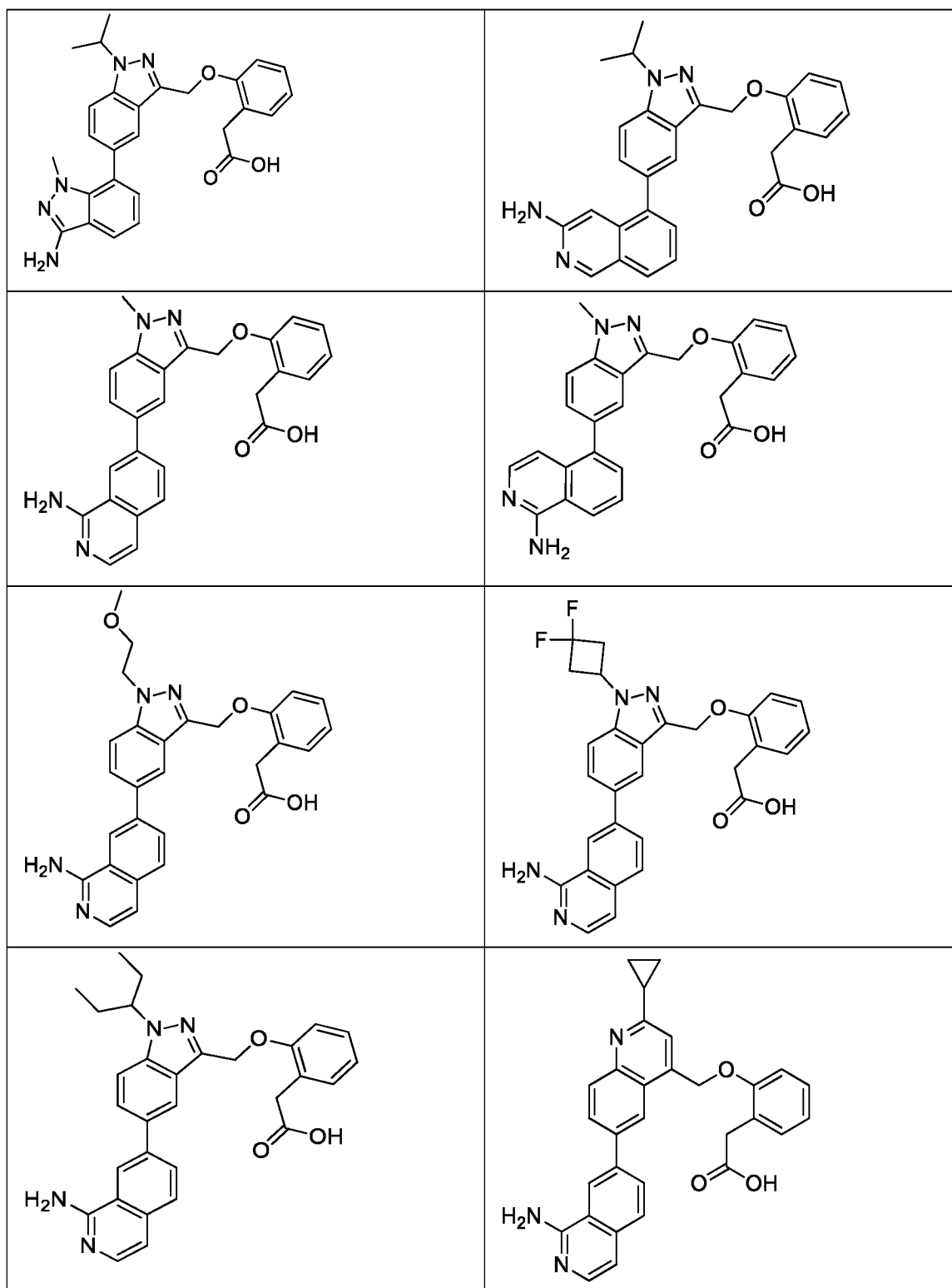
82. Соединение по п. 37, выбранное из следующей таблицы:

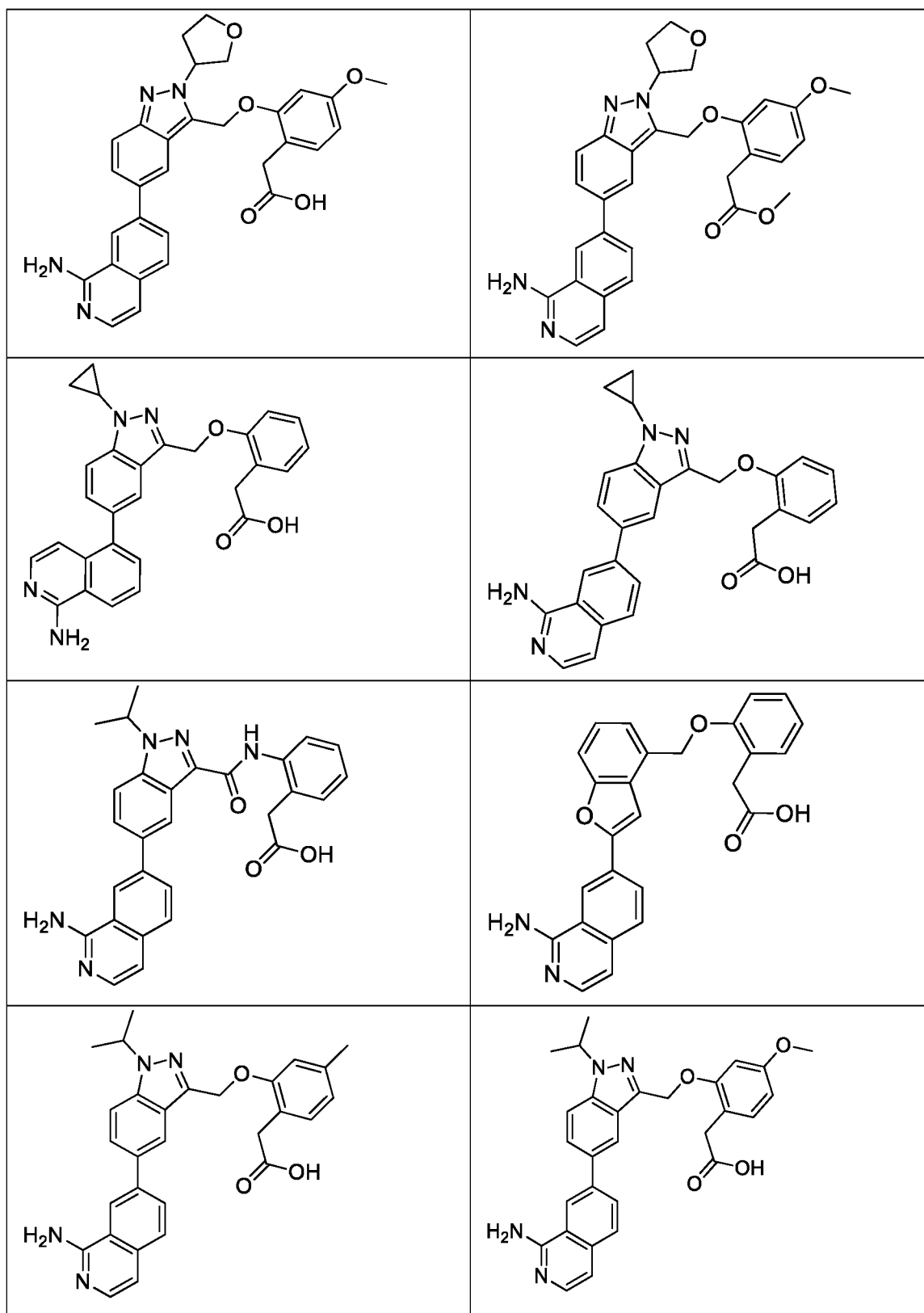


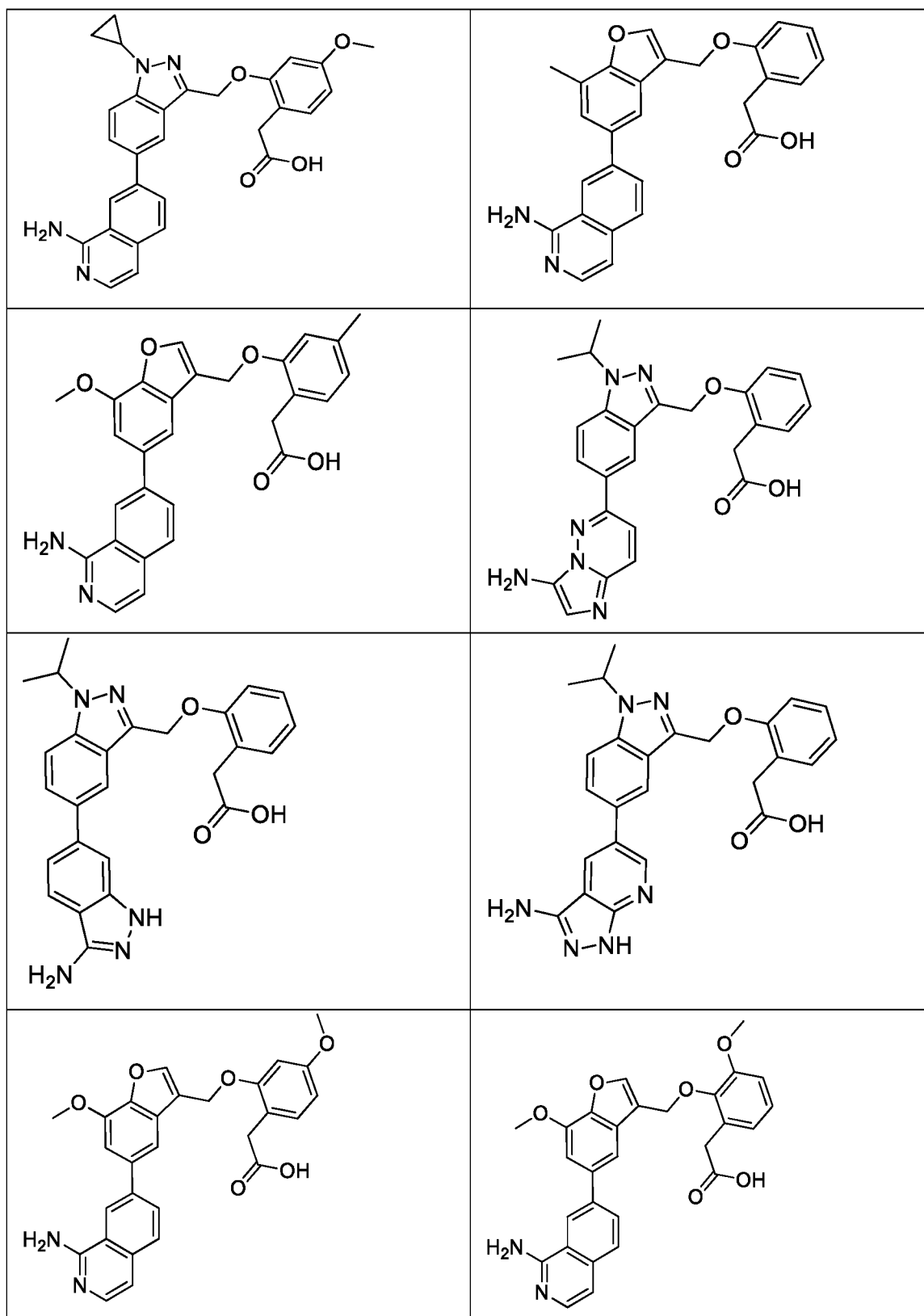


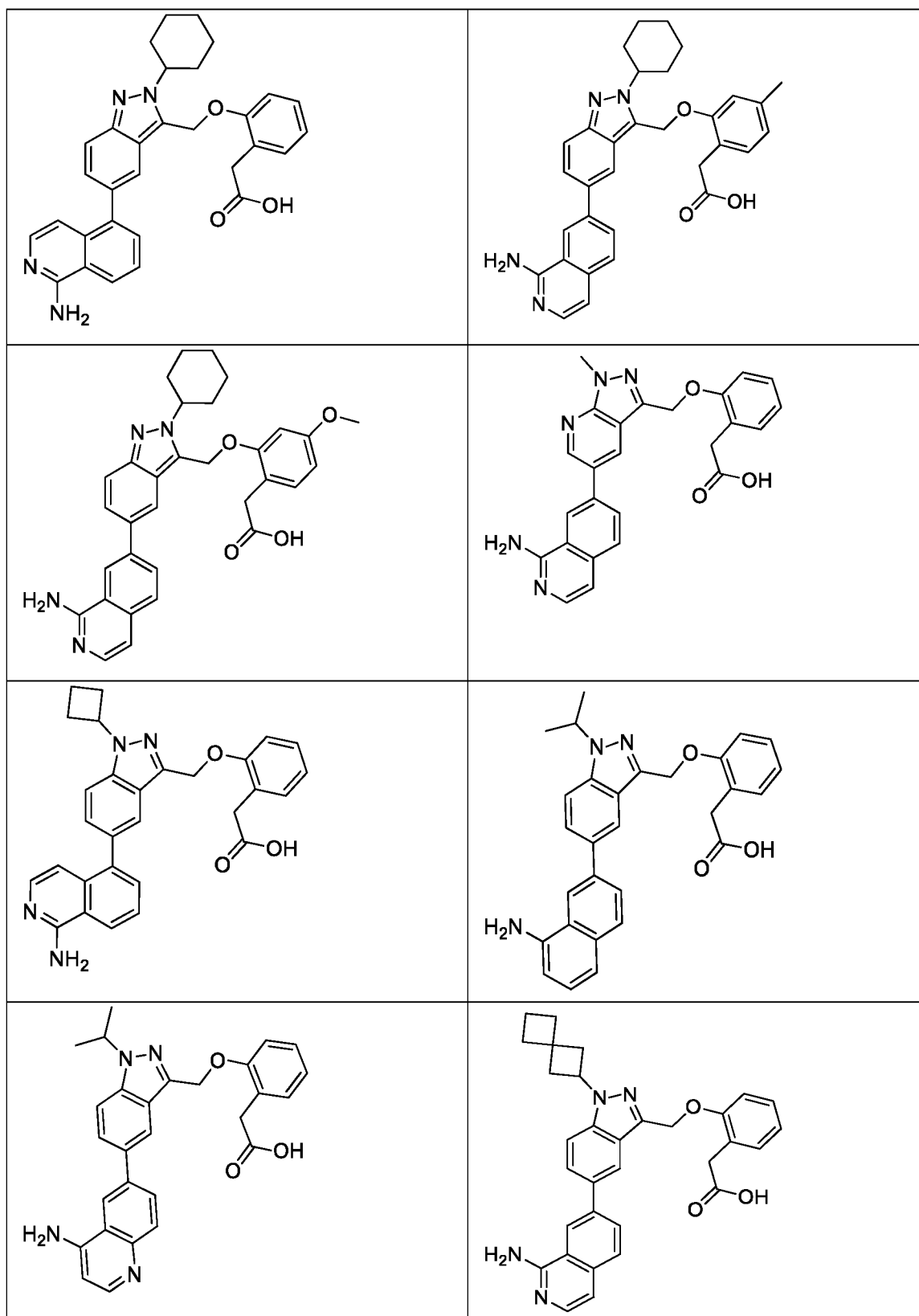


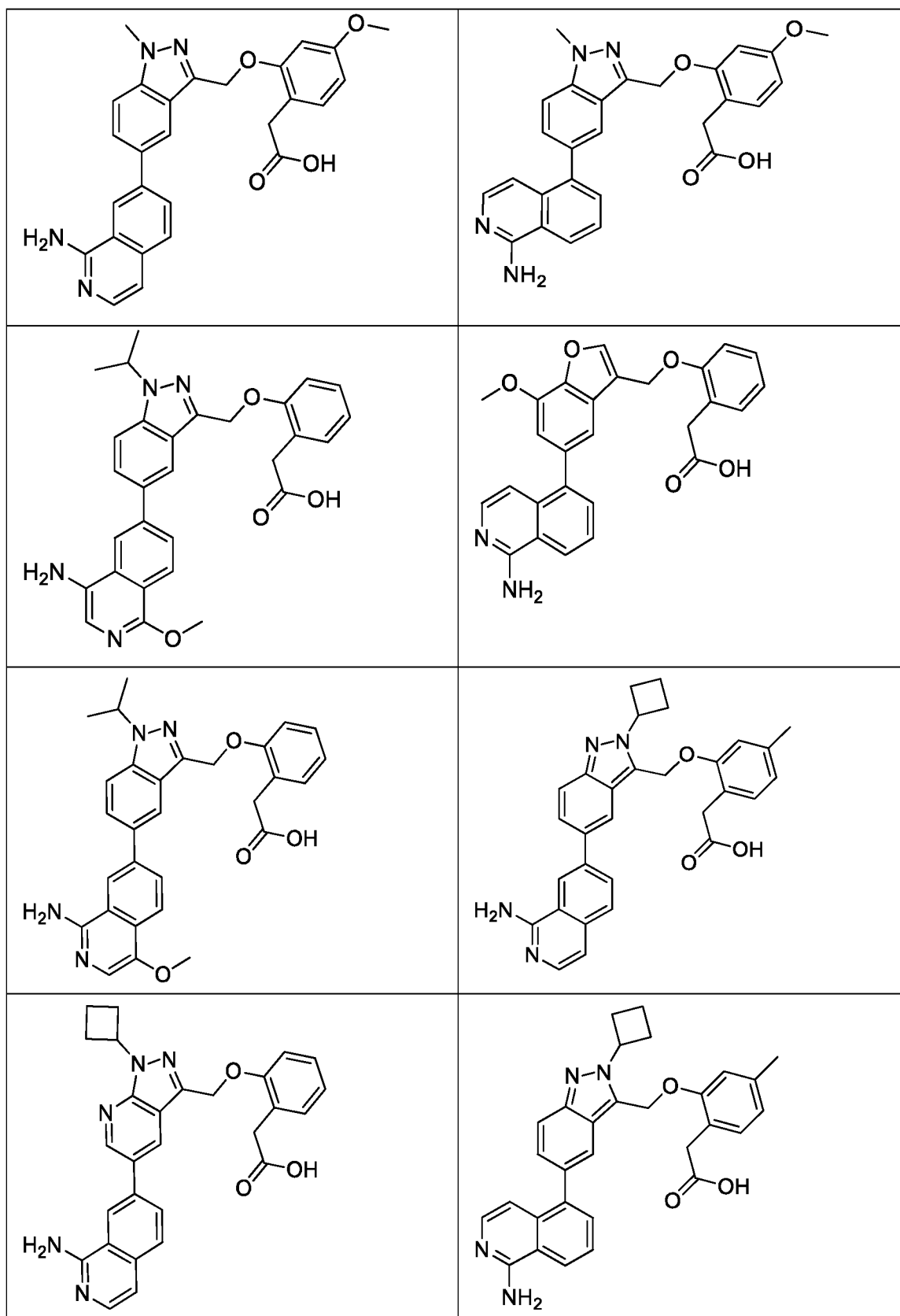


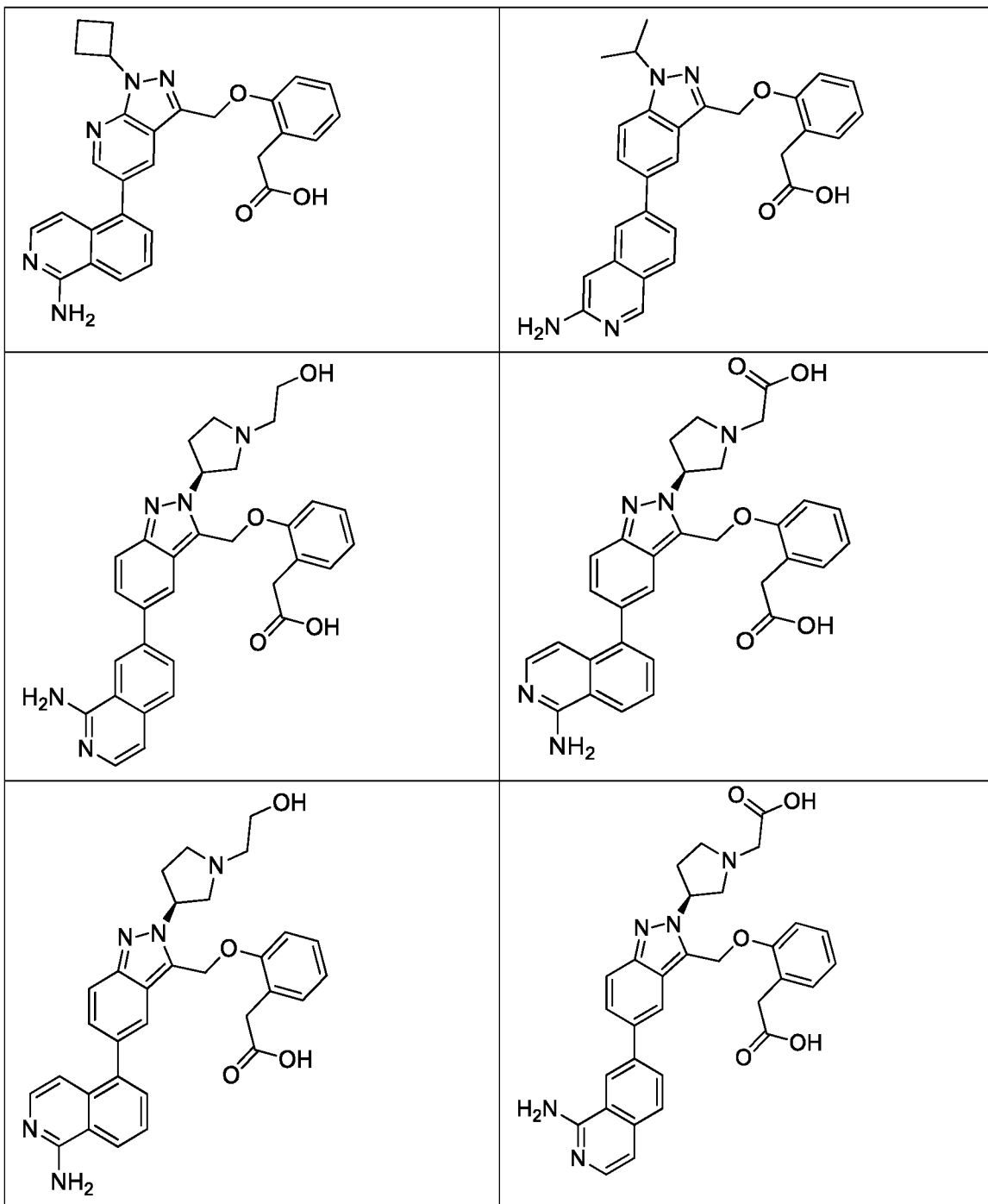


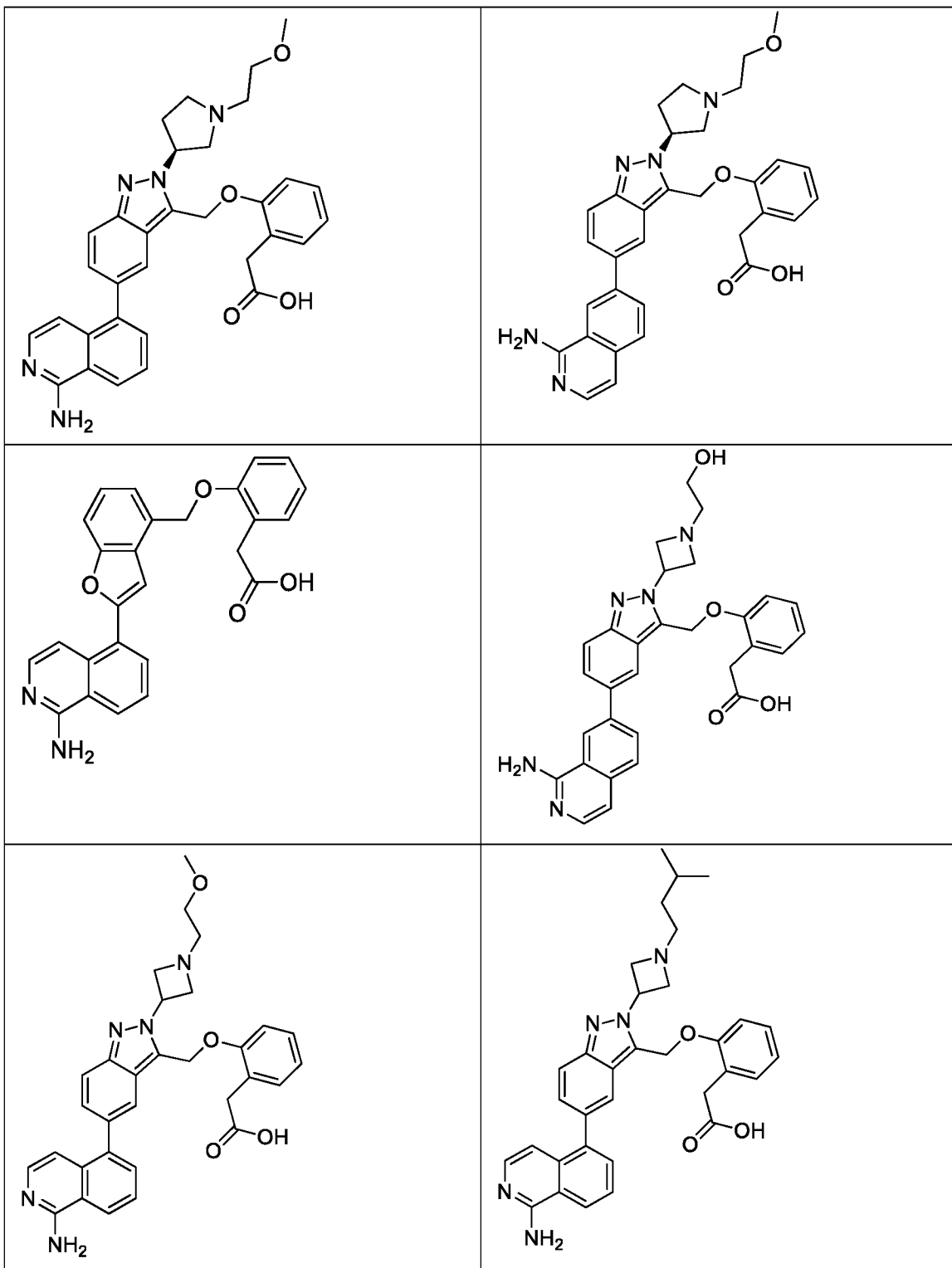


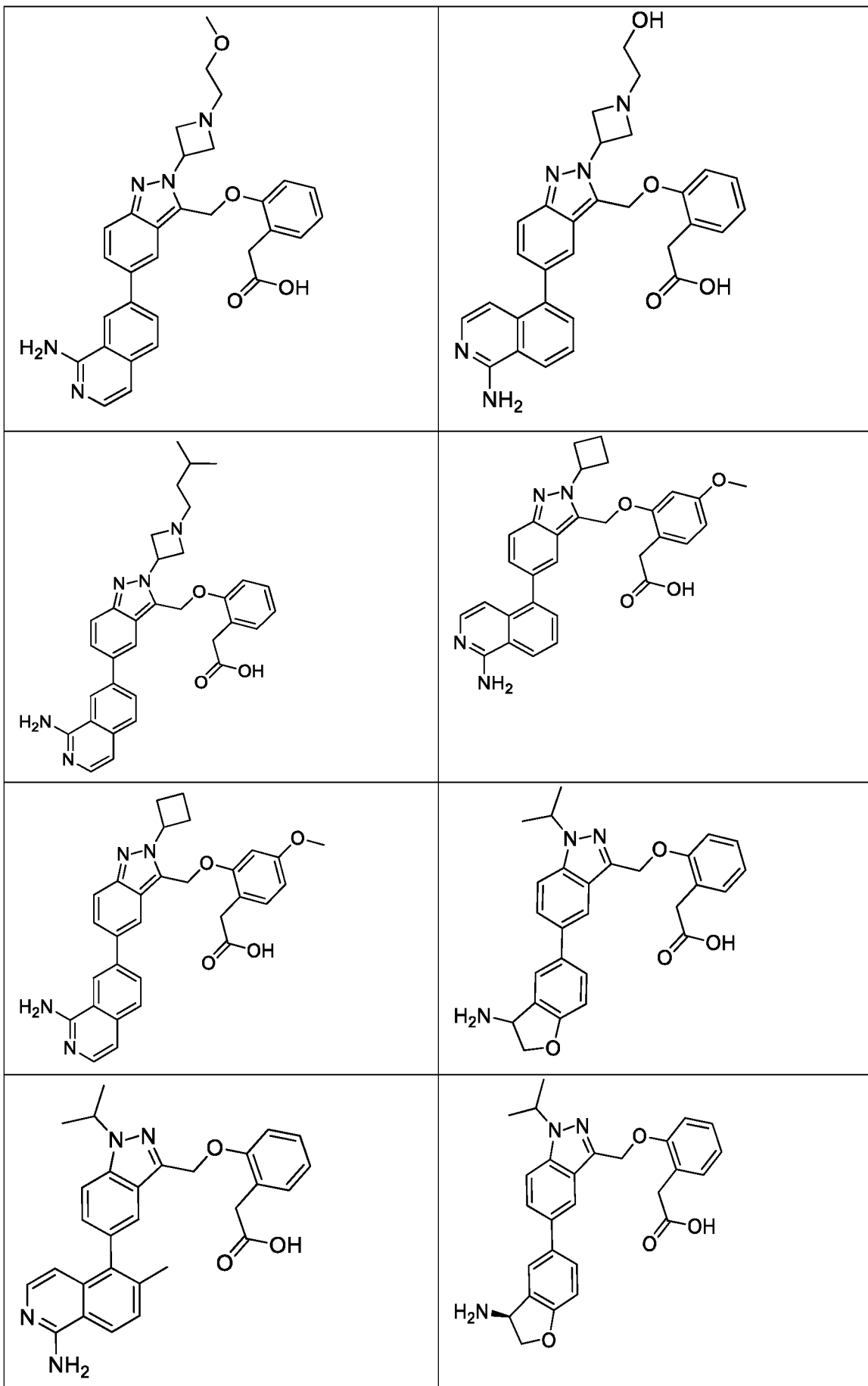


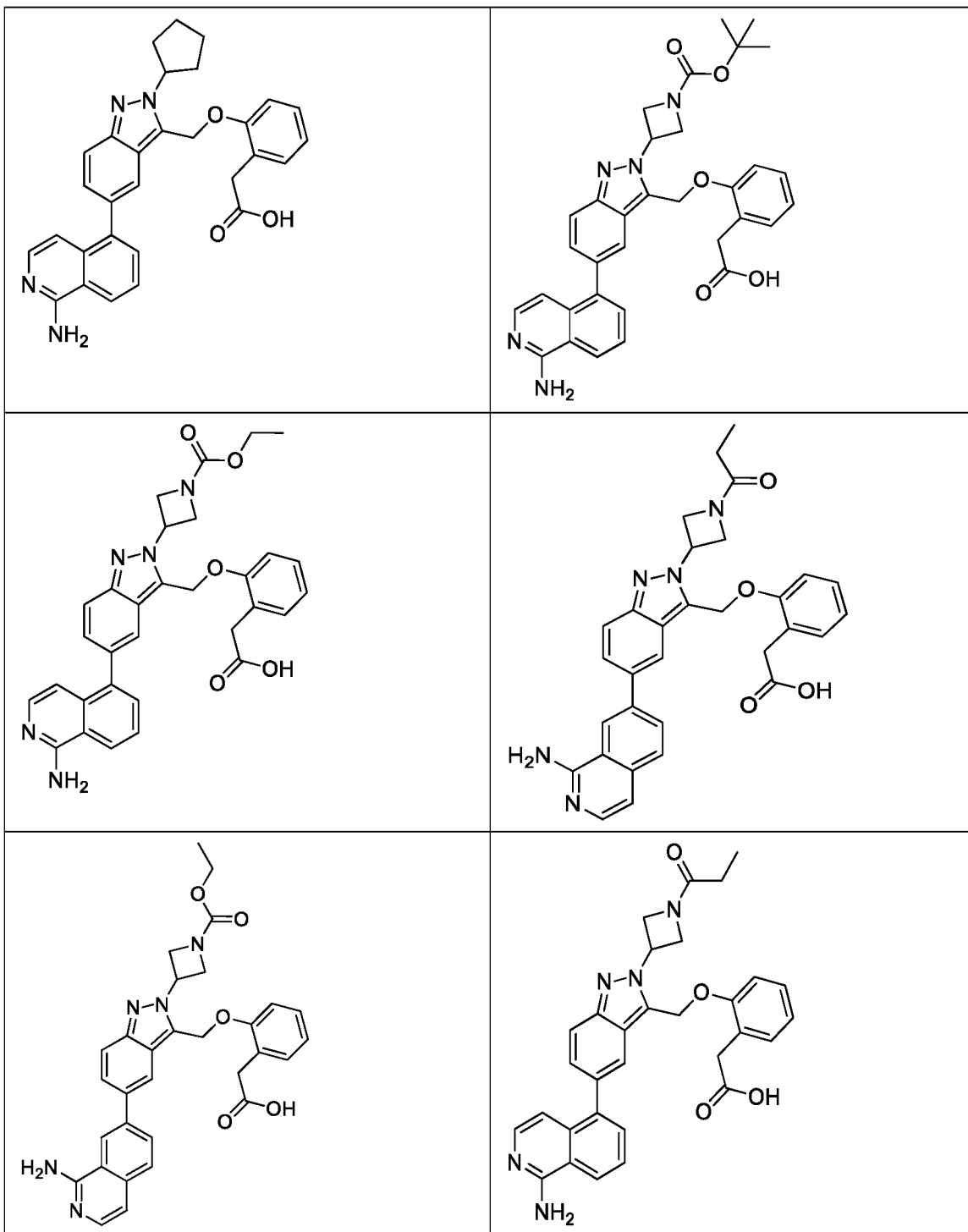


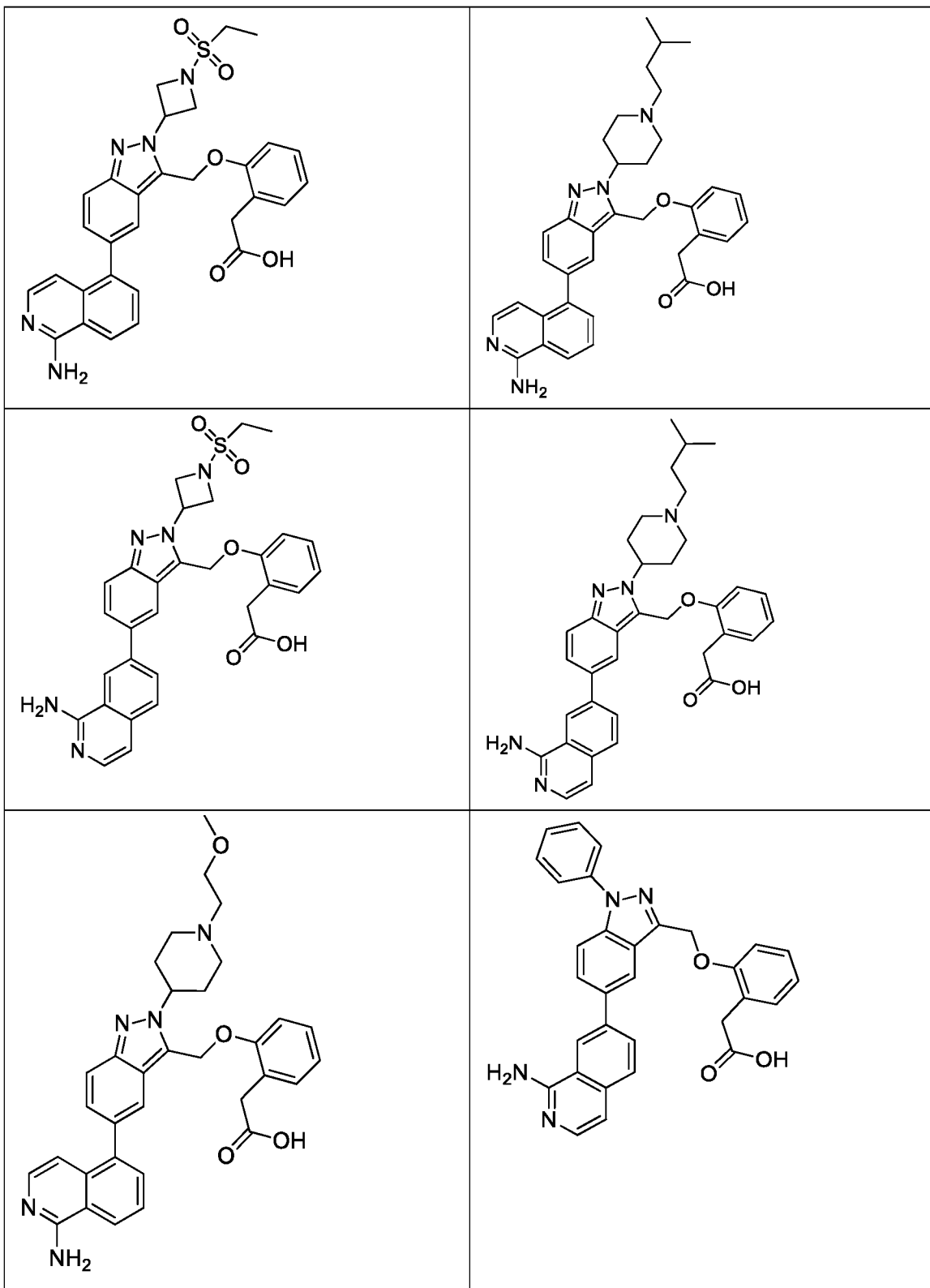


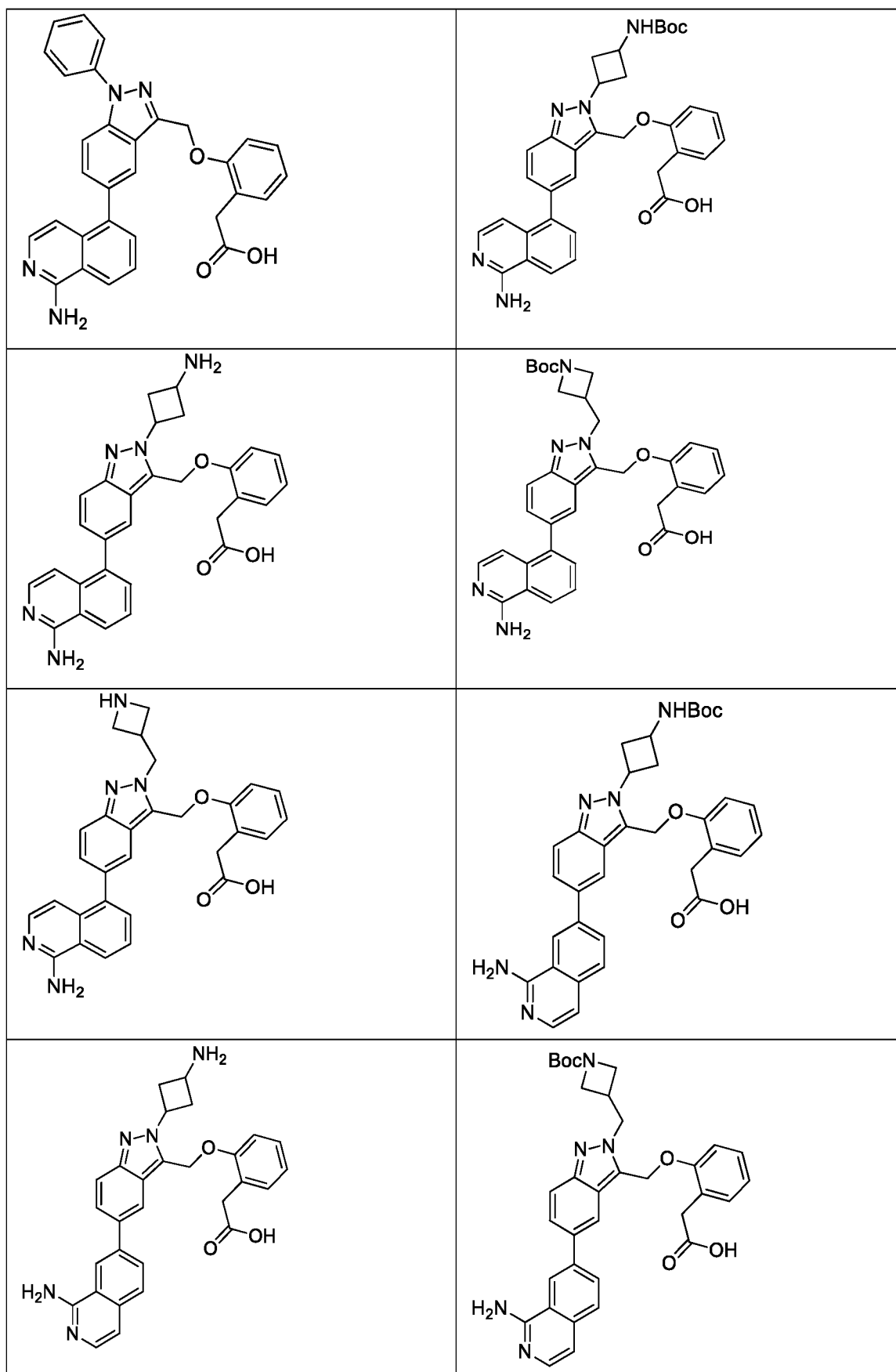


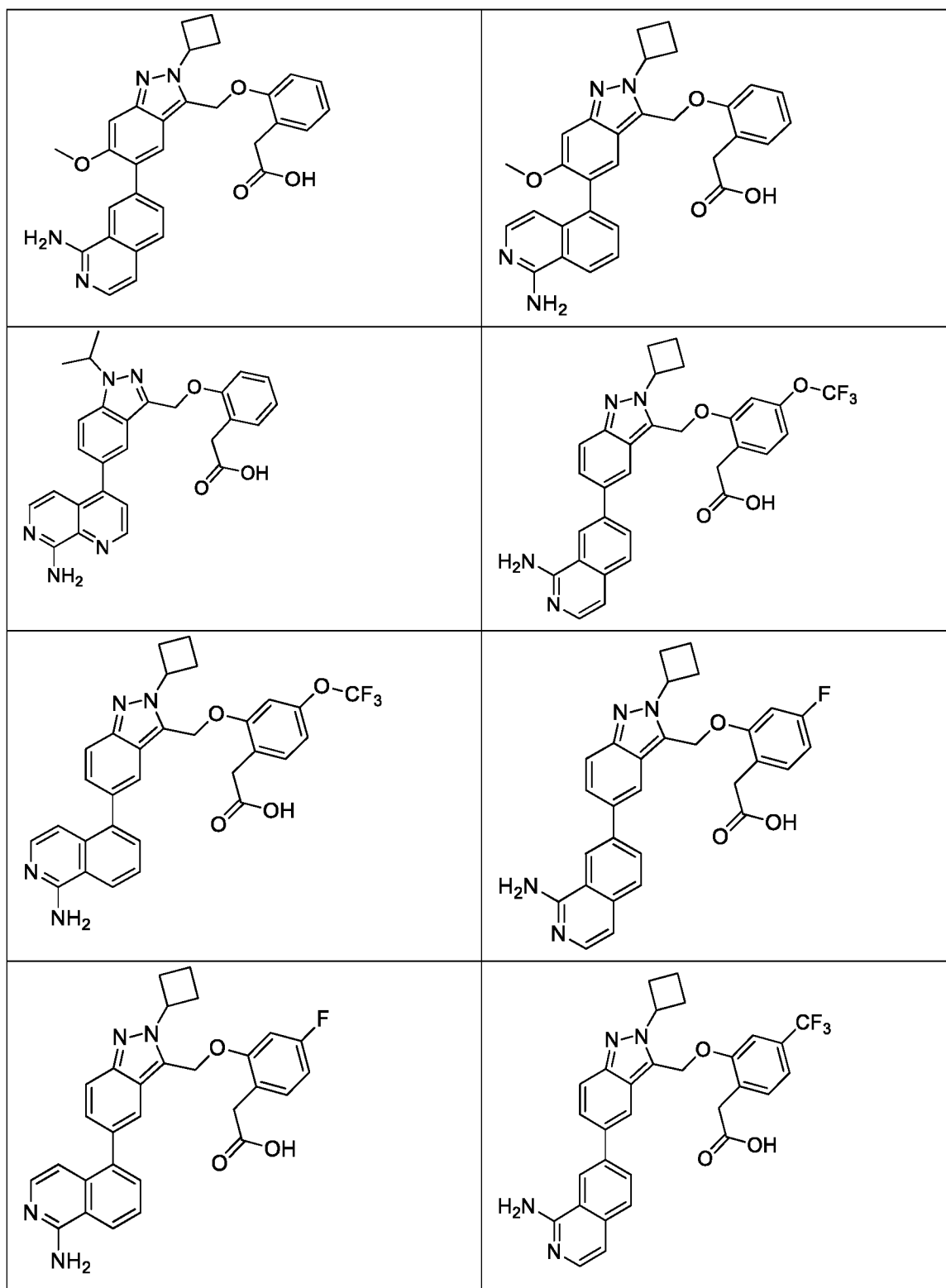


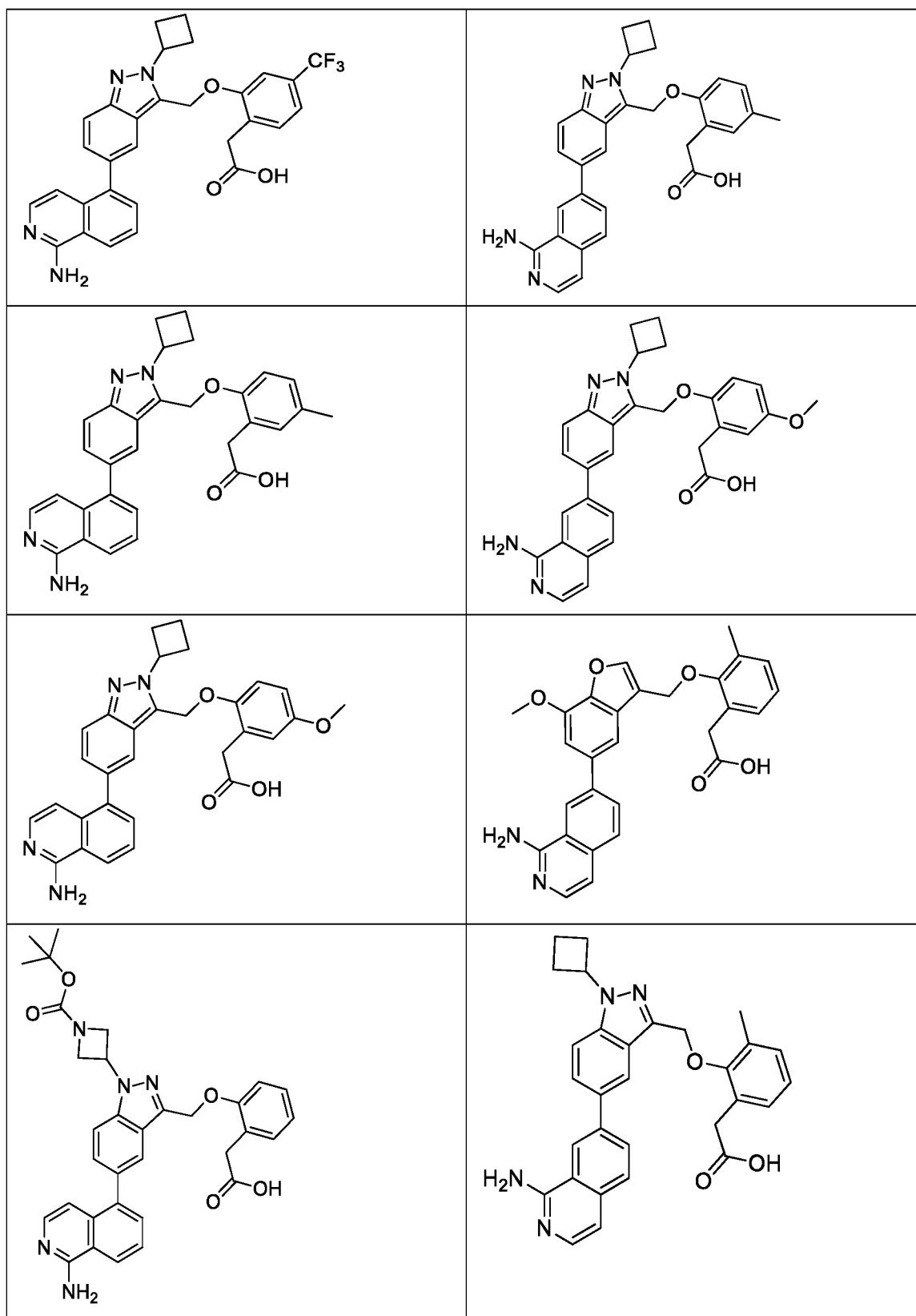


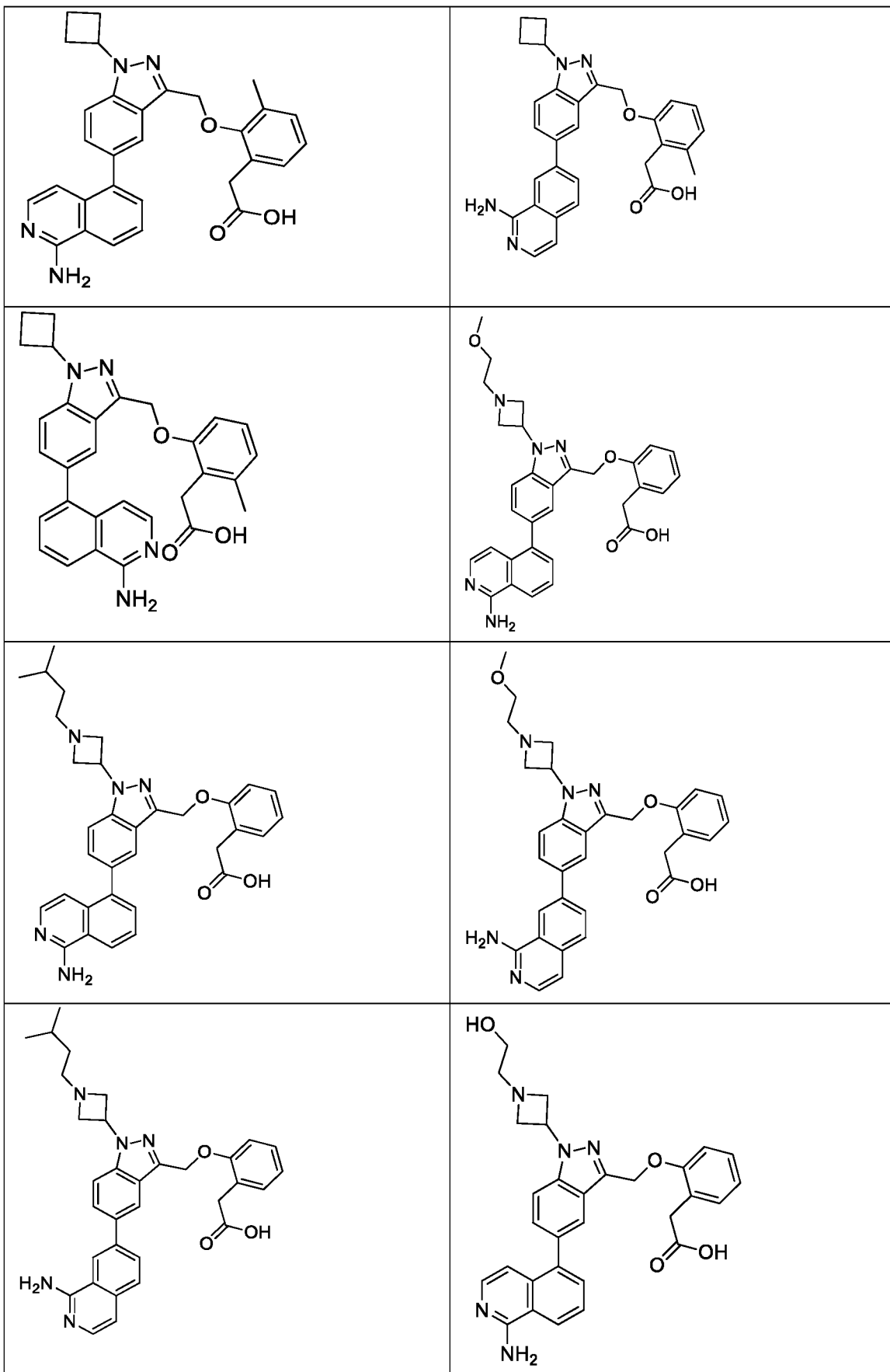


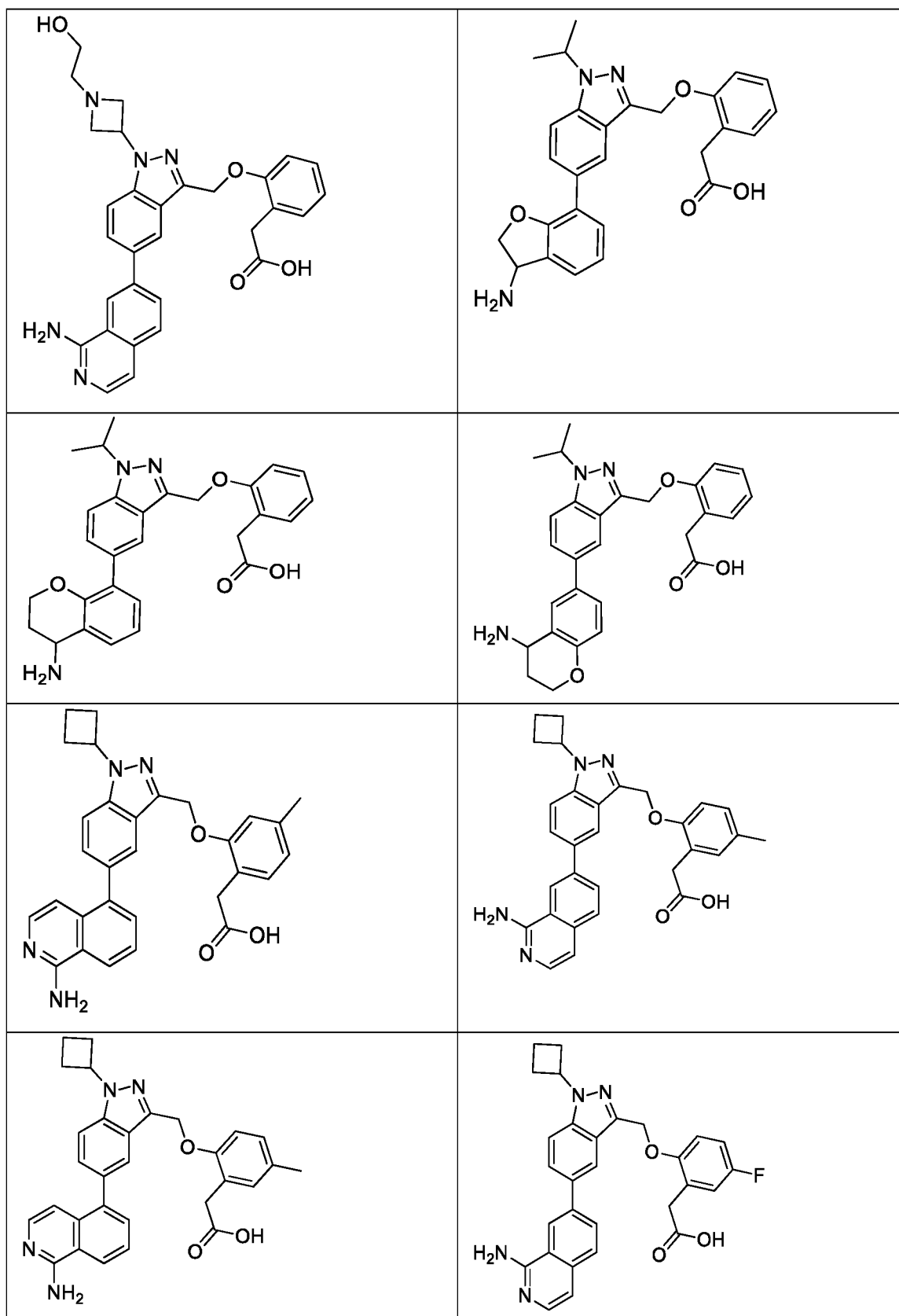


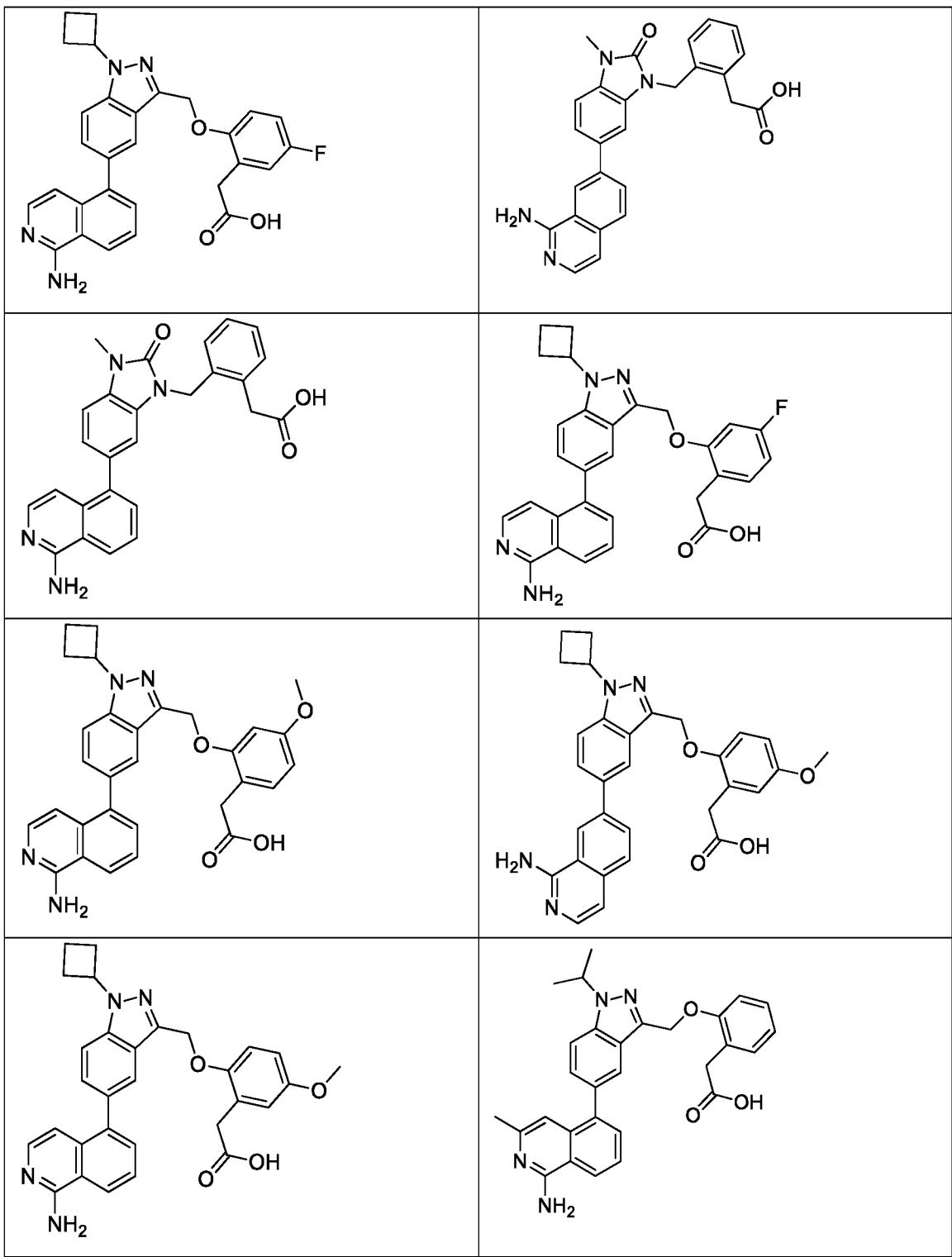


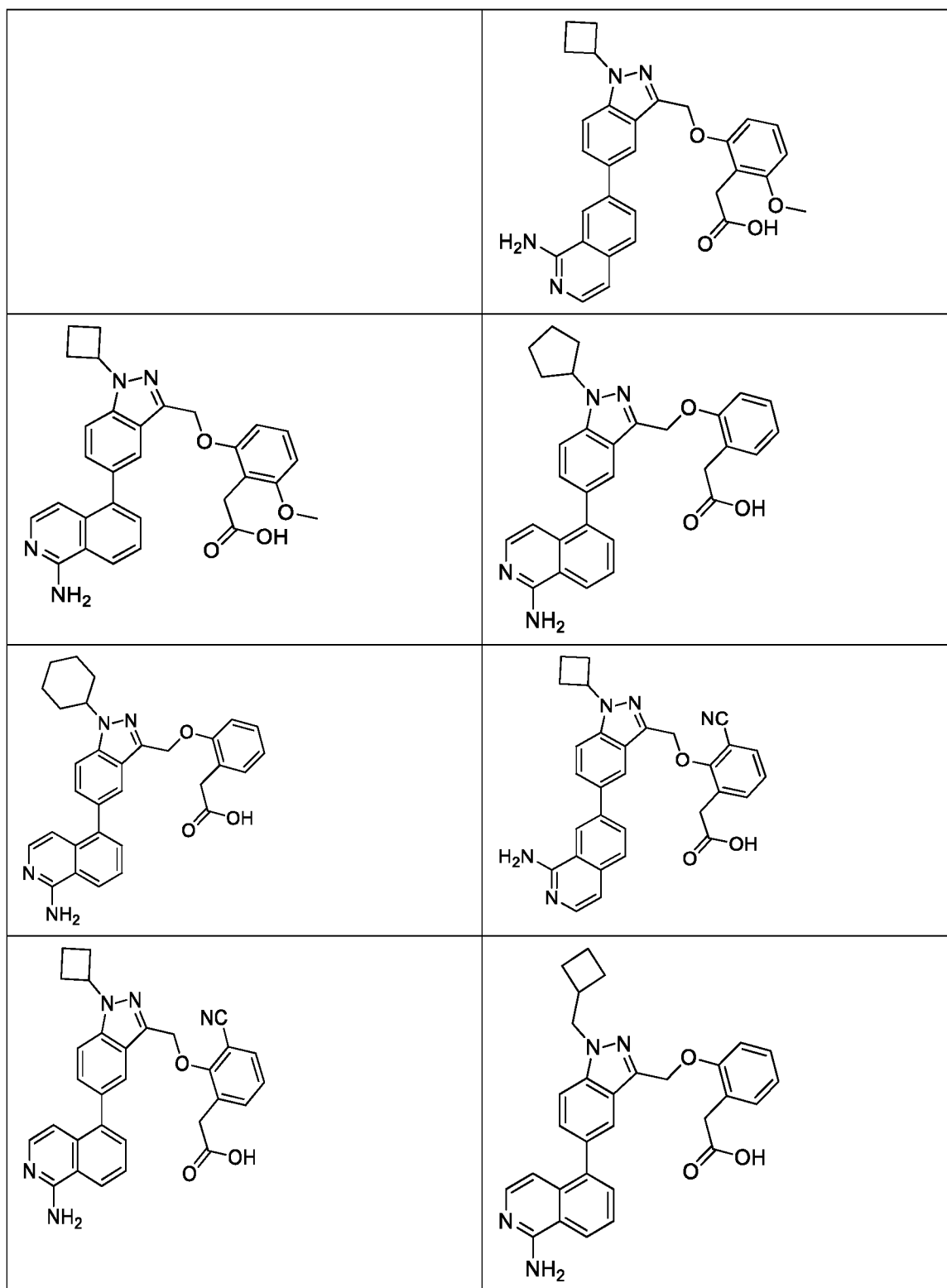


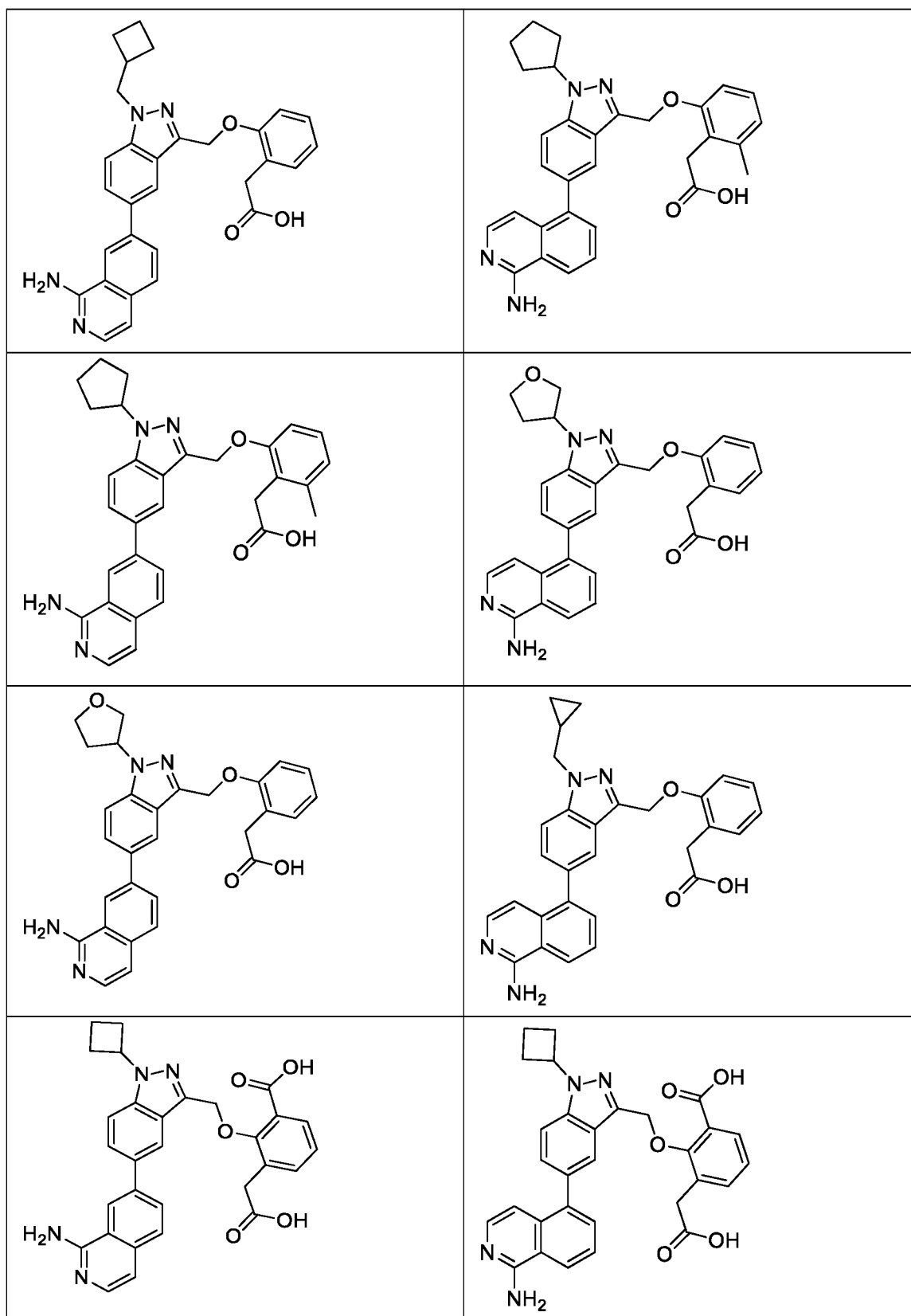


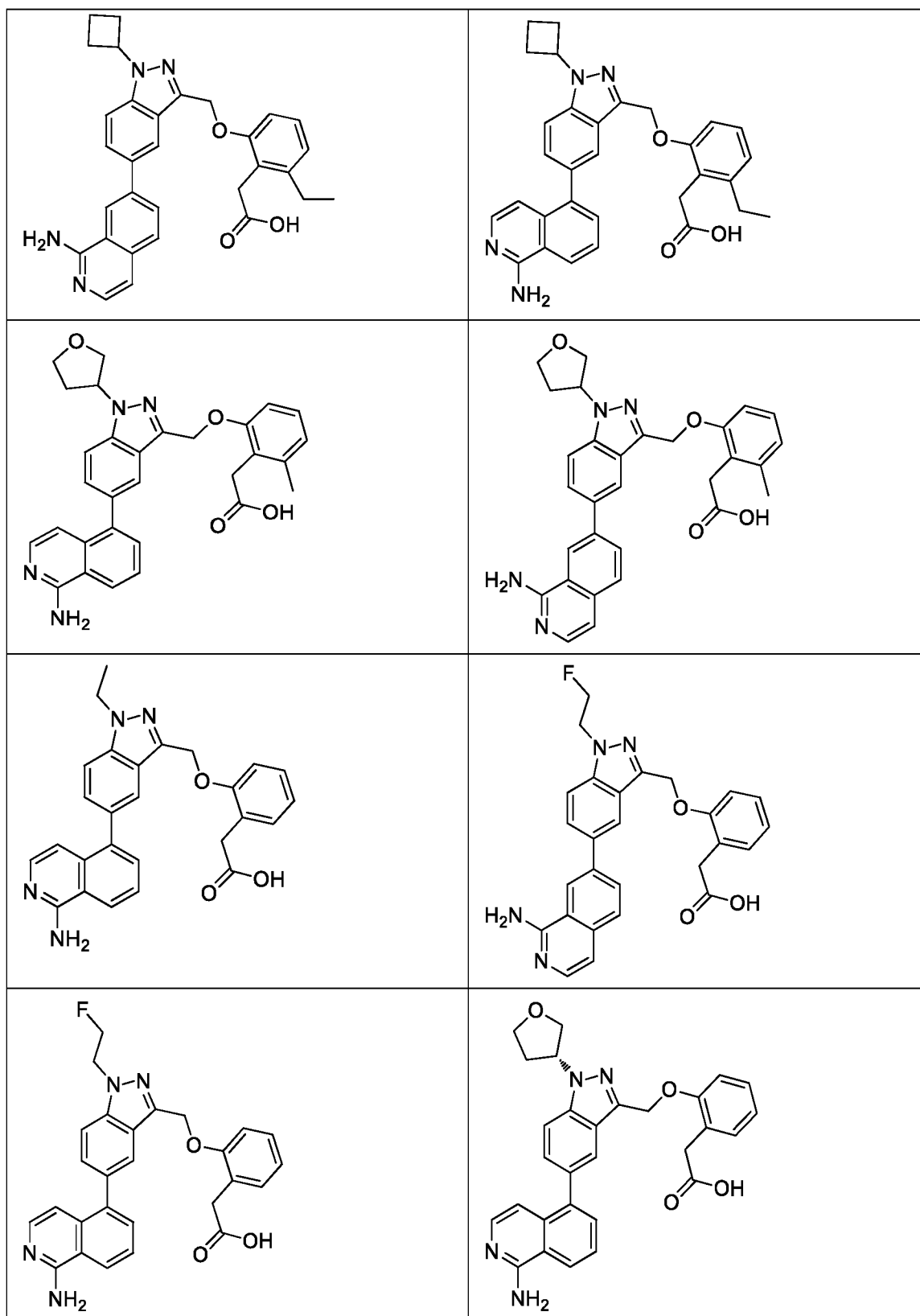


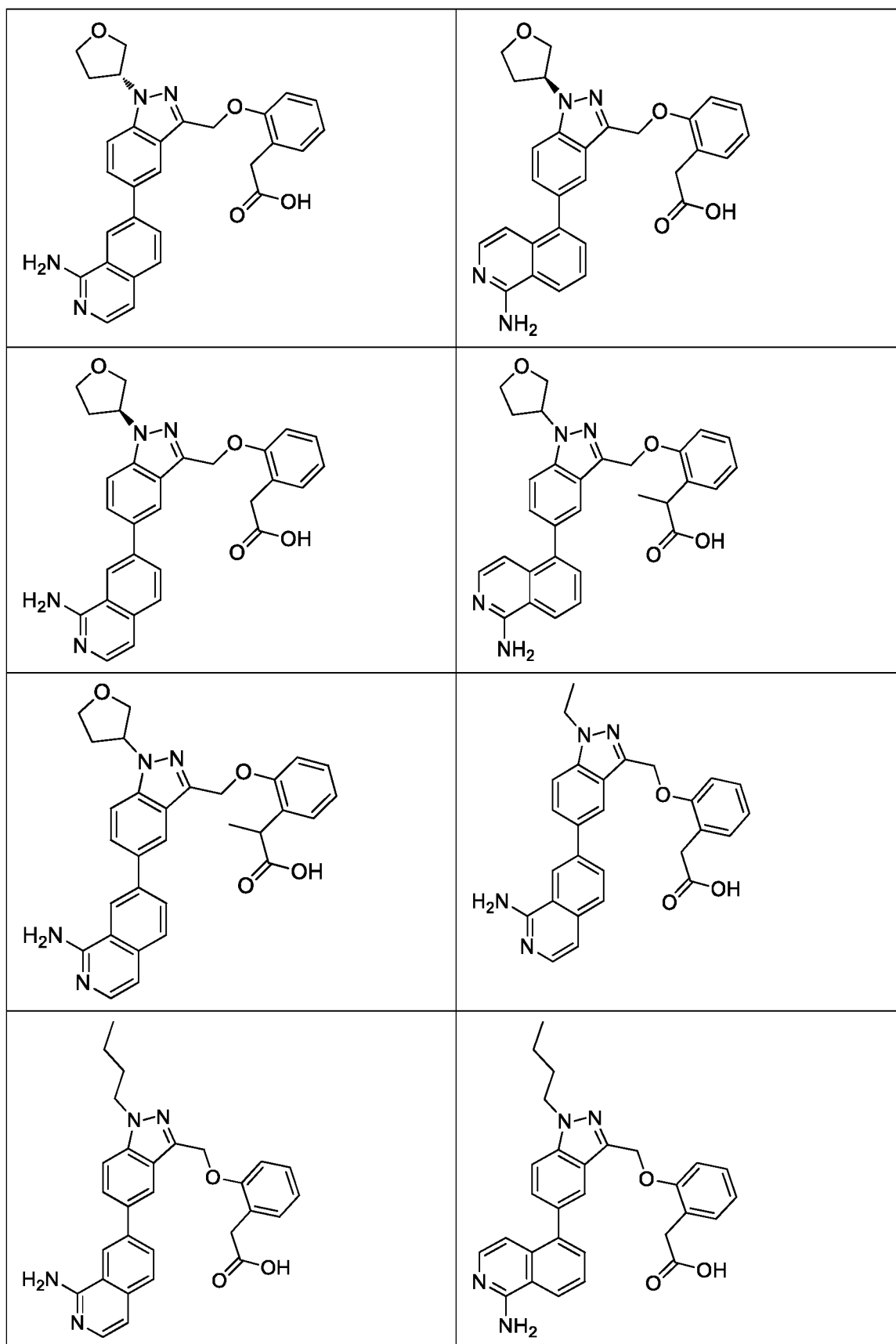


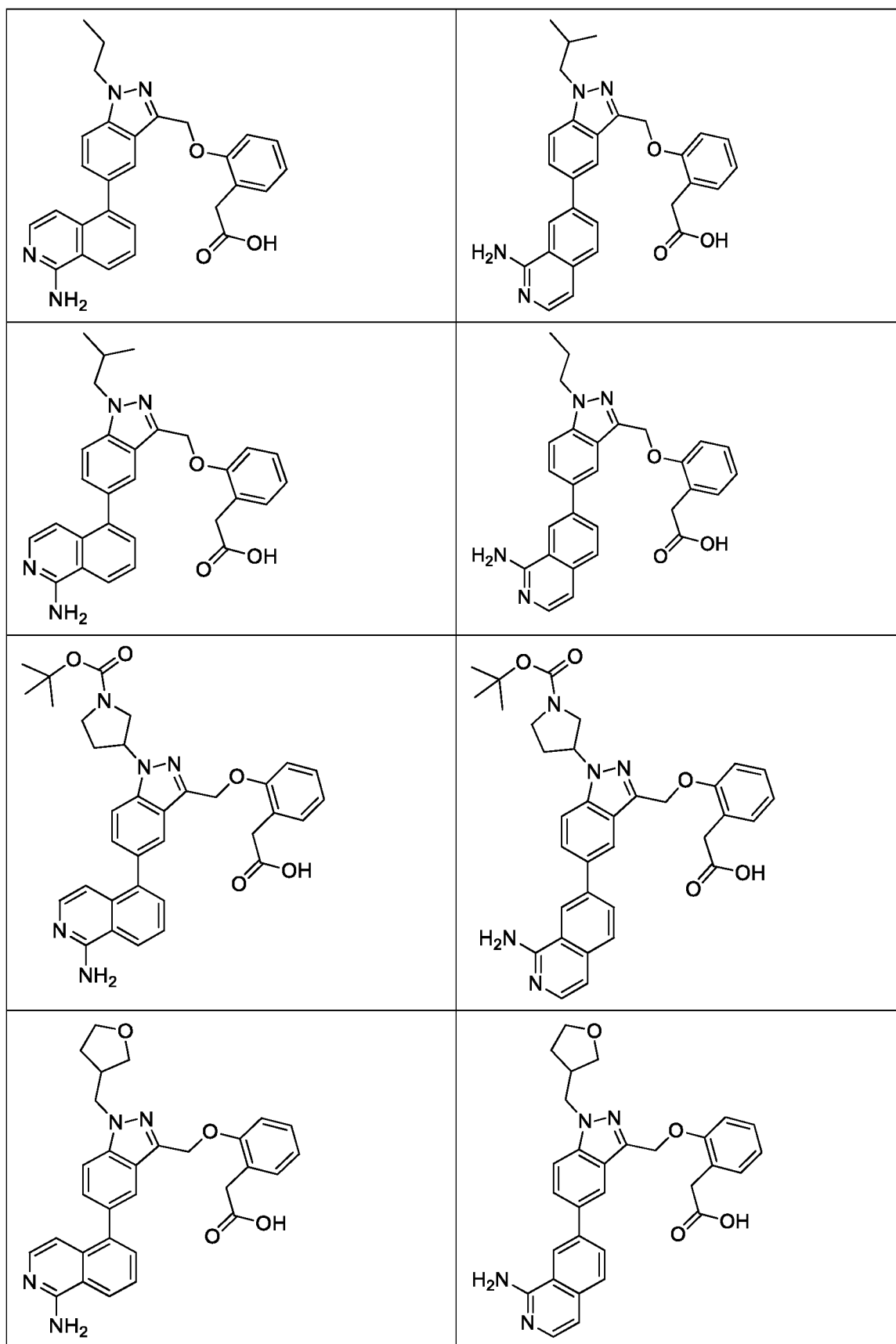


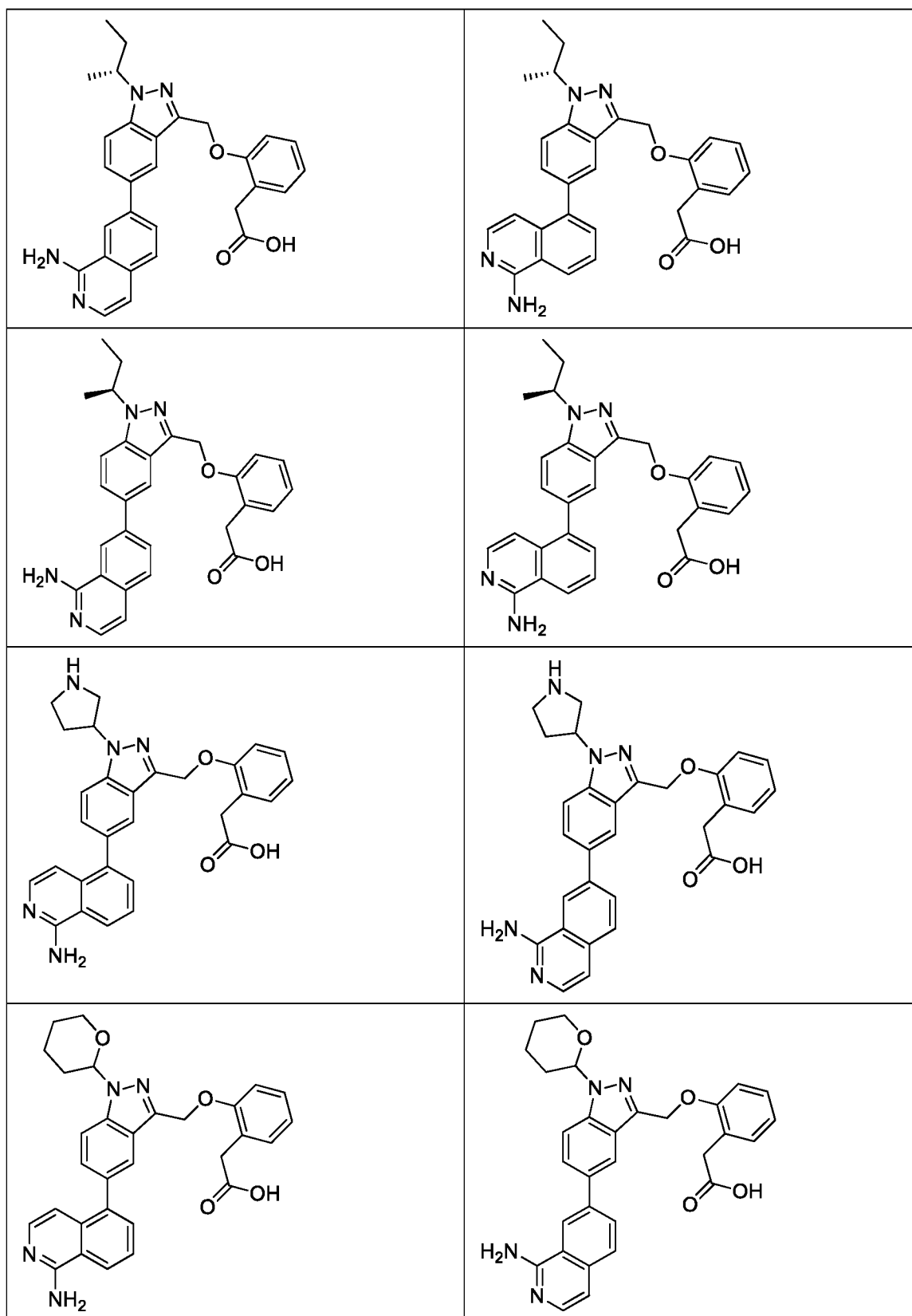


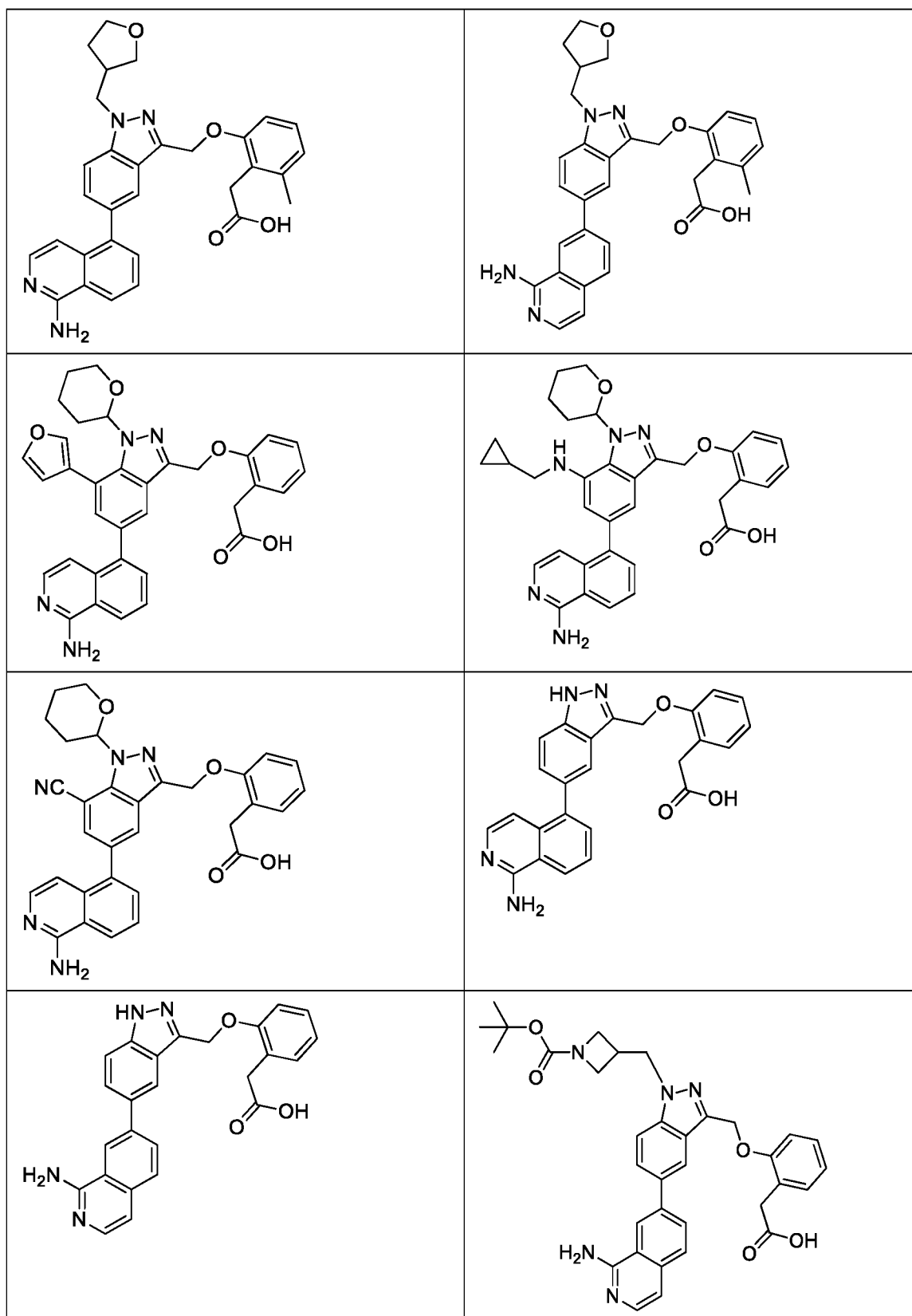


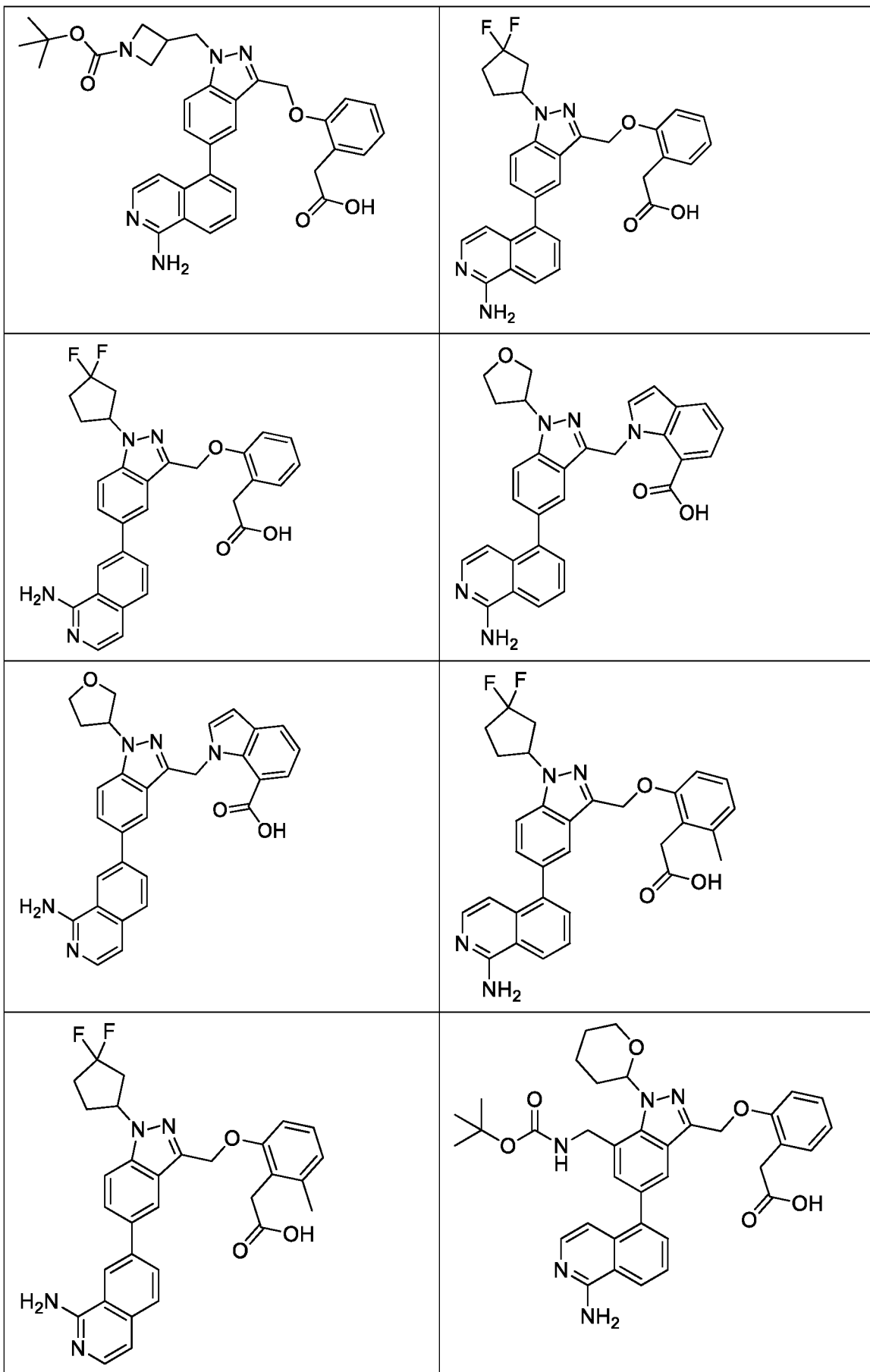


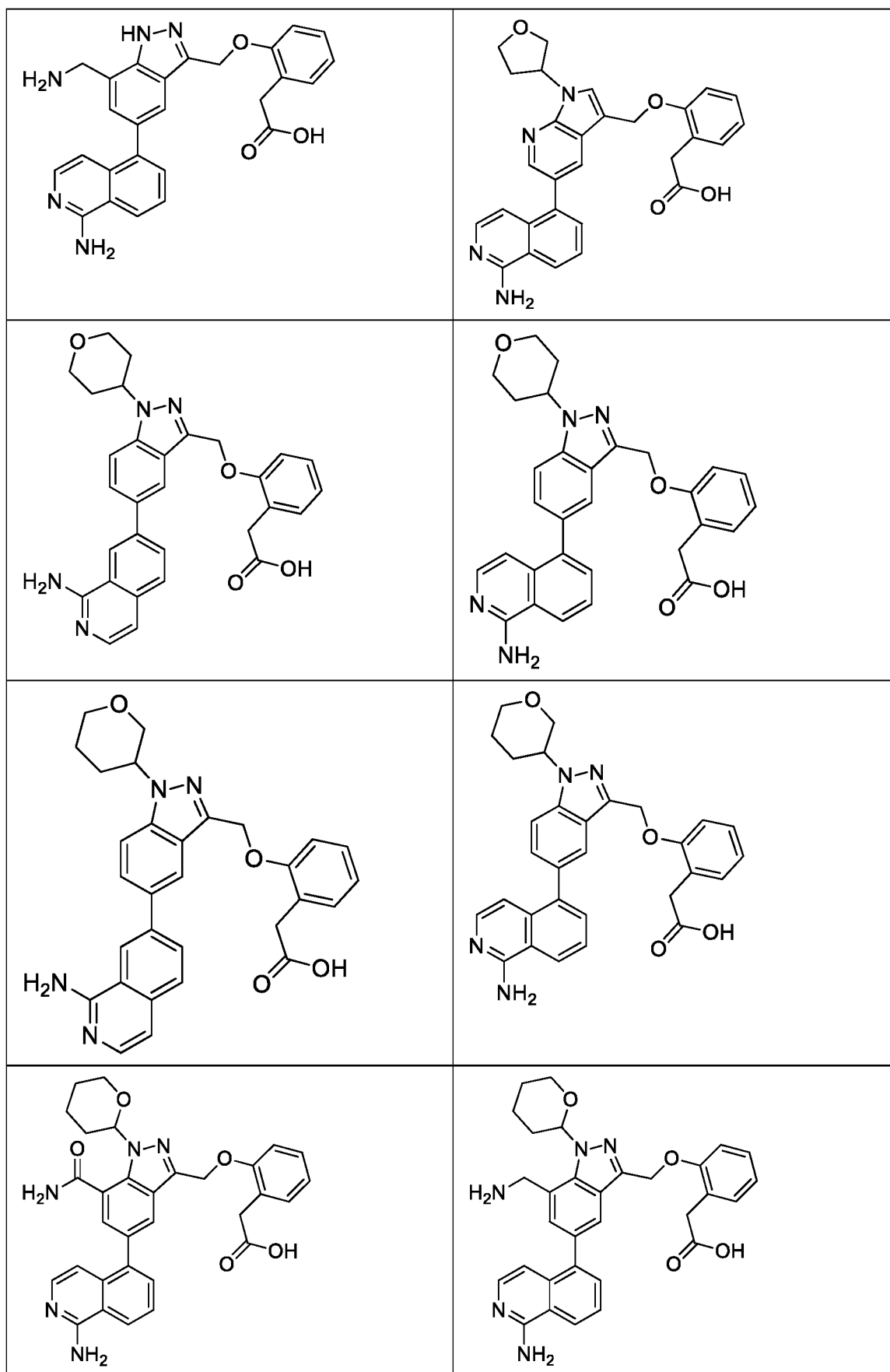


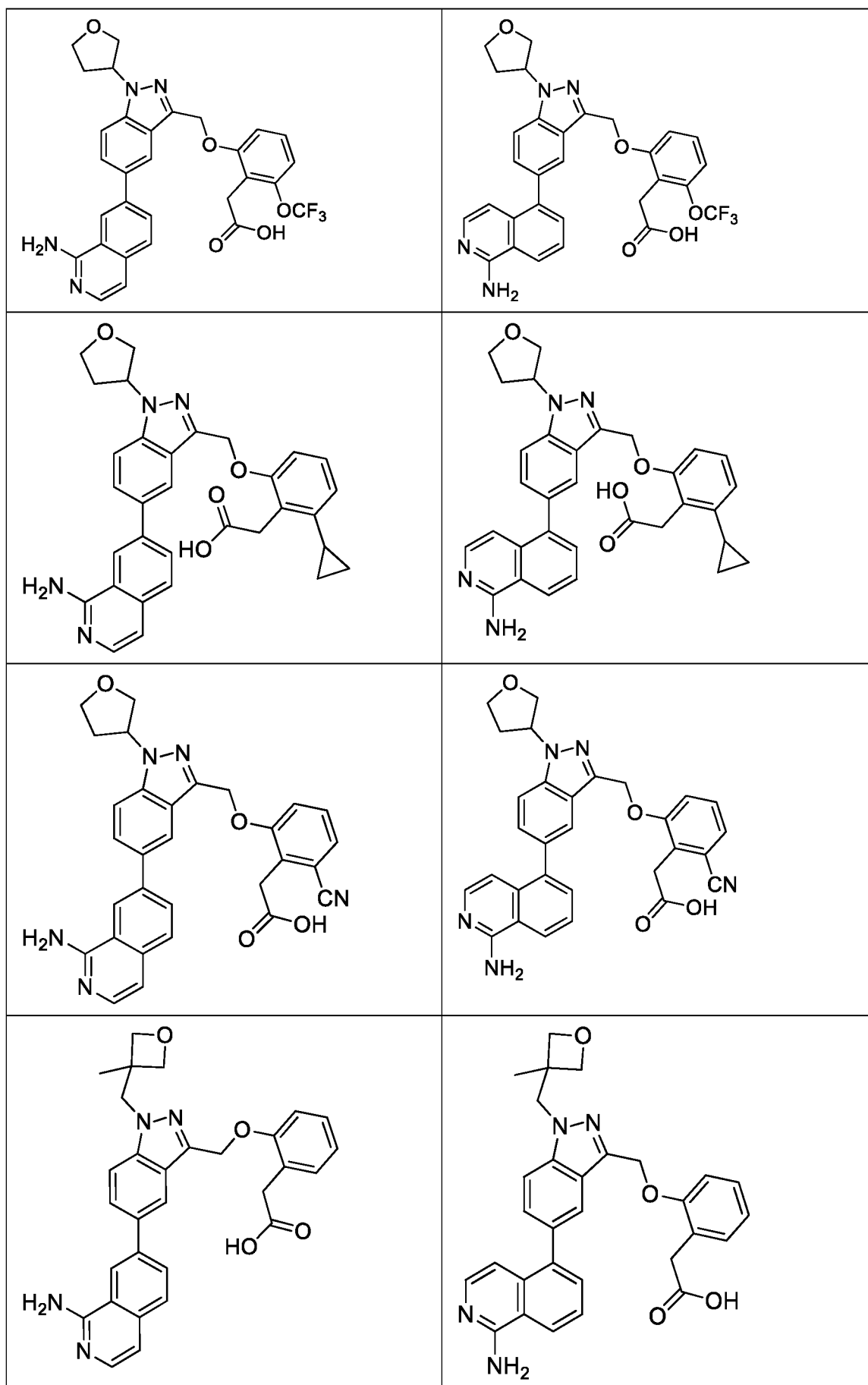


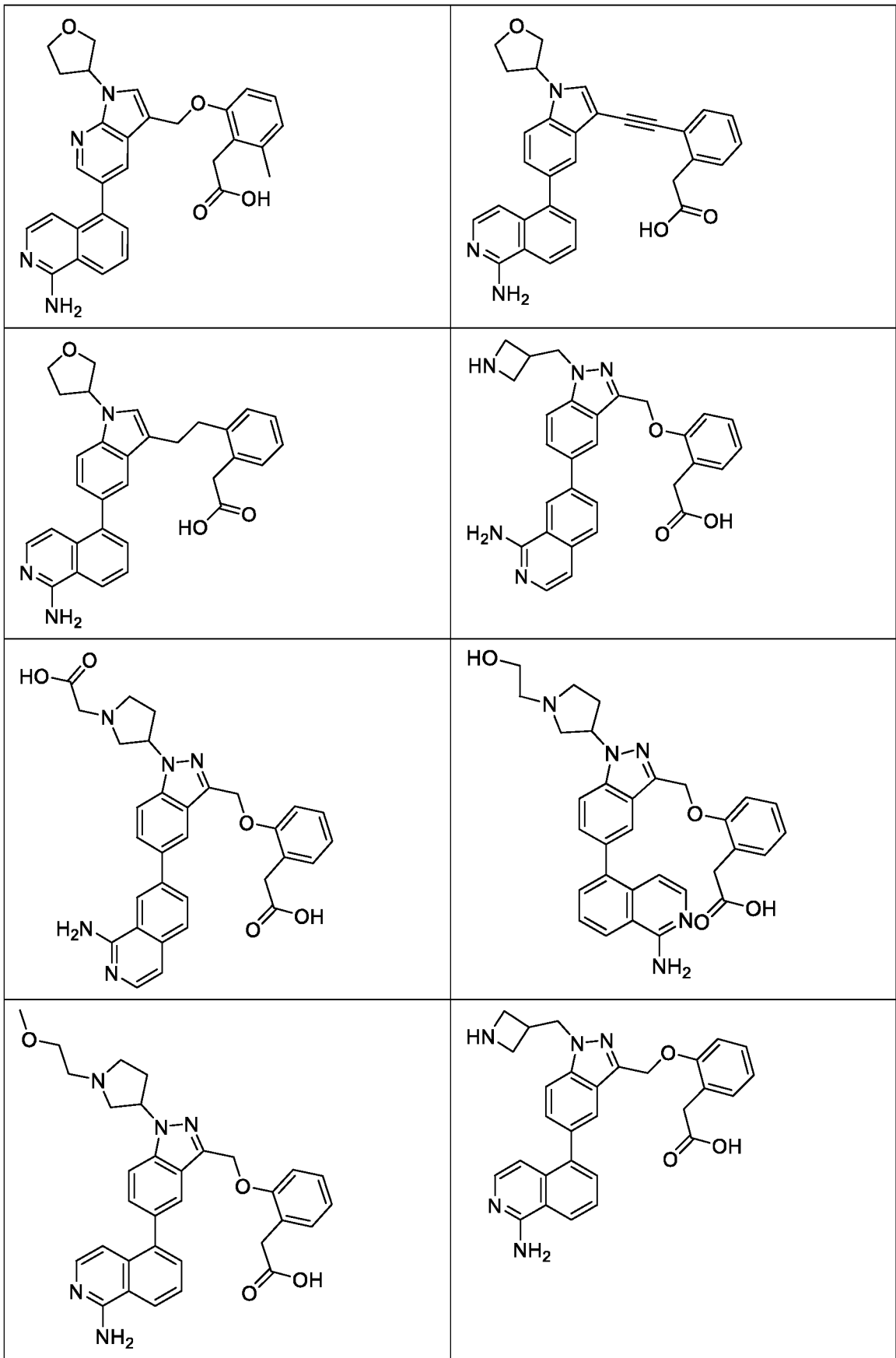


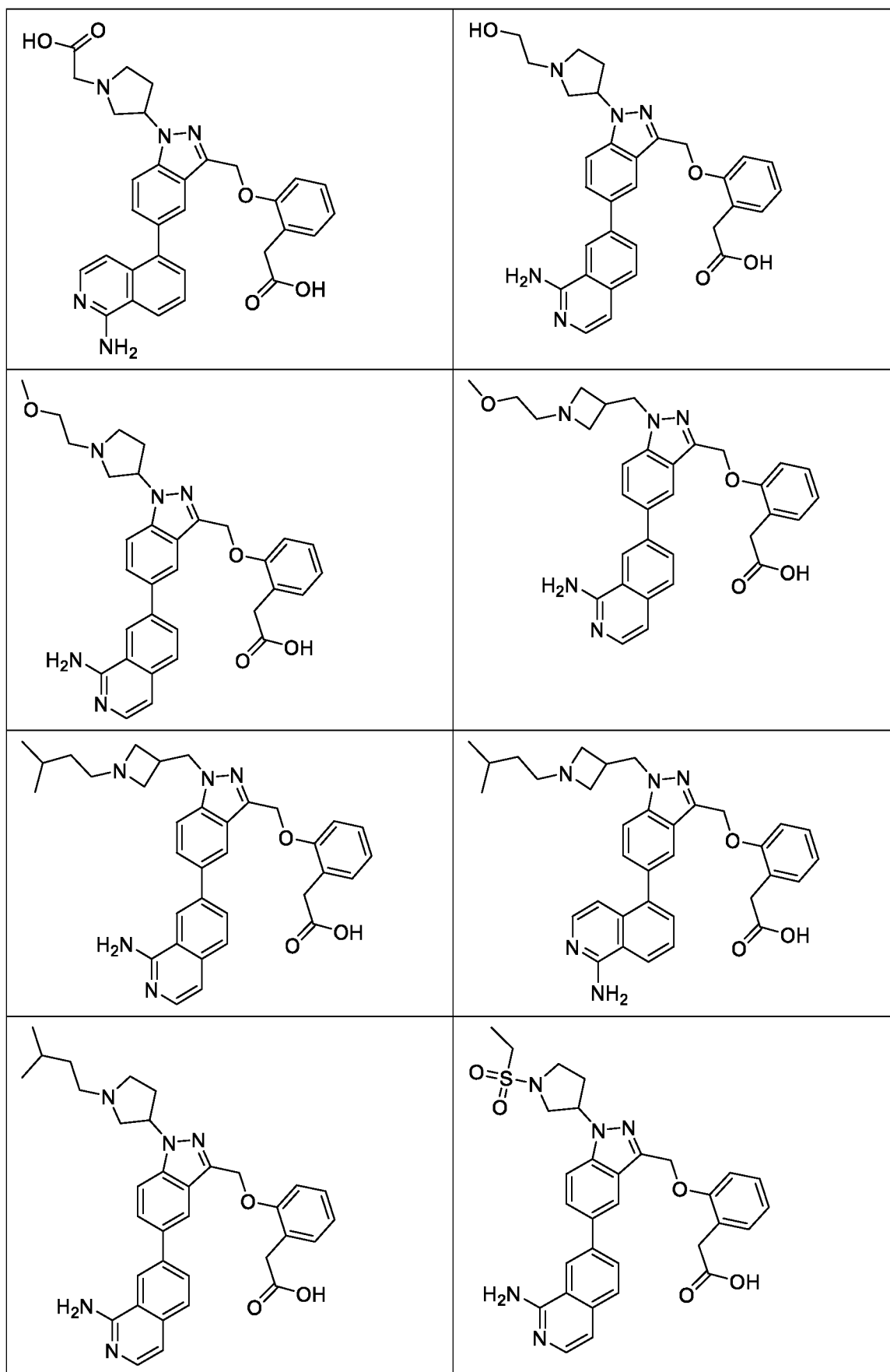


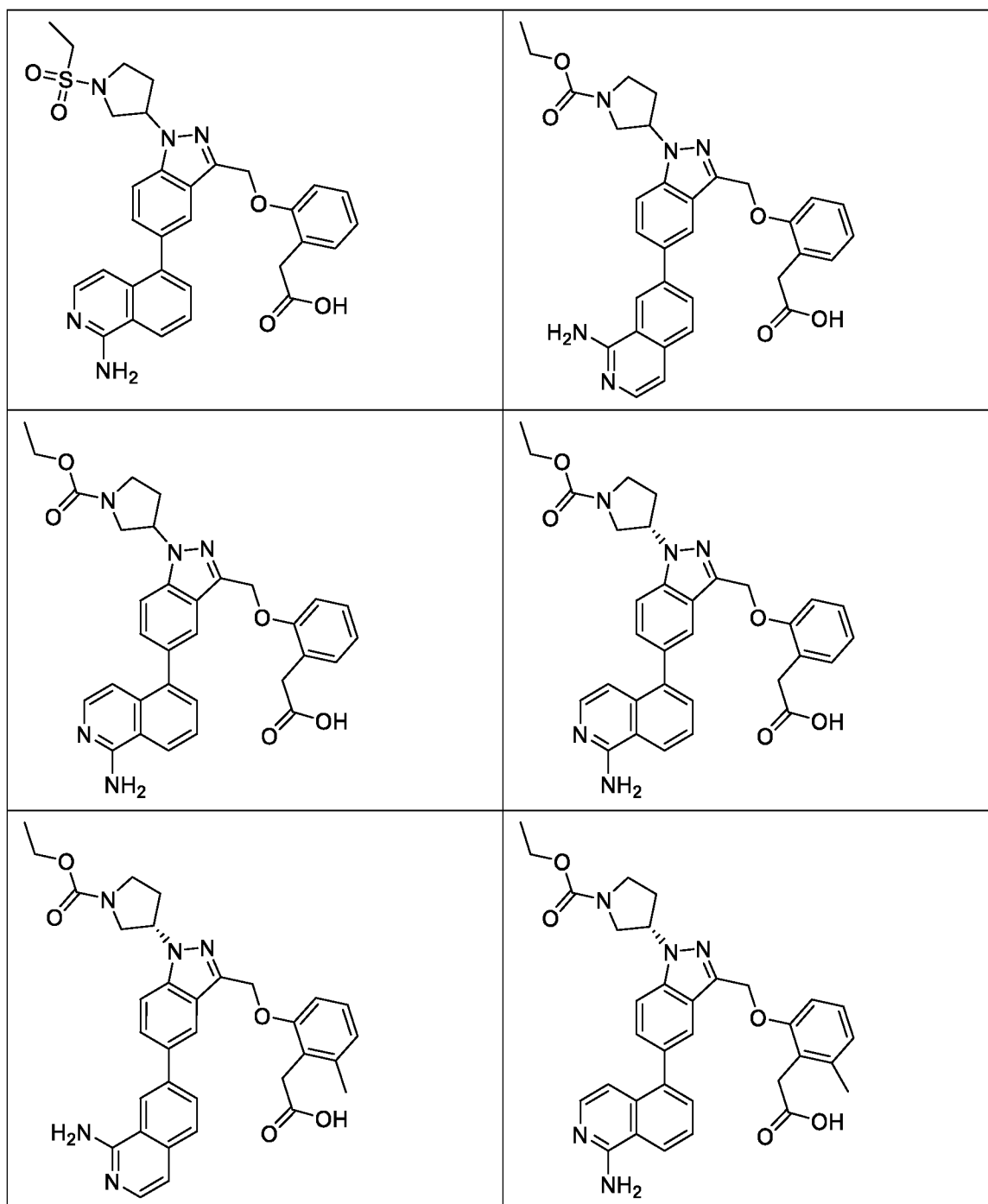


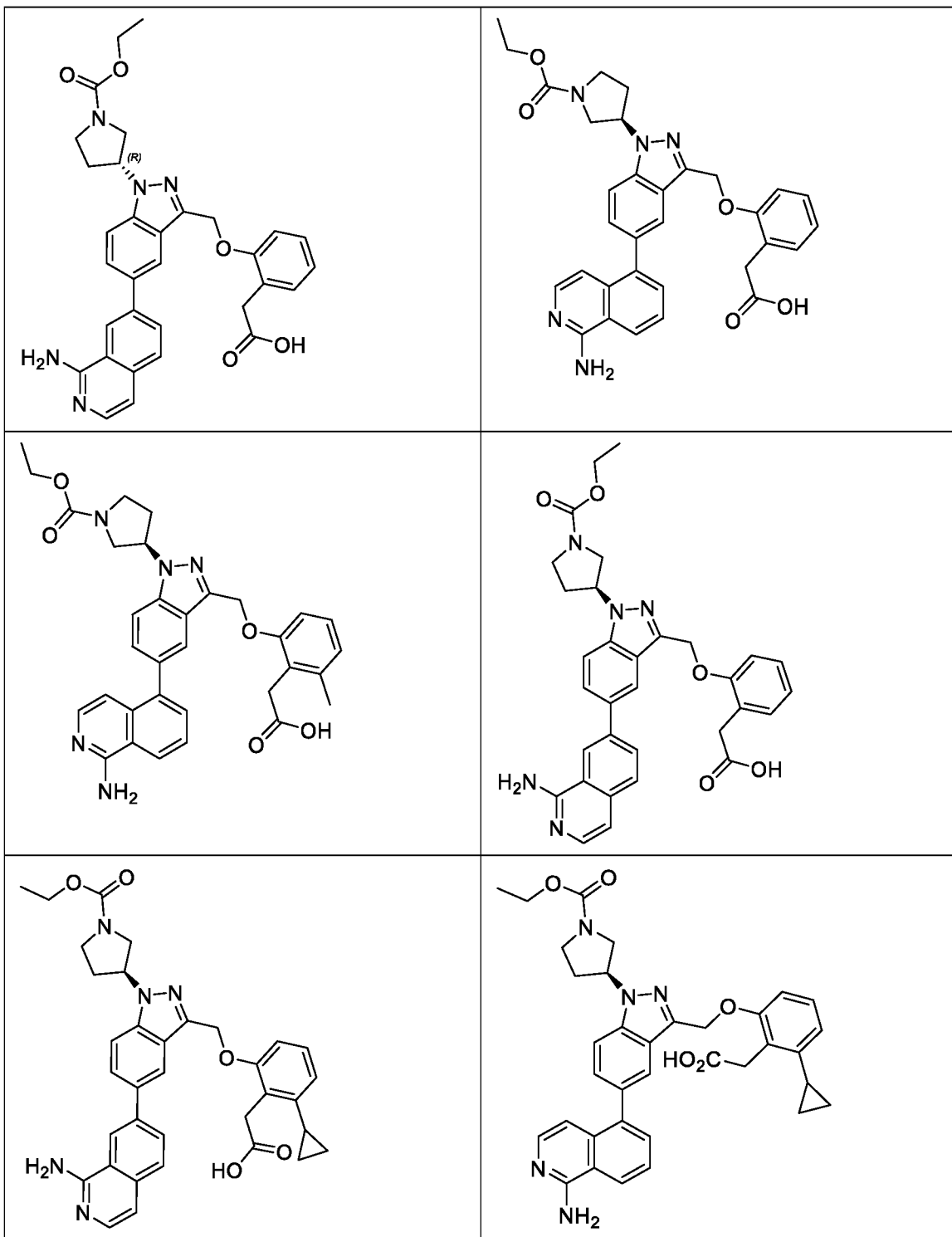


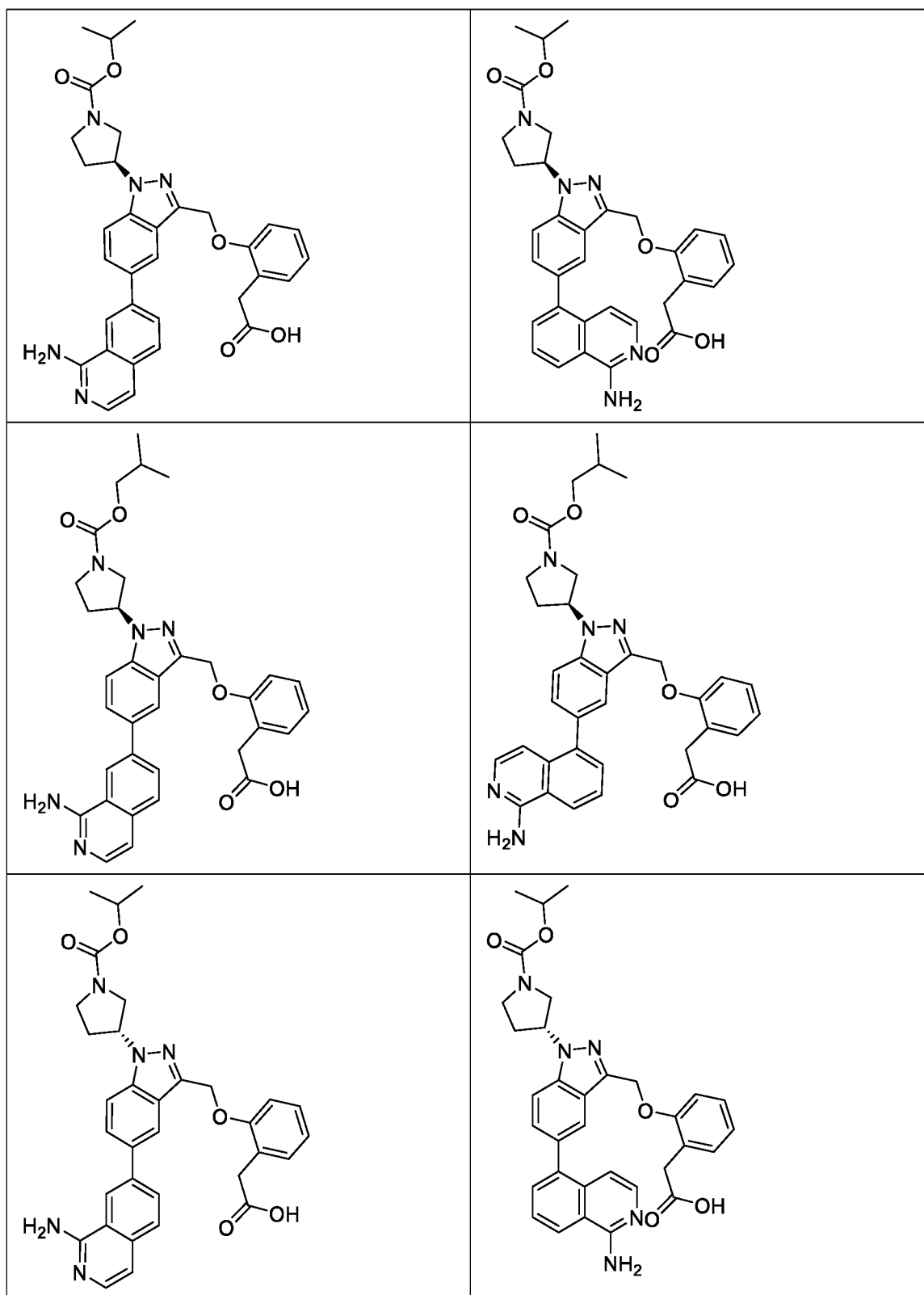


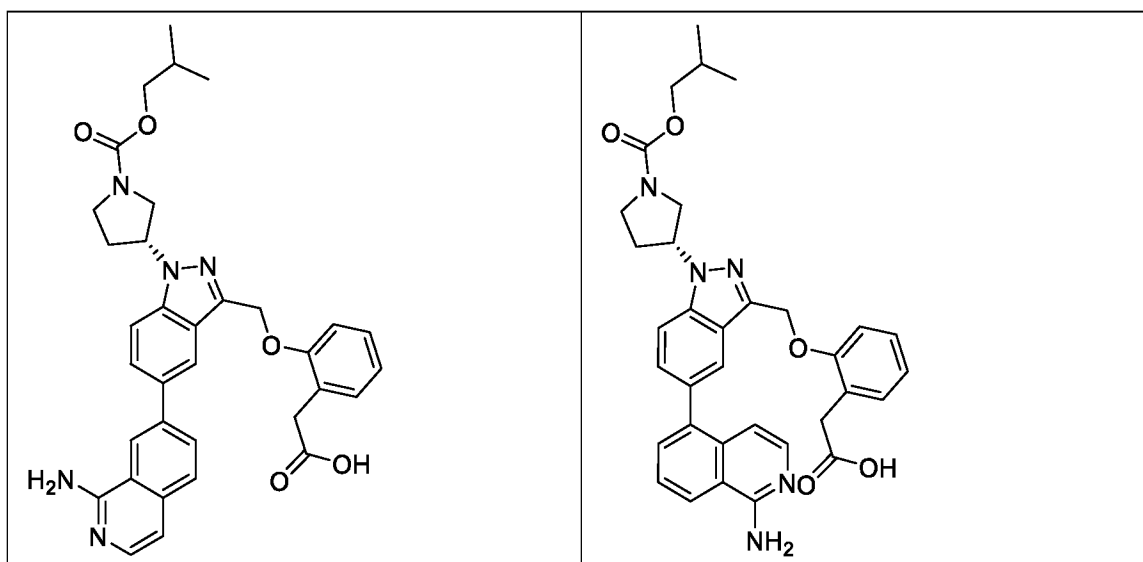




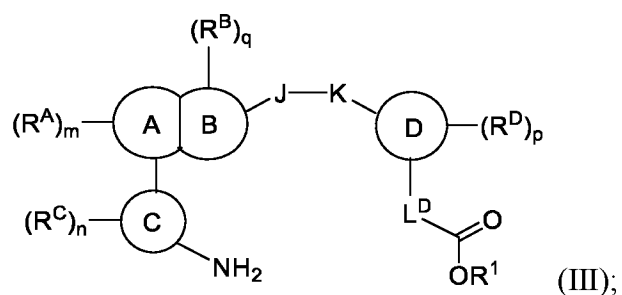








83. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль:



5 где:

кольцо $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой арилен или гетероарилен;


кольцо $\textcircled{\text{B}}$ представляет собой циклоалкилен, гетероциклоалкилен, циклоалкенилен или гетероциклоалкенилен;

кольцо $\textcircled{\text{A}}$ конденсировано с кольцом $\textcircled{\text{B}}$ в двух и только двух соседних положениях;

10

кольцо $\textcircled{\text{C}}$ представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой кольцо присоединено к кольцу $\textcircled{\text{A}}$, представляет собой арил или гетероарил;

кольцо  представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$,
 $-\text{SO}_2-$,
 $-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$
или ;

K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,
 $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;
причем по меньшей мере один из J и K представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$,
 $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$,
 $-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

R^A независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил, циано, амино, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксилалкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, (гидрокси)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный аминалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероарилалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкил, необязательно замещенный (циклоалкил)алкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ (необязательно замещенный алкил), $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{Вос})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Вос})$ (необязательно замещенный алкил), $-\text{CH}_2\text{NH}((\text{циклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})(\text{циклоалкил})$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{алкил})((\text{циклоалкил})\text{алкил})$, $-\text{NH}$ (необязательно замещенный алкил), $-\text{NH}(\text{циклоалкил})$,

NH((циклоалкил)алкил),
–NH((гетероциклоалкил)алкил), –N(алкил)₂, –
N(алкил)((циклоалкил)алкил),
–N(алкил)((гетероциклоалкил)алкил), –NH(гетероарилалкил), –
5 CH₂O(необязательно замещенный арил), –C(O)O(алкил), –
C(O)NH(необязательно замещенный алкил),
–C(O)NH((циклоалкил)алкил), –NHC(O)O(алкил) или –CH₂N(алкил)₂;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо, –C(O)O(алкил),
галоген, циано, amino, –C(O)OH, –CH₂C(O)OH, –C(O)NH₂, –
10 C(O)NH(циклоалкил),
–C(O)NH(алкил), –C(O)NH(арил), –C(O)NH(гетероарил), –C(O)(алкил),
–S(O)₂алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил,
гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или
представляет собой необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,
15 циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил,
гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;
или два соседних случая R^B, взятые вместе с промежуточными атомами,
образуют ароматическое кольцо; или два геминальных случая R^B, взятые
вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно
20 замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил;

R^C независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, –OH, циано
или amino или представляет собой необязательно замещенный алкокси,
галогеналкокси, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или
(гетероарил)алкокси;

R^D независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, гидроксил,
циано, –NH₂,
–NH(Ас), –NH(алкил), –N(алкил)₂, –NH(CO)(алкил), –CH₂NH₂,
–CH₂NHC(O)(алкил), –C(O)NH₂, –C(O)OH или –NHC(O)O(алкил) или
представляет собой необязательно замещенный алкил, алкокси,
25 циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, aminoалкил,
галогеналкокси или галогеналкил;

R¹ представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и
m, n, p и q, каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

84. Соединение по п. 83, где кольцо $\textcircled{\text{B}}$ представляет собой циклоалкилен или гетероциклоалкилен.

85. Соединение по п. 83 или 84, где:

5 кольцо $\textcircled{\text{A}}$ представляет собой арилен;

кольцо $\textcircled{\text{B}}$ представляет собой циклоалкилен;

кольцо $\textcircled{\text{A}}$ конденсировано с кольцом $\textcircled{\text{B}}$ в двух и только двух соседних положениях;

кольцо $\textcircled{\text{C}}$ представляет собой бициклическую кольцевую систему, в которой

10 кольцо присоединено к кольцу $\textcircled{\text{A}}$, представляет собой арил;

кольцо $\textcircled{\text{D}}$ представляет собой арил;

J представляет собой $-\text{O}-$;

K представляет собой связь;

L^{D} представляет собой $-\text{CH}_2-$;

15 R^{A} независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, алкил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил или обязательно замещенный циклоалкил;

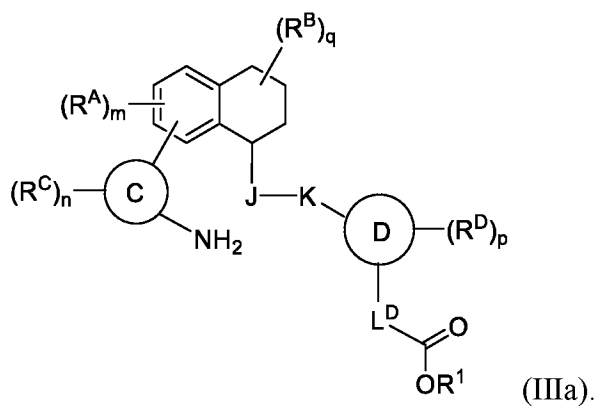
20 R^{B} , независимо для каждого случая представляет собой H или два соседних случая R^{B} , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют ароматическое кольцо; или два геминальных случая R^{B} , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил;

R^{C} представляет собой H;

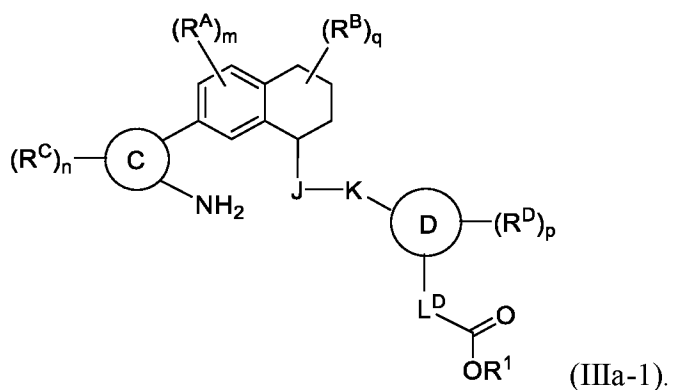
R^{D} представляет собой H или обязательно замещенный алкил;

25 R^{I} представляет собой H.

86. Соединение по любому из пп. 83–85, имеющее структуру формулы (IIIa):

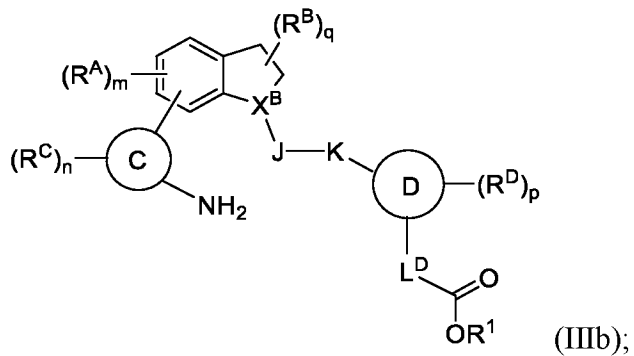


87. Соединение по любому из пп. 83–86, имеющее структуру формулы (IIIa-1):



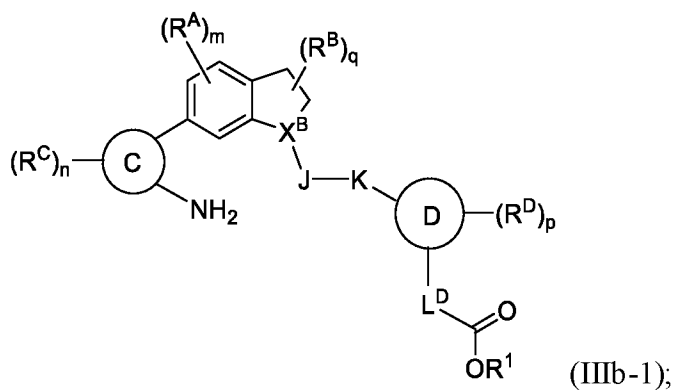
5

88. Соединение по любому из пп. 83–85, имеющее структуру формулы (IIIb):



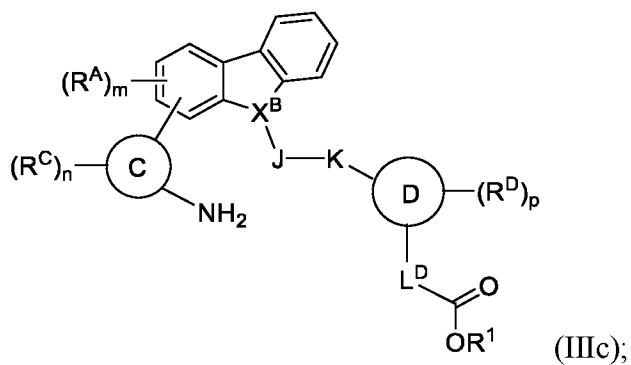
где X^B представляет собой CH или N.

10 89. Соединение по п. 88, имеющее структуру формулы (IIIb-1):



где X^B представляет собой CH или N.

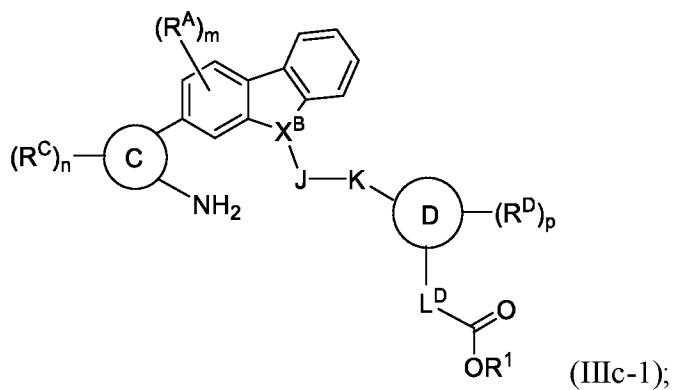
90. Соединение по любому из пп. 83–85, имеющее структуру формулы (IIIc):



5

где X^B представляет собой CH или N.

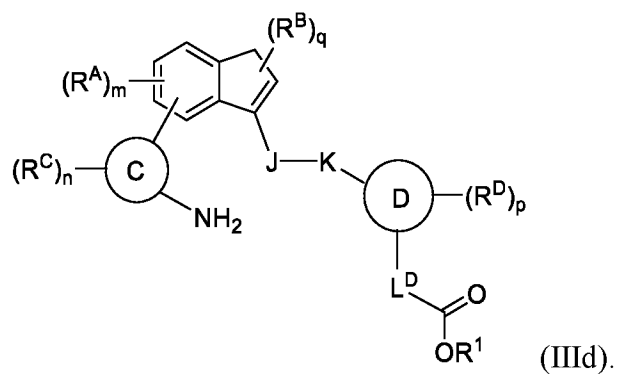
91. Соединение по п. 90, имеющее структуру формулы (IIIc-1):



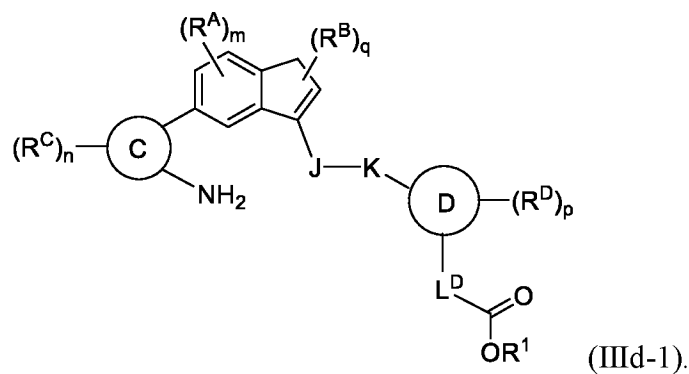
10

где X^B представляет собой CH или N.

92. Соединение по любому из пп. 83–85, имеющее структуру формулы (IIIд):

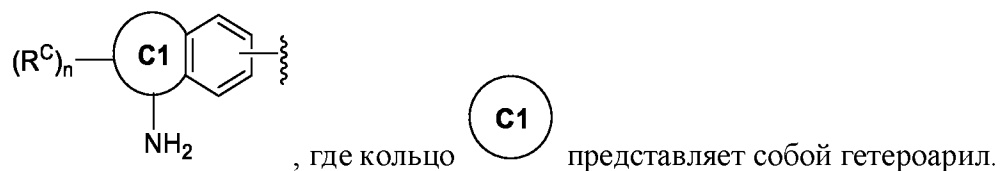


93. Соединение по п. 92, имеющее структуру формулы (III d-1):

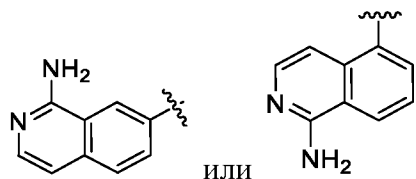
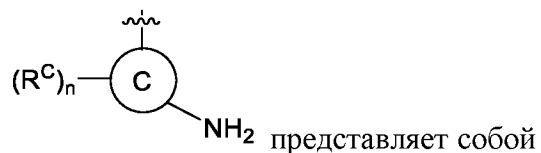


94. Соединение по любому из пп. 83–93, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой бициклическую кольцевую систему, где кольцо, присоединенное к кольцу A, представляет собой арил.

95. Соединение по любому из пп. 83–94, где



96. Соединение по любому из пп. 83–95, где



97. Соединение по любому из пп. 83–96, где R^C представляет собой H.

5

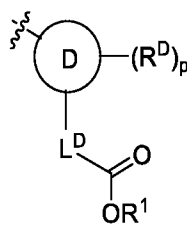
98. Соединение по любому из пп. 83–84 и 86–97, где J представляет собой –CH₂–, –NH–, –CH₂CH₂–, –C(O)–, –O–, –S–, –S(O)–, –SO₂–, –N(алкил)–, –CH(алкил)–, –CH(арил)–,

–C(алкил)₂–, –CH(циклоалкил)– или .

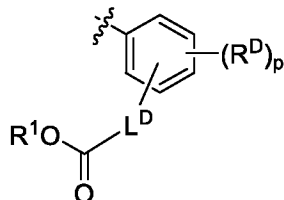
10

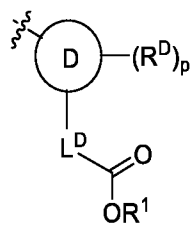
99. Соединение по любому из пп. 83–98, где –J–K– представляет собой –O–.

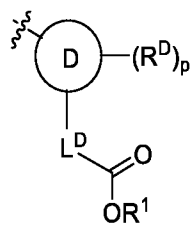
100. Соединение по любому из пп. 83–99, где кольцо представляет собой арил.

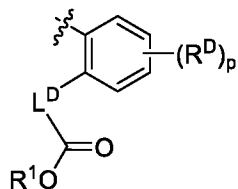



15 101. Соединение по любому из пп. 83–100, где





102. Соединение по любому из пп. 83–101, где  представляет собой



103. Соединение по п. 83, где кольцо  представляет собой бициклический гетероарил.

5

104. Соединение по любому из пп. 83–103, где R^1 представляет собой H.

105. Соединение по любому из пп. 83–104, где L^D представляет собой $-CH_2-$.

10 106. Соединение по любому из пп. 83–105, где R^D независимо для каждого случая представляет собой H или алкил.

107. Соединение по любому из пп. 83–106, где два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный
15 спироциклоалкил или спирогетероциклоалкил.

108. Соединение по любому из пп. 83–107, где два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют замещенный спирогетероциклоалкил.

20

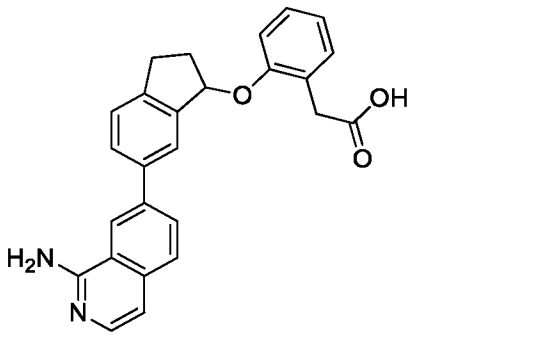
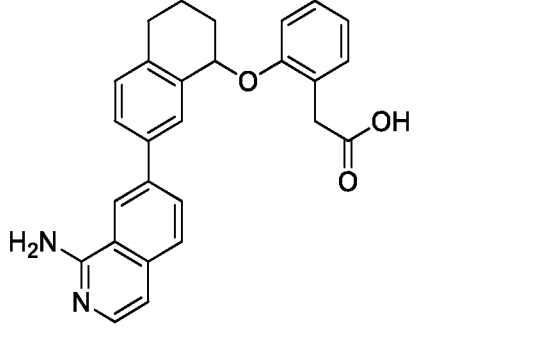
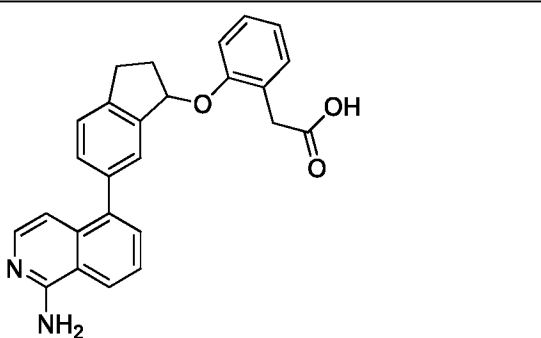
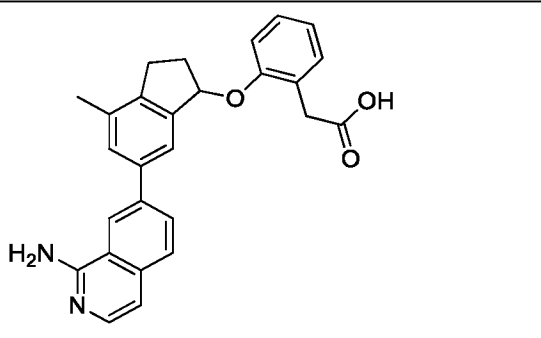
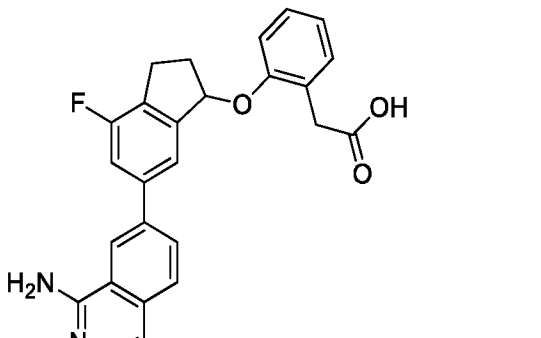
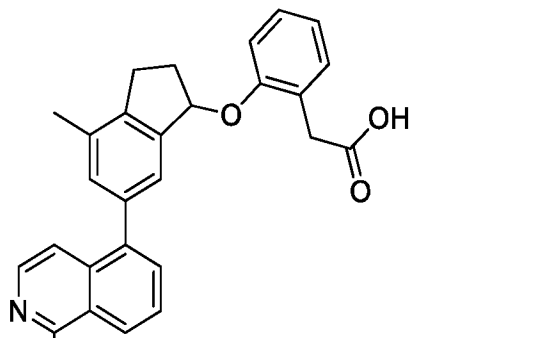
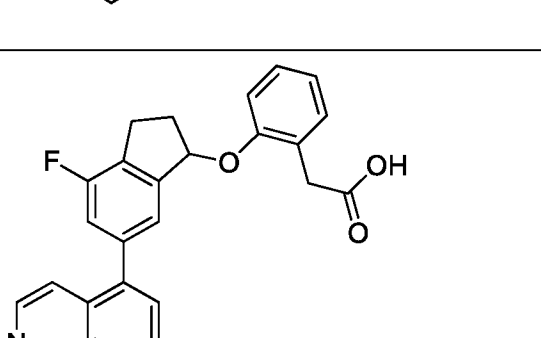
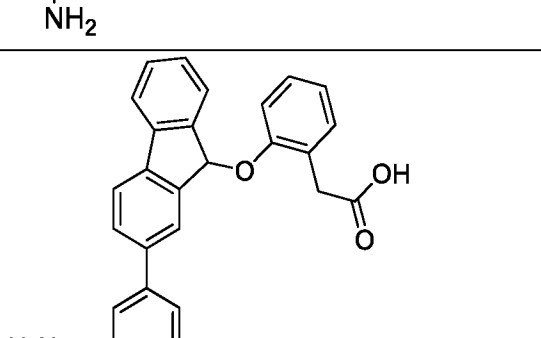
109. Соединение по любому из пп. 83–108, где R^B представляет собой H.

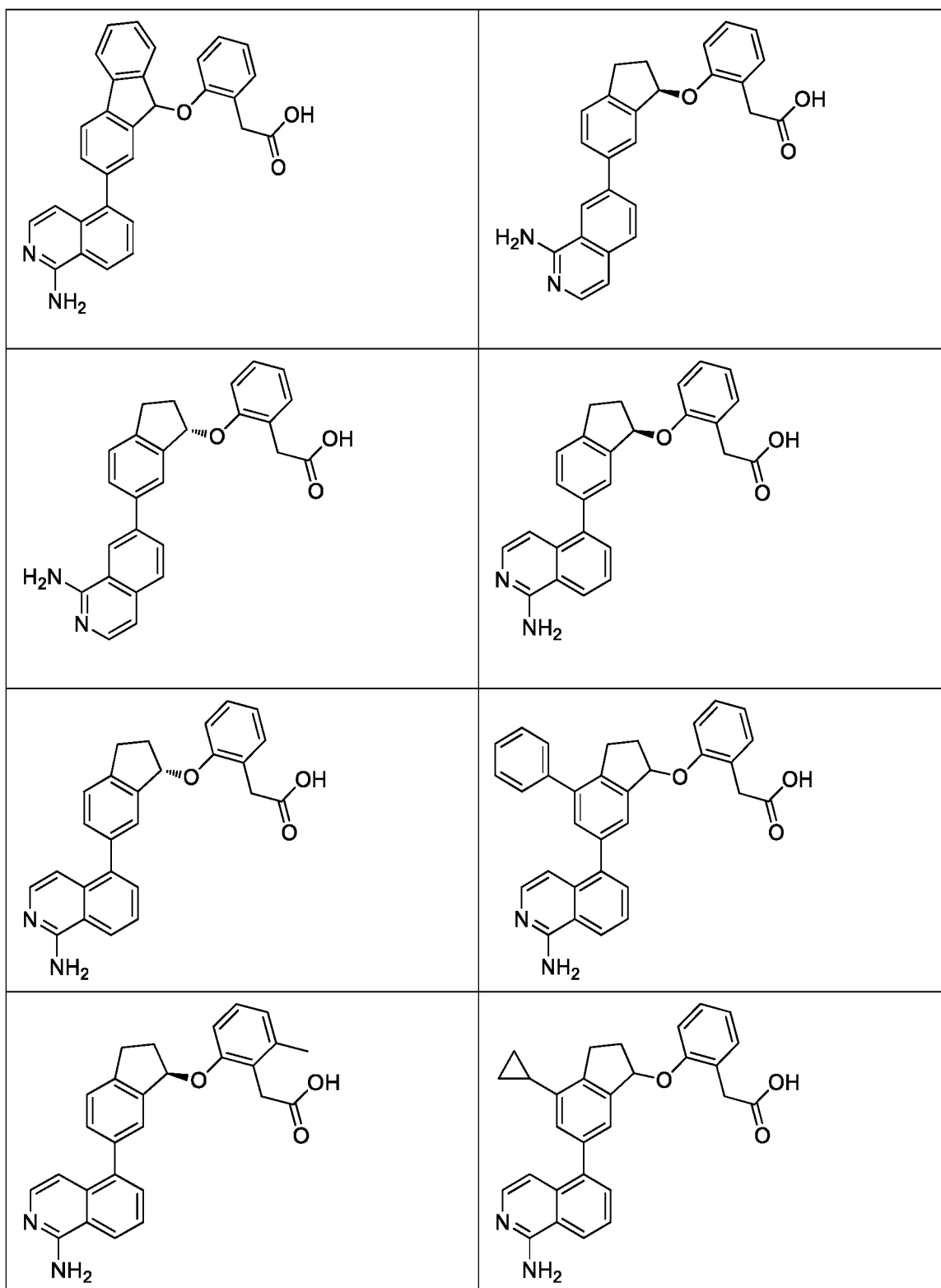
110. Соединение по любому из пп. 83–109, где R^A независимо для каждого случая представляет собой H, галоген, алкил, арил, гетероарил или циклоалкил.

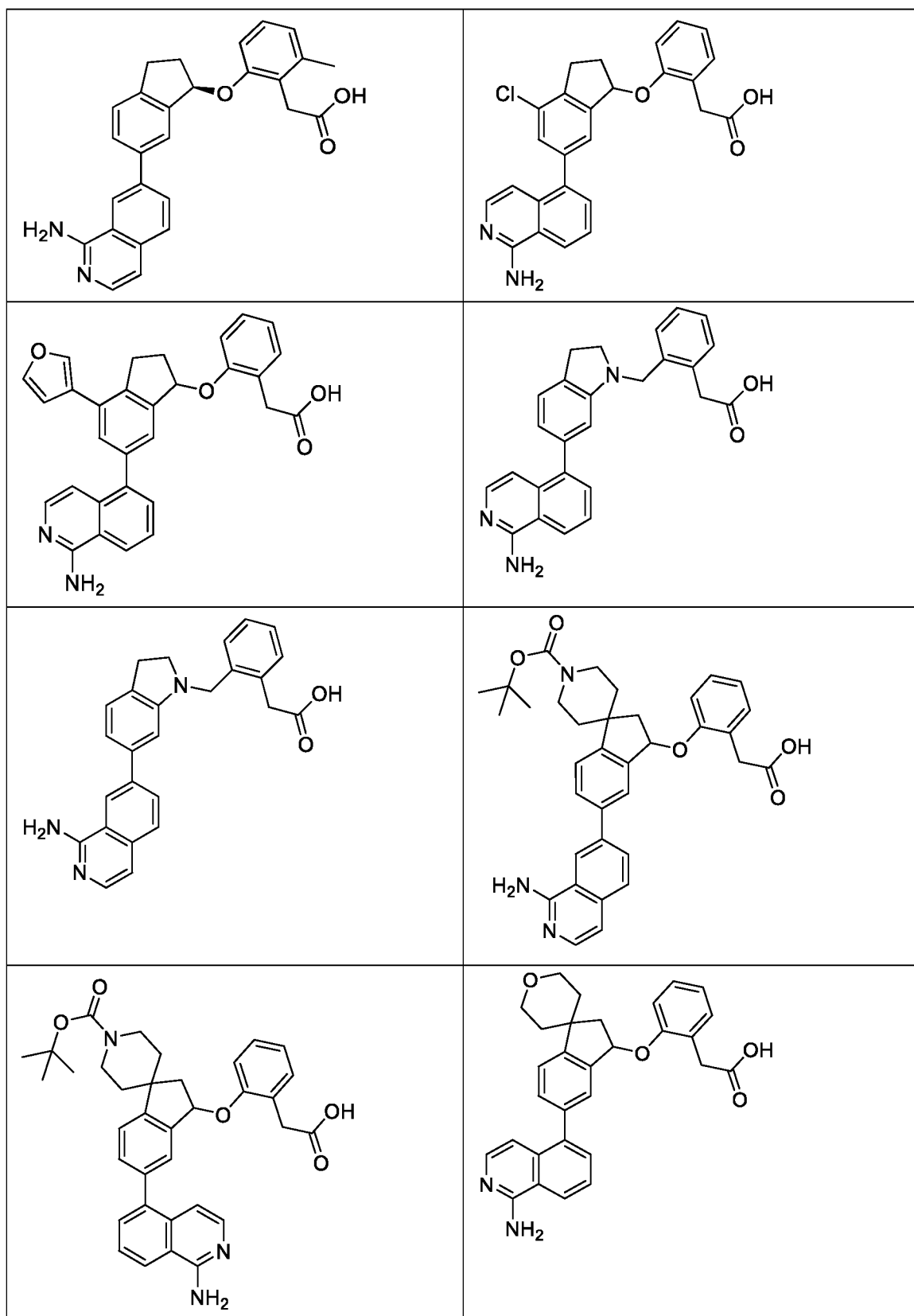
25

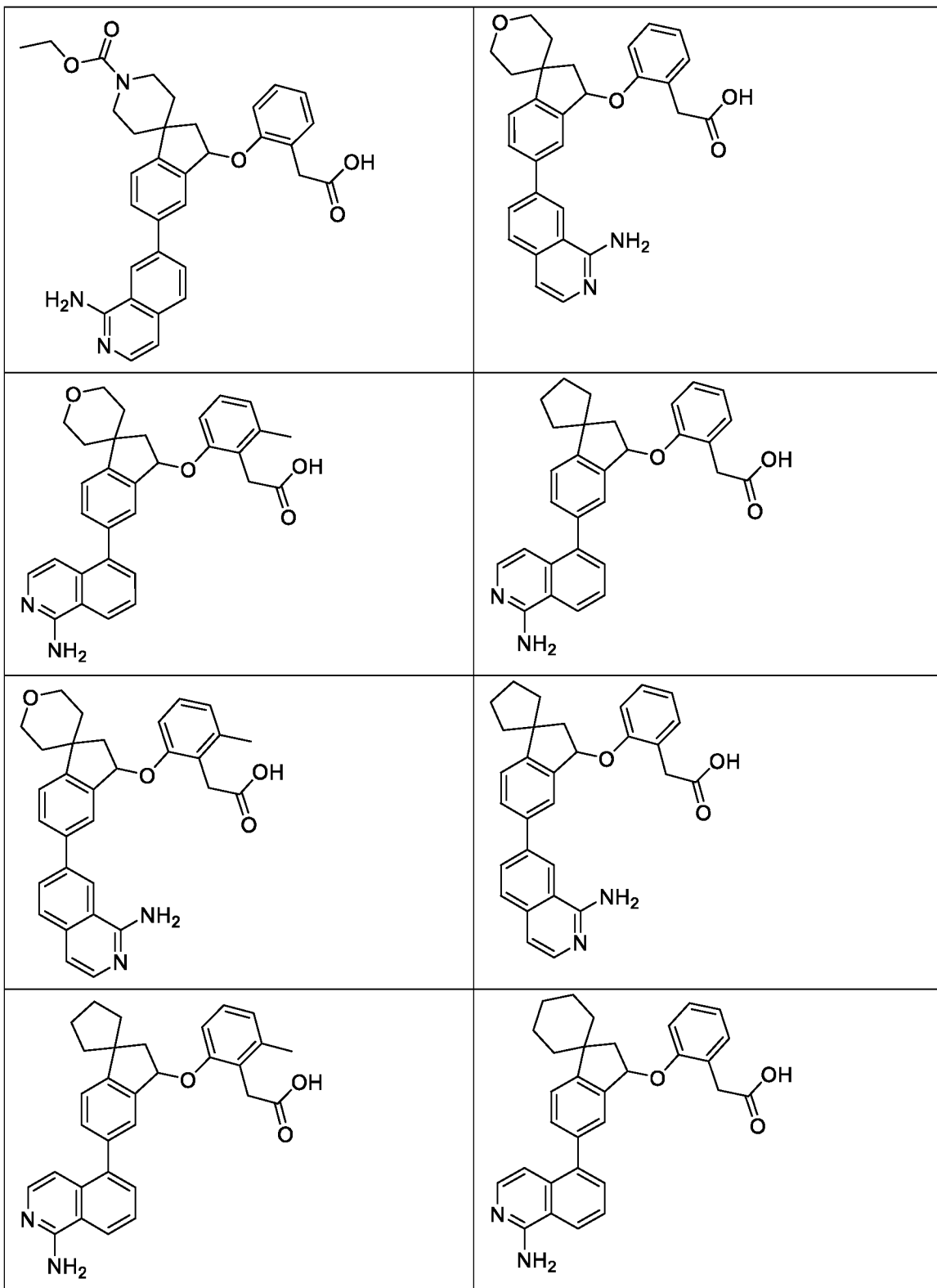
111. Соединение по любому из пп. 83–110, где R^A представляет собой H.

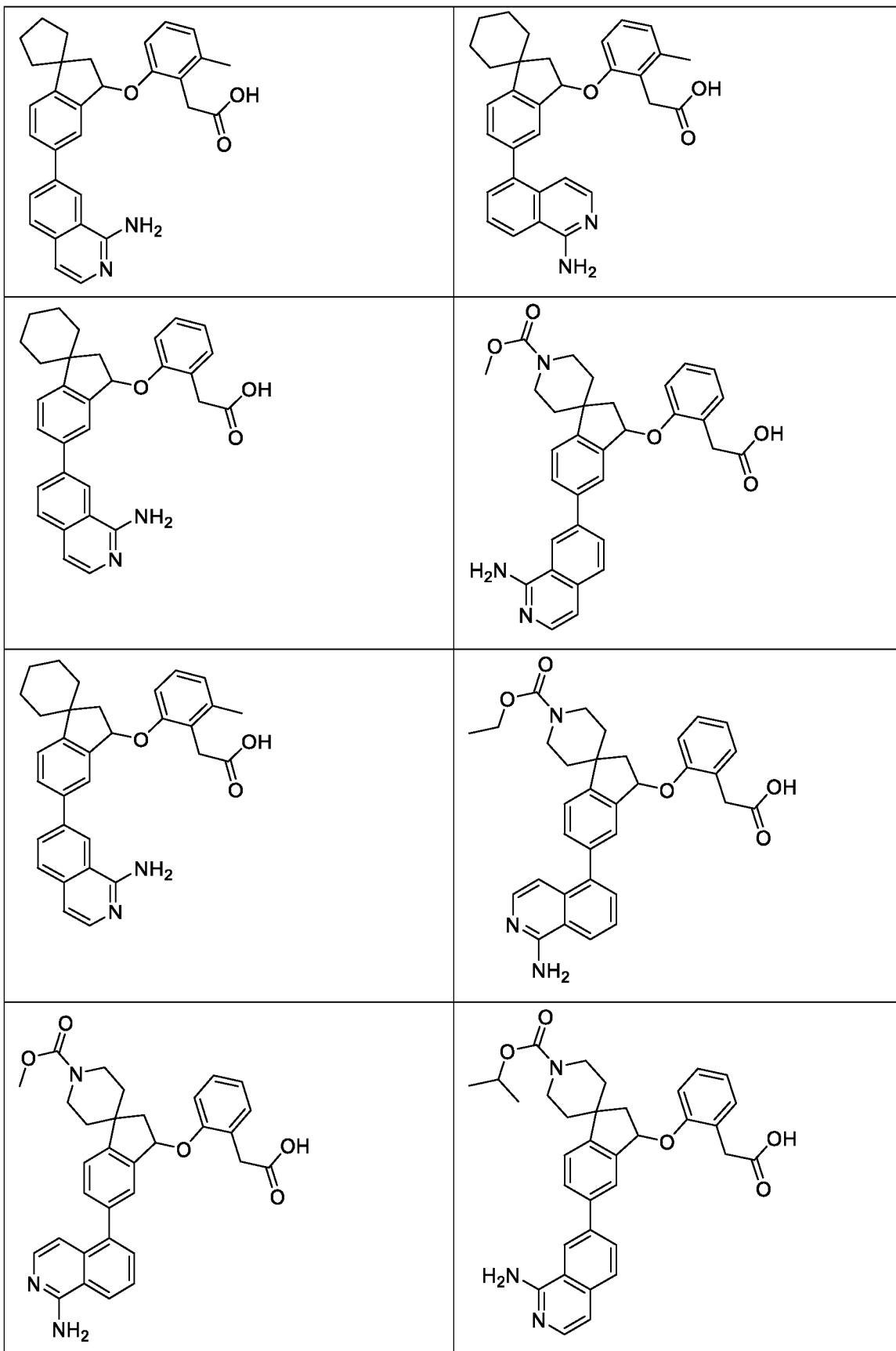
112. Соединение по п. 83, выбранное из следующей таблицы:

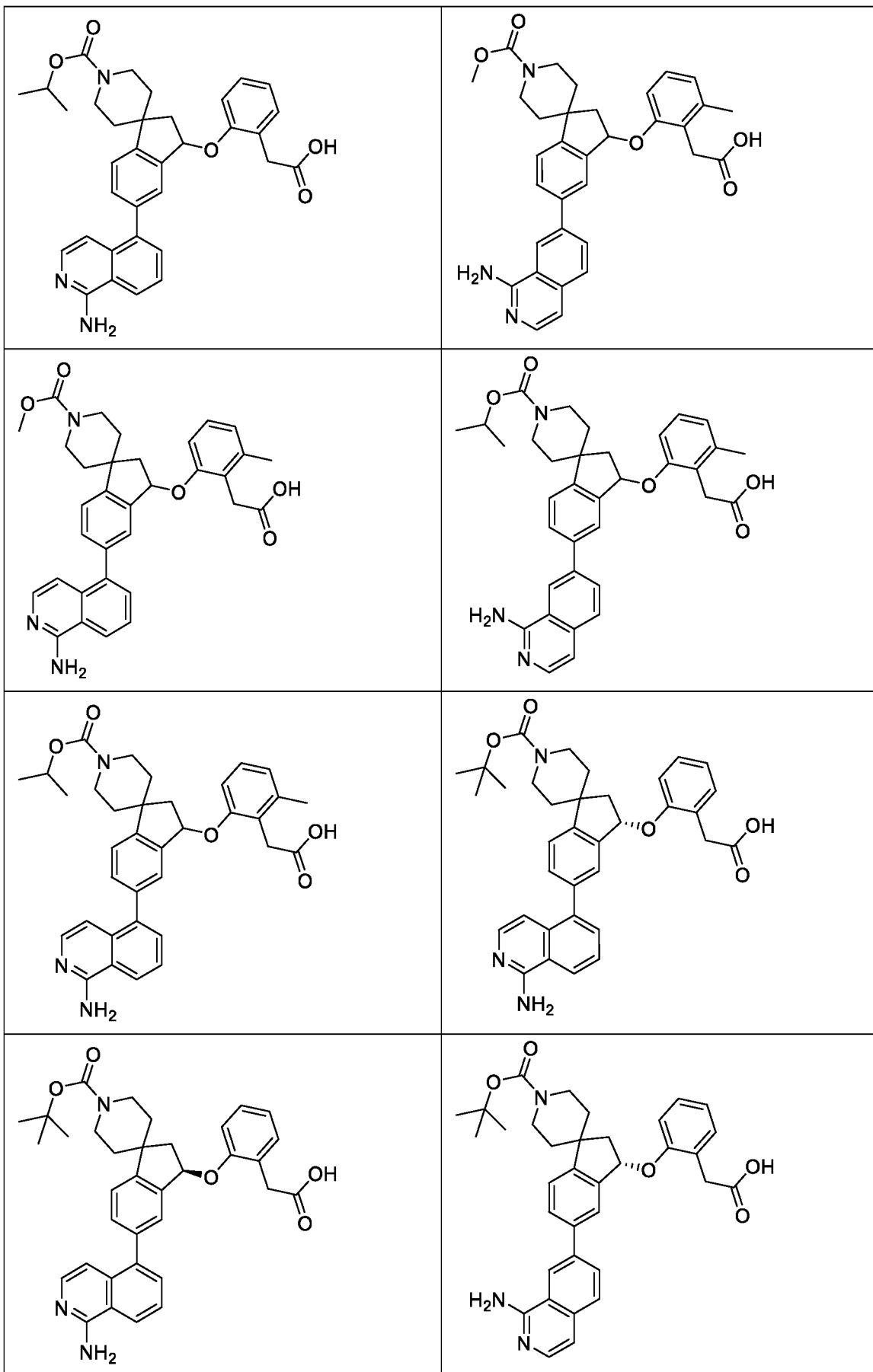
	
	
	
	

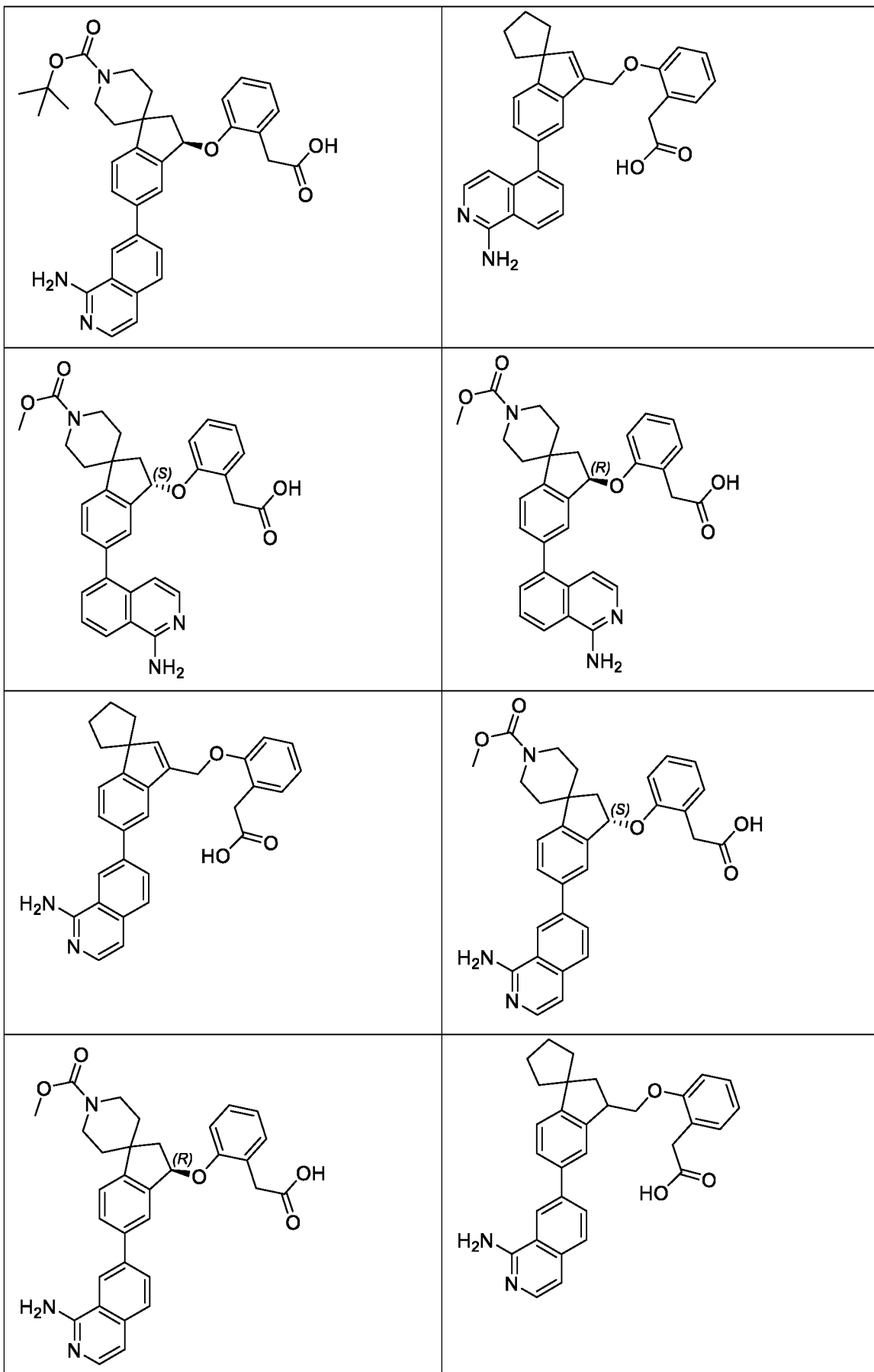


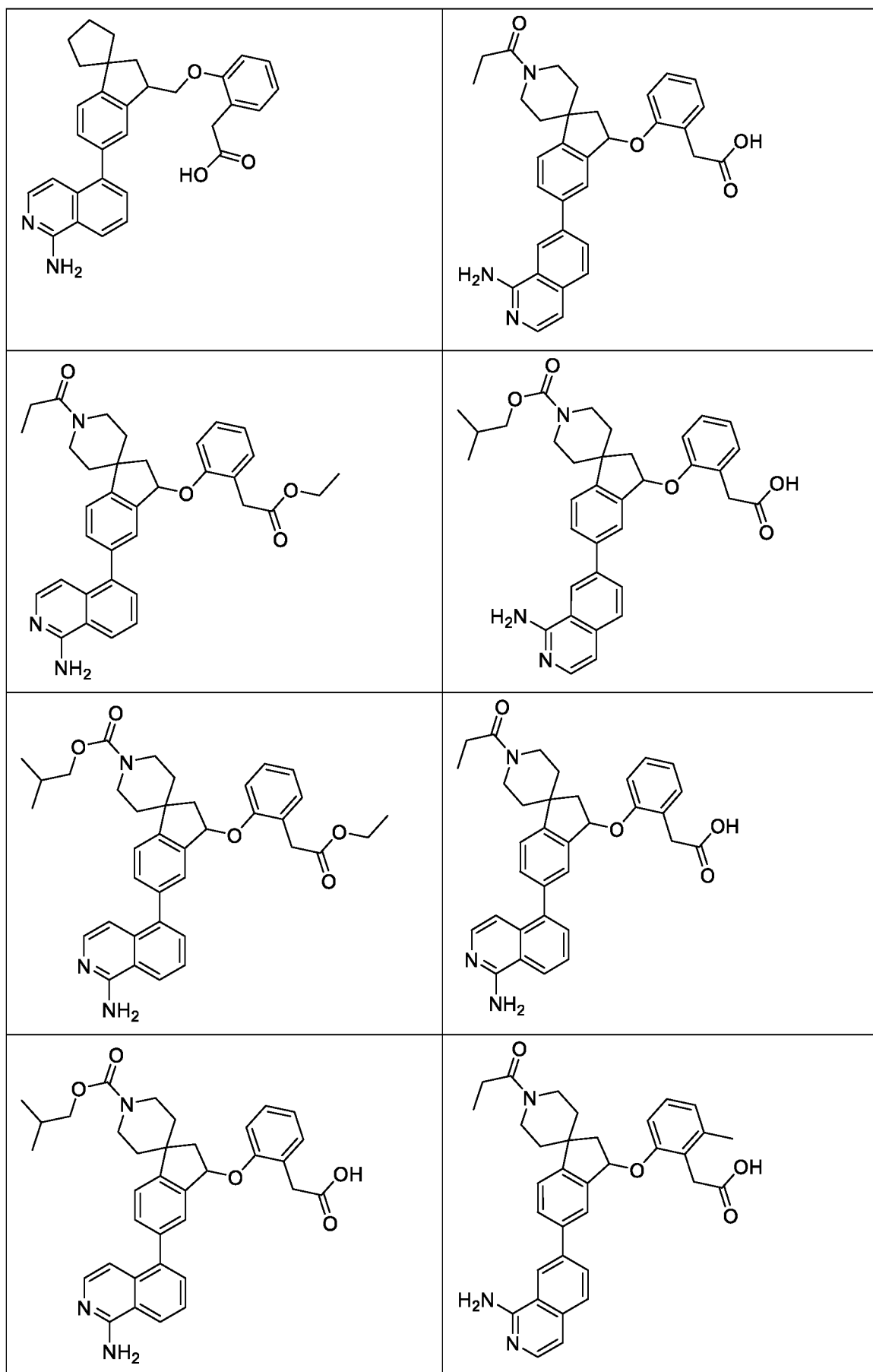


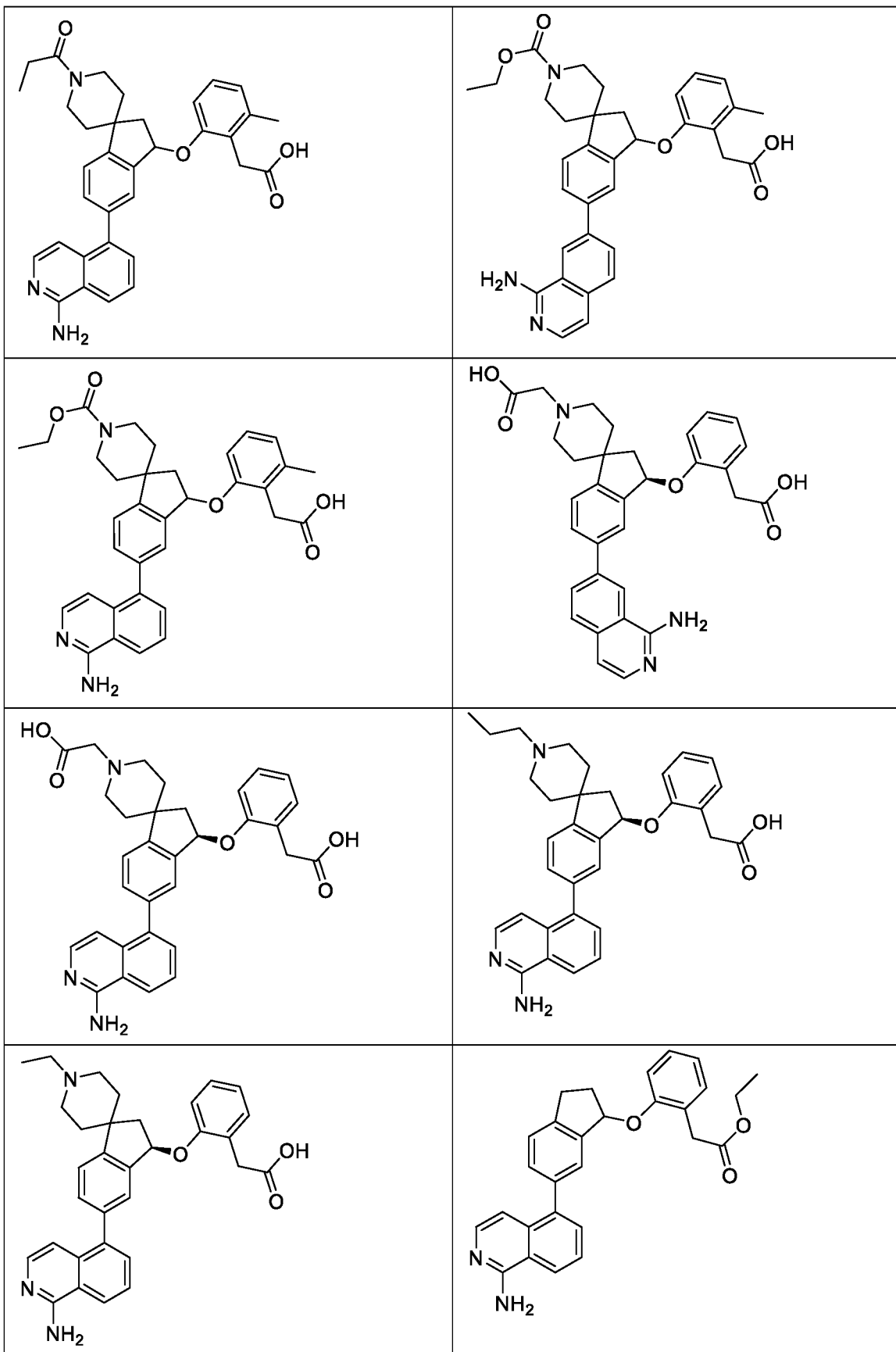


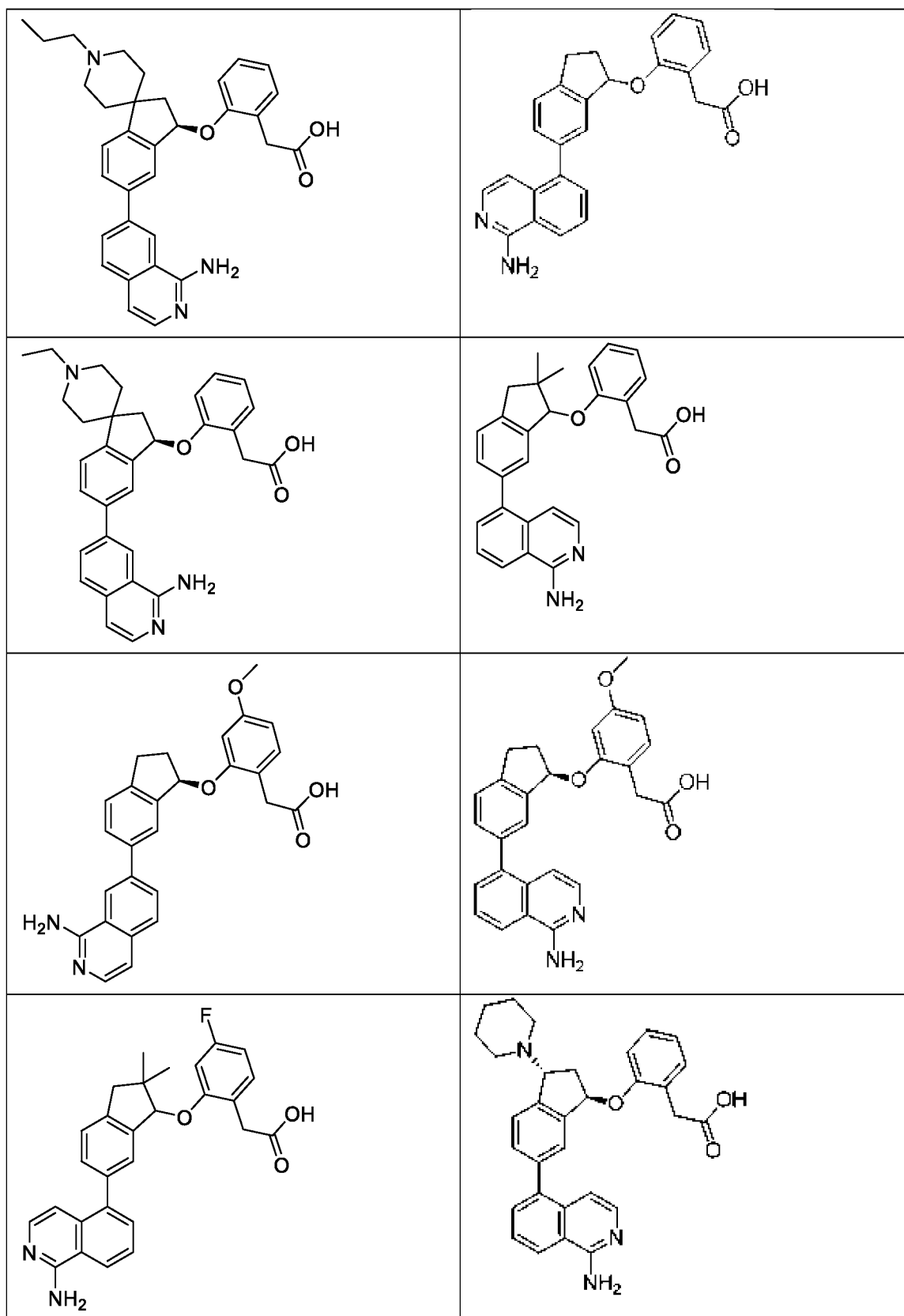


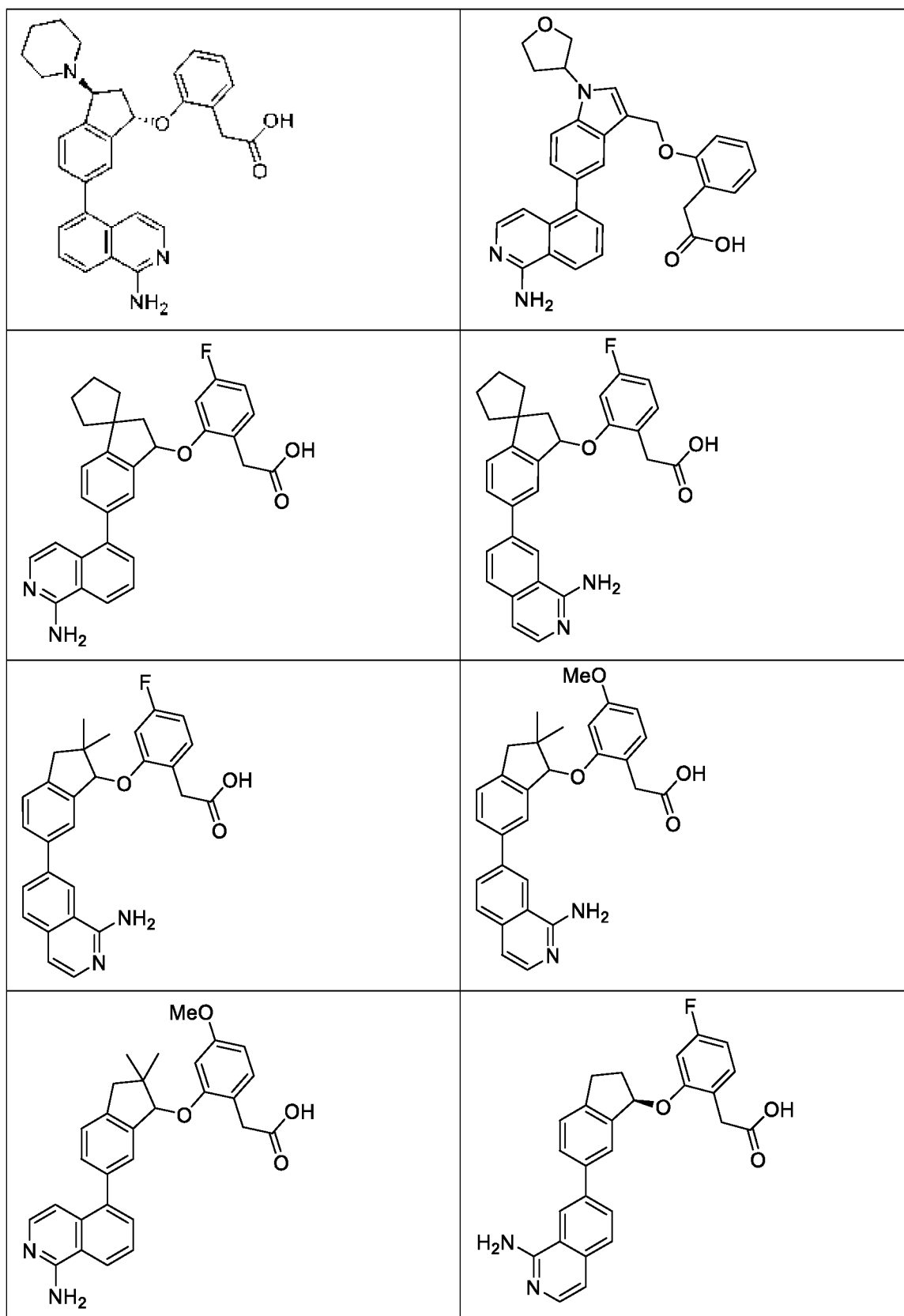


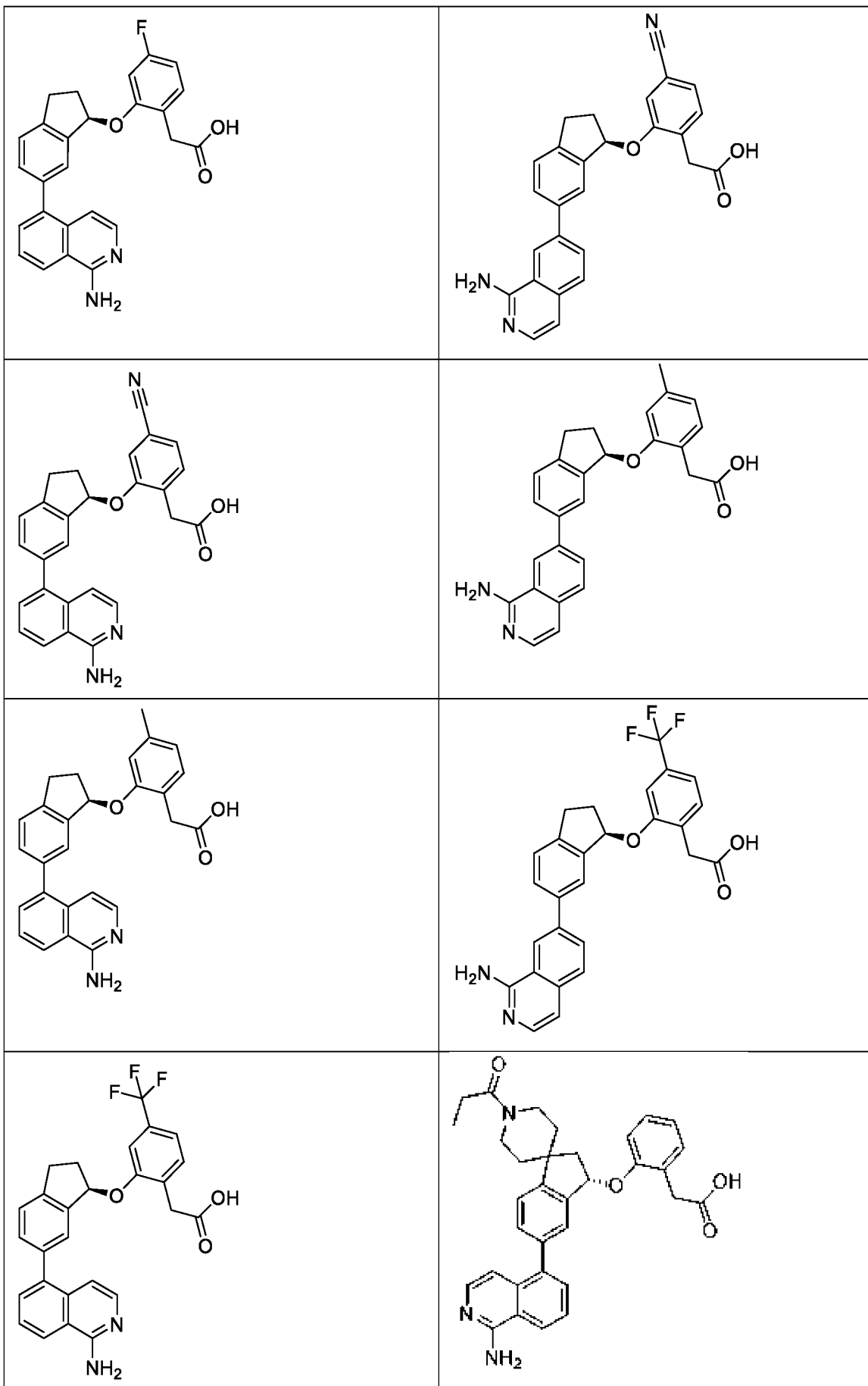


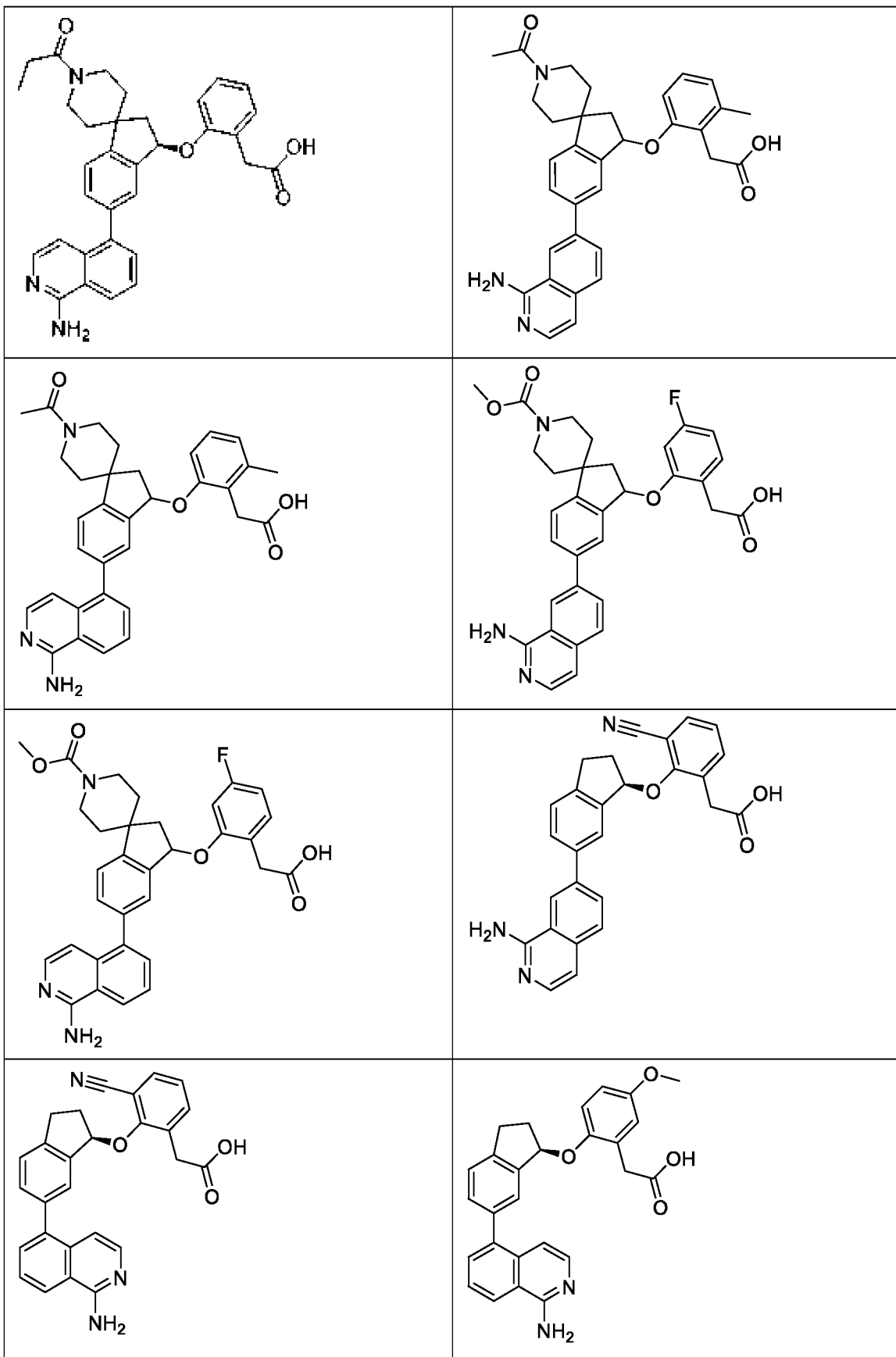


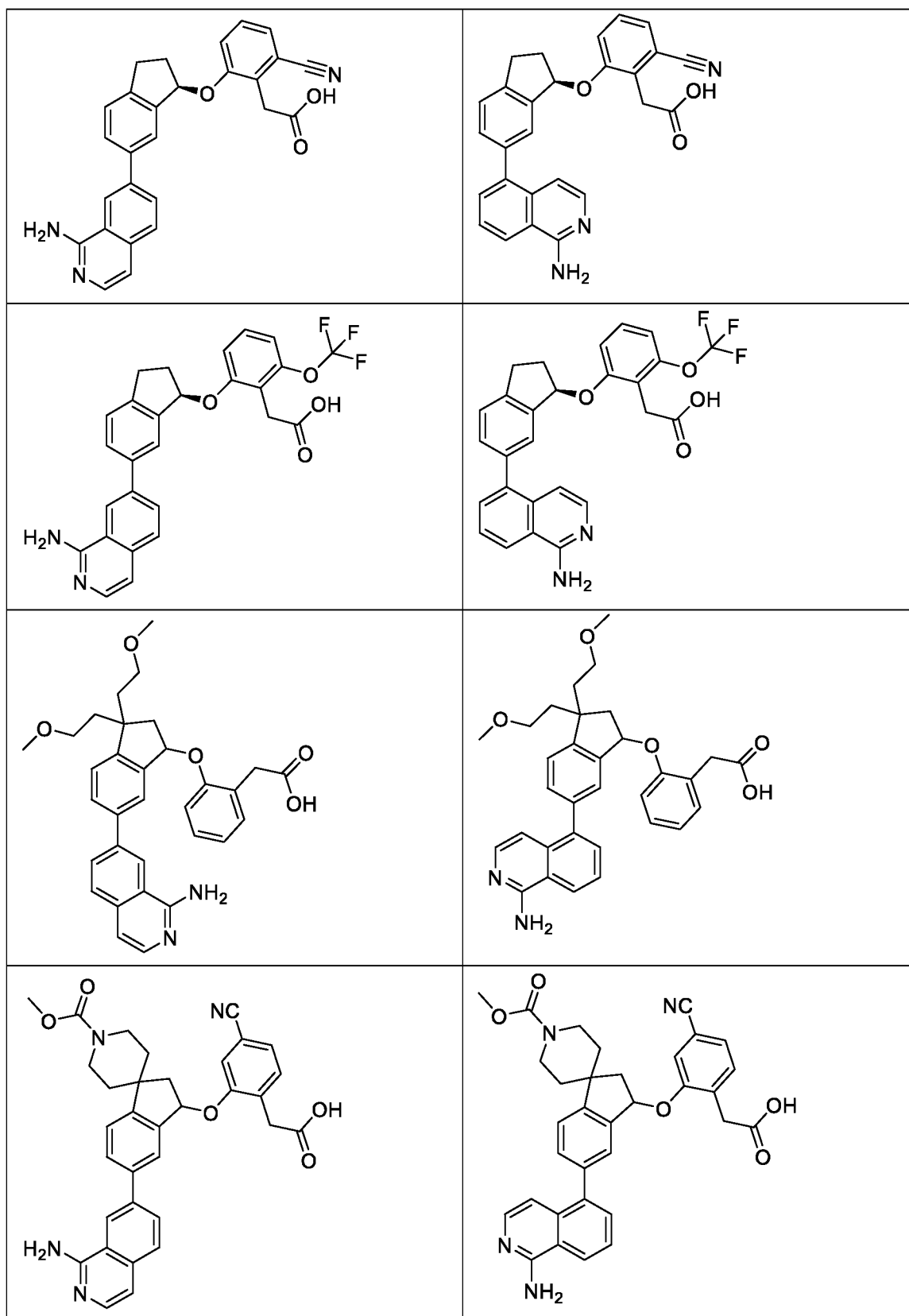


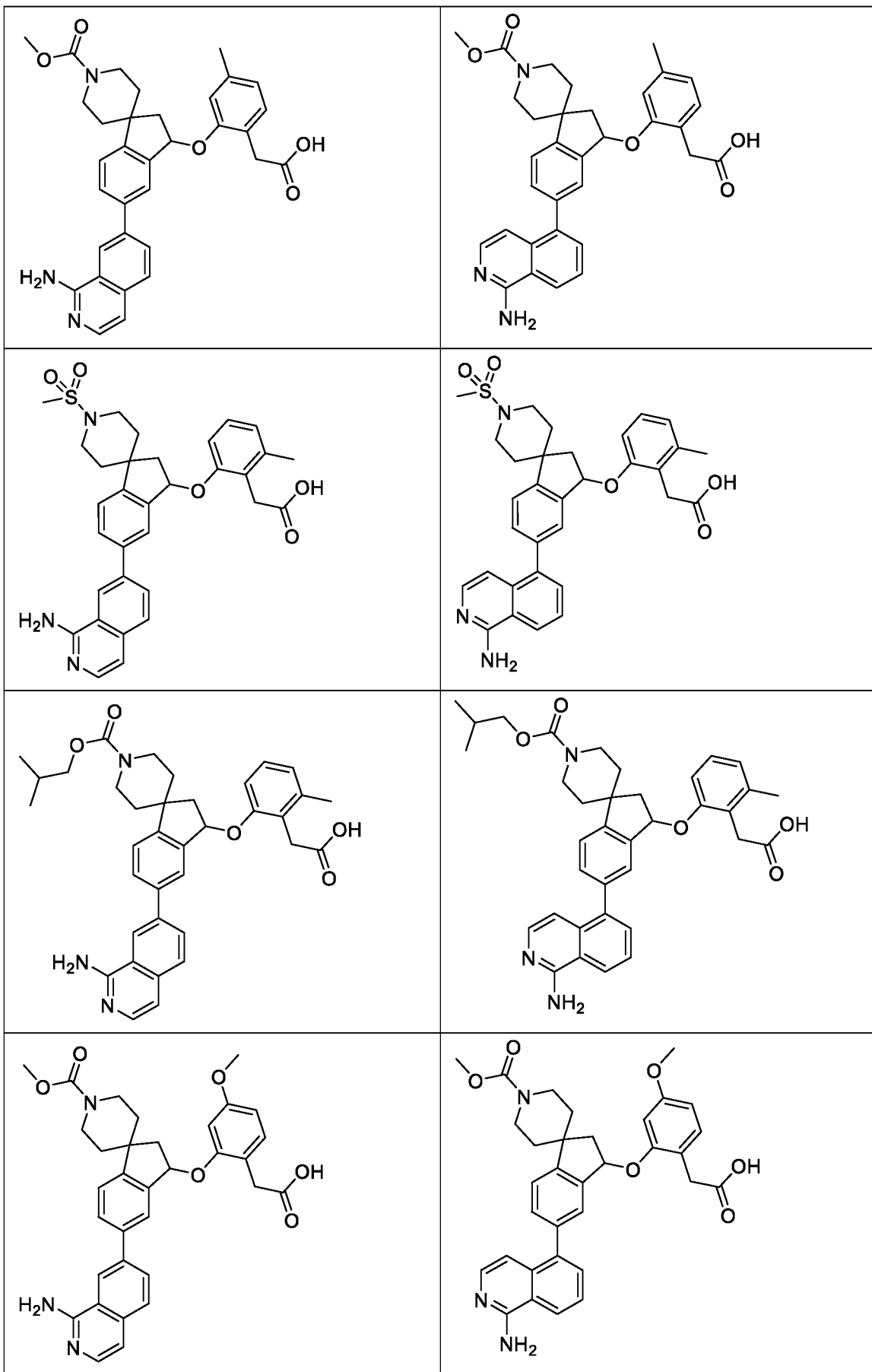


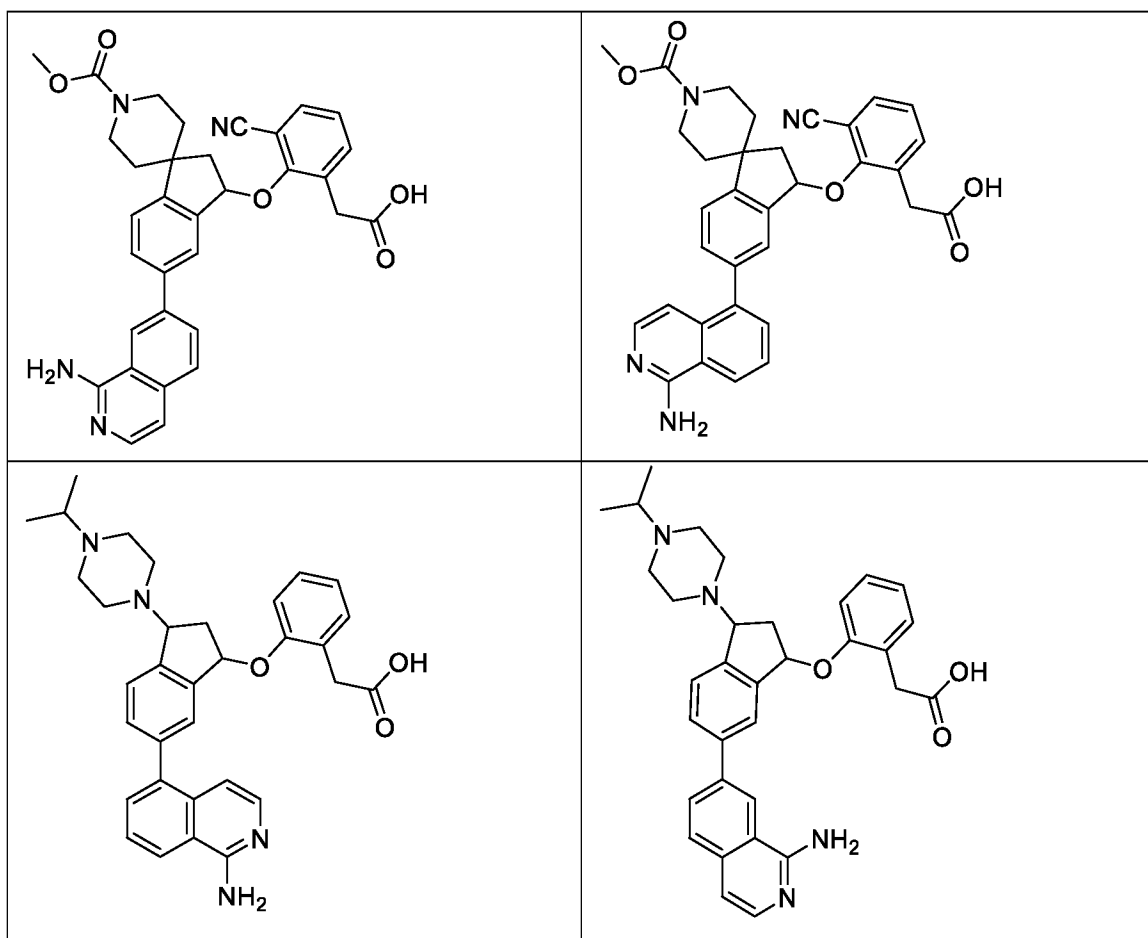




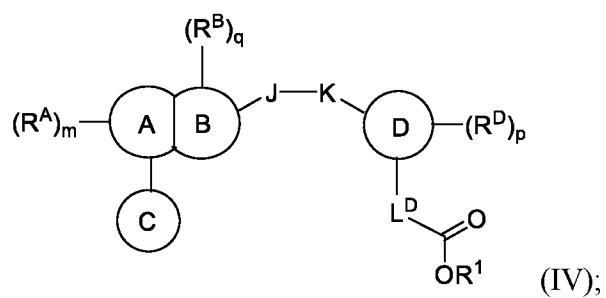








113. Соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль:



5

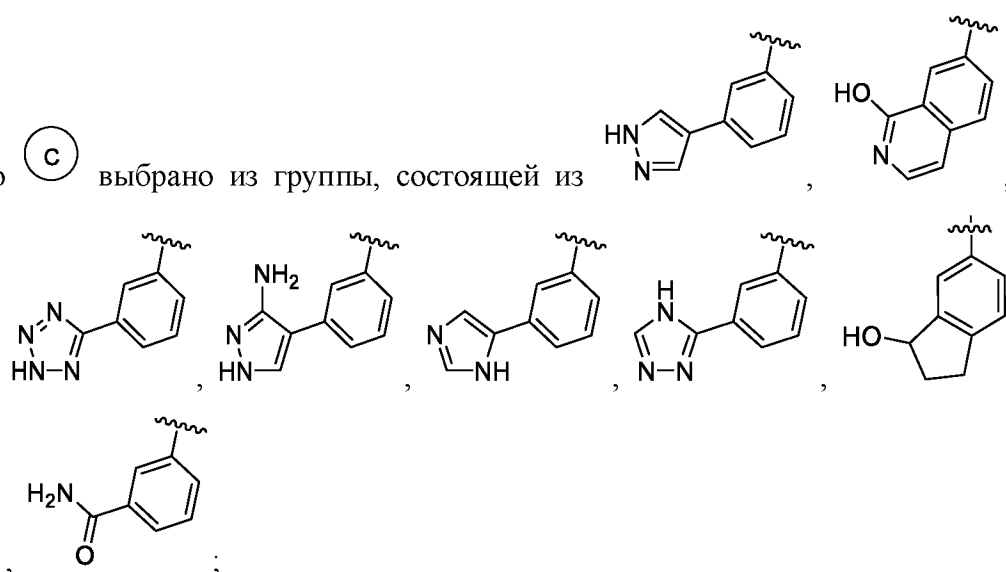
где:

кольцо **(A)** представляет собой арилен или гетероарилен;


кольцо **(B)** представляет собой арилен или гетероарилен;

кольцо **(A)** конденсировано с кольцом **(B)** в двух и только двух соседних положениях;

кольцо **C** выбрано из группы, состоящей из



кольцо **D** представляет собой арил или гетероарил;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или ;

K представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$,

$-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$;

причем по меньшей мере один из **J** и **K** представляет собой связь, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$ или $-\text{CH}(\text{арил})-$;

L^D представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{F})-$, $-\text{CD}_2-$, $-\text{CH}(\text{D})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$, $-\text{CHNH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{алкил}))-$, $-\text{CH}(\text{NH}(\text{циклоалкил}))-$ или связь;

R^A независимо для каждого случая представляет собой **H**, галоген, гидроксил, циано, amino, алкил, необязательно замещенный алкокси, гидроксильный алкил, необязательно замещенный арилокси, (арилокси)алкил, (циклоалкил)алкокси, (гетероциклоалкил)алкокси, необязательно замещенный (гетероарил)алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, (гидроксильный)галогеналкил, алкоксиалкил, необязательно замещенный аминоалкил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно

5 замещенный гетероарилалкил, обязательно замещенный циклоалкил,
 обязательно замещенный (циклоалкил)алкил, обязательно
 замещенный (циклоалкил)алкенил, обязательно замещенный
 гетероциклоалкил, обязательно замещенный (гетероциклоалкил)алкил,
 10 $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$ -, $-C(O)N(алкил)_2$ -, $-CH_2C(O)OH$, $-NO_2$, $-$
 CH_2NH (необязательно замещенный алкил), $-CH_2NH(Вос)$, $-$
 $CH_2N(Вос)$ (необязательно замещенный алкил), $-$
 CH_2NH ((циклоалкил)алкил),
 $-CH_2N(алкил)(циклоалкил)$, $-CH_2N(алкил)((циклоалкил)алкил)$, $-$
 15 NH (необязательно замещенный алкил), $-NH(циклоалкил)$, $-$
 $NH((циклоалкил)алкил)$,
 $-NH((гетероциклоалкил)алкил)$, $-N(алкил)_2$, $-$
 $N(алкил)((циклоалкил)алкил)$,
 $-N(алкил)((гетероциклоалкил)алкил)$, $-NH(гетероарилалкил)$, $-$
 20 CH_2O (необязательно замещенный арил), $-C(O)O(алкил)$, $-$
 $C(O)NH$ (необязательно замещенный алкил),
 $-C(O)NH((циклоалкил)алкил)$, $-NHC(O)O(алкил)$ или $-CH_2N(алкил)_2$;
 R^B независимо для каждого случая представляет собой H , оксо, $-C(O)O(алкил)$,
 галоген, циано, амино, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-$
 25 $C(O)NH(циклоалкил)$,
 $-C(O)NH(алкил)$, $-C(O)NH(арил)$, $-C(O)NH(гетероарил)$, $-C(O)(алкил)$,
 $-S(O)_2$ алкил, алкиламиноалкил, алкиламиноциклоалкил, алкоксиалкил,
 гидроксиалкил, галогеналкил, (гидрокси)галогеналкил или тозил или
 представляет собой обязательно замещенный алкил, арил, гетероарил,
 30 циклоалкил, спироциклоалкил, галогенциклоалкил, (циклоалкил)алкил,
 гетероциклоалкил, спирогетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил;
 или два геминальных случая R^B , взятые вместе с атомом, к которому они
 присоединены, образуют обязательно замещенный спироциклоалкил
 или спирогетероциклоалкил,
 R^D независимо для каждого случая представляет собой H , галоген, гидроксил,
 циано, $-NH_2$,
 $-NH(Ас)$, $-NH(алкил)$, $-N(алкил)_2$, $-NH(CO)(алкил)$, $-CH_2NH_2$,
 $-CH_2NHC(O)(алкил)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или $-NHC(O)O(алкил)$ или
 представляет собой обязательно замещенный алкил, алкокси,

циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гидроксиалкил, аминоалкил,
галогеналкокси или галогеналкил;

R¹ представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и
m, p и q, каждый независимо, равны 0, 1 или 2.

5

114. Соединение по п. 113, где

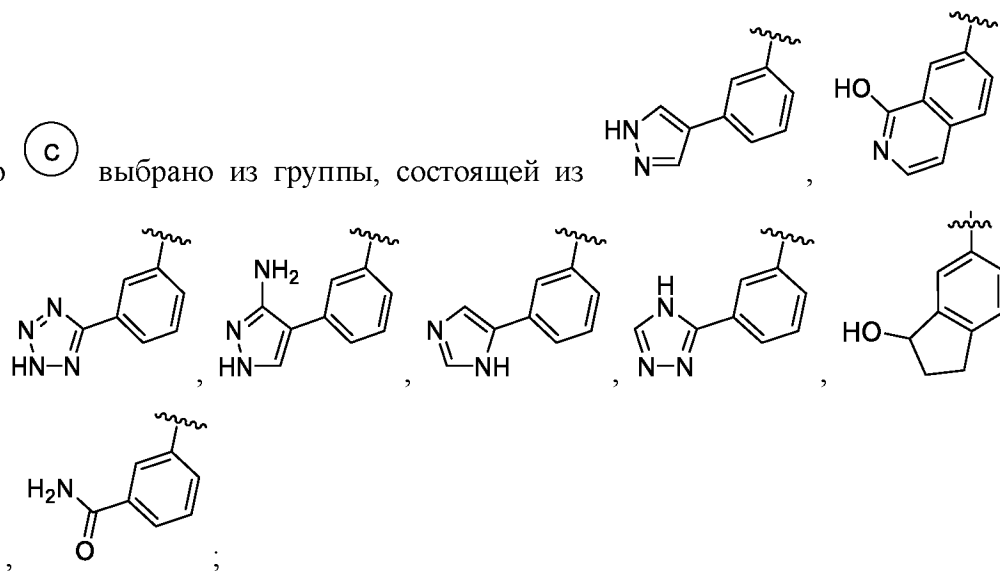
кольцо (A) представляет собой арилен;

кольцо (B) представляет собой гетероарилен;

кольцо (A) конденсировано с кольцом (B) в двух и только двух соседних
положениях;

10

кольцо (C) выбрано из группы, состоящей из



кольцо (D) представляет собой арил;

15

J представляет собой -CH₂-;

K представляет собой связь или -O-;

L^D представляет собой -CH₂-;

R^A представляет собой H;

R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо или алкил;

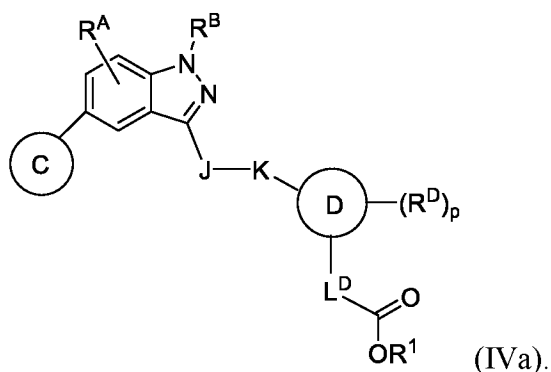
20

R^D представляет собой H;

R¹ представляет собой H; и

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

115. Соединение по п. 113 или 114, имеющее структуру формулы (IVa):



116. Соединение по любому из пп. 113 или 115, где J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$

5

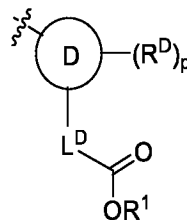
, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{алкил})-$, $-\text{CH}(\text{арил})-$, $-\text{C}(\text{алкил})_2-$, $-\text{CH}(\text{циклоалкил})-$ или \triangle .

117. Соединение по любому из пп. 113–116, где $-\text{J}-\text{K}-$ представляет собой $-\text{CH}_2-\text{O}-$

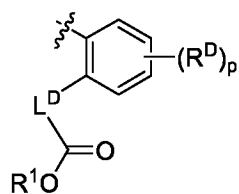
10

или $-\text{CH}_2-$.

118. Соединение по любому из пп. 113–117, где



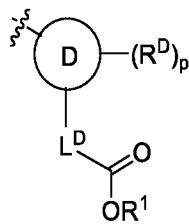
представляет собой



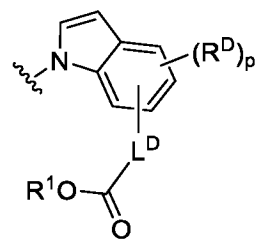
15

119. Соединение по п. 113, где кольцо D представляет собой бициклический гетероарил.

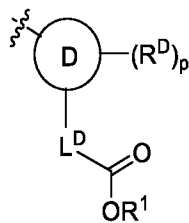
120. Соединение по п. 119, где



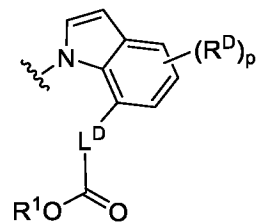
представляет собой



121. Соединение по п. 119, где



представляет собой



5 122. Соединение по любому из пп. 113–121, где R^1 представляет собой H.

123. Соединение по любому из пп. 113–122, где L^D представляет собой $-CH_2-$.

124. Соединение по любому из пп. 113–123, где R^D представляет собой H.

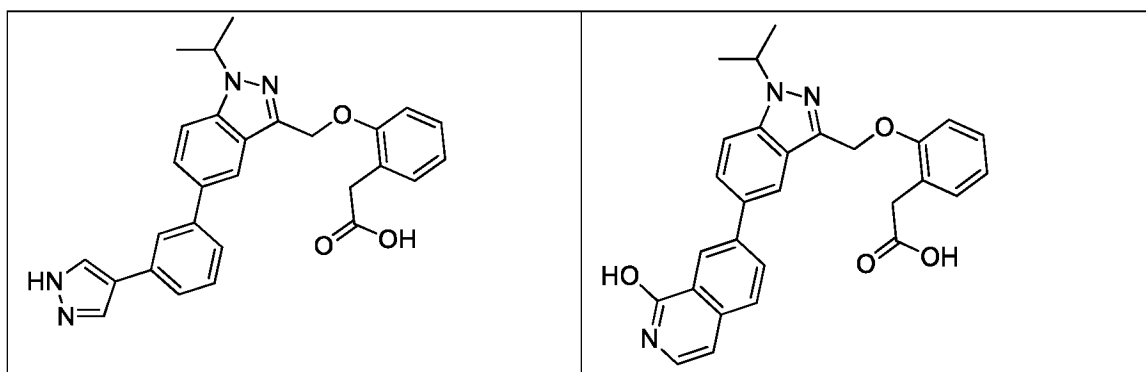
10

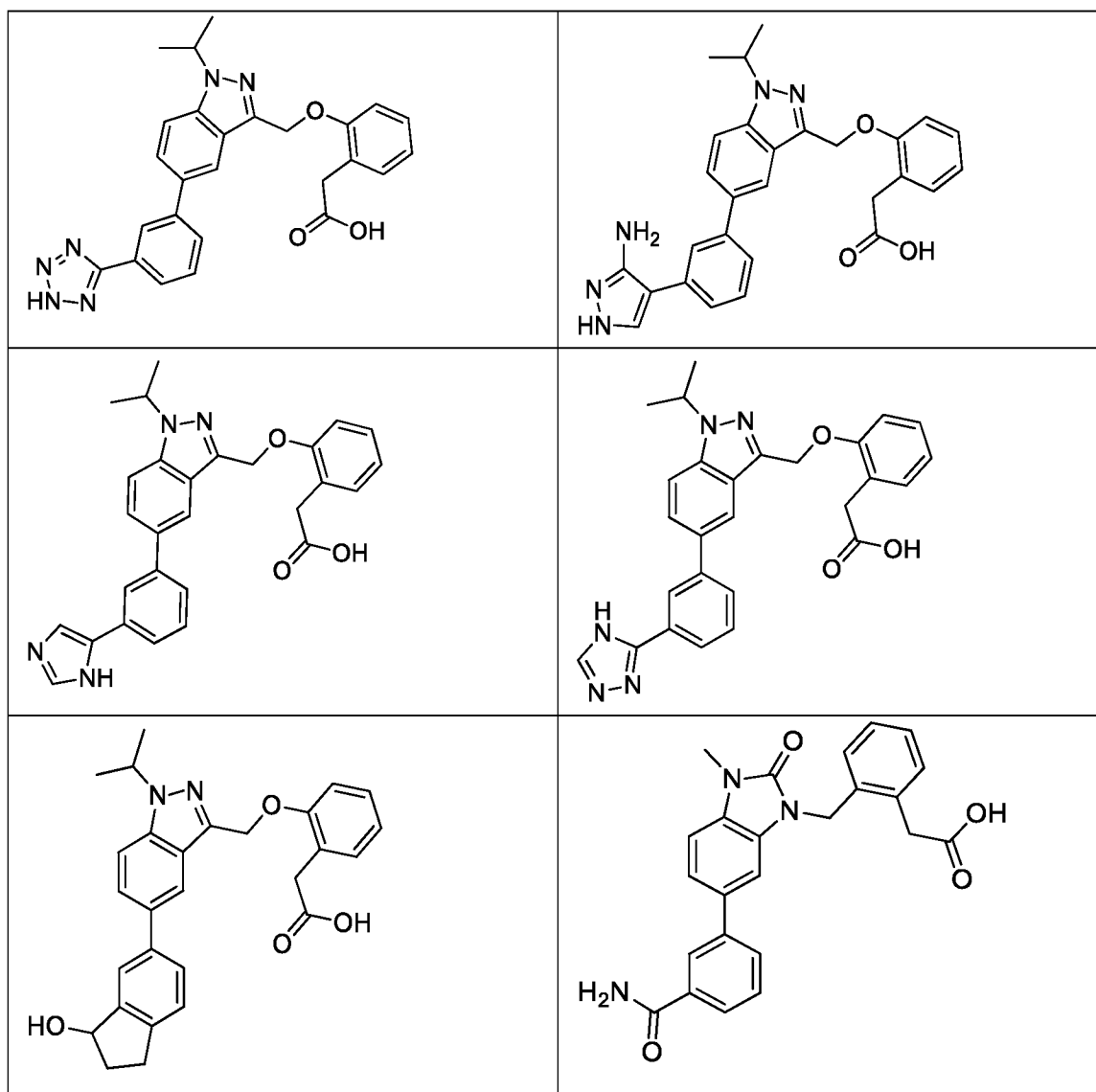
125. Соединение по любому из пп. 113–124, где R^B независимо для каждого случая представляет собой H, оксо или алкил.

126. Соединение по любому из пп. 113–125, где R^A представляет собой H.

15

127. Соединение по п. 113, выбранное из следующей таблицы:





128. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–127 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

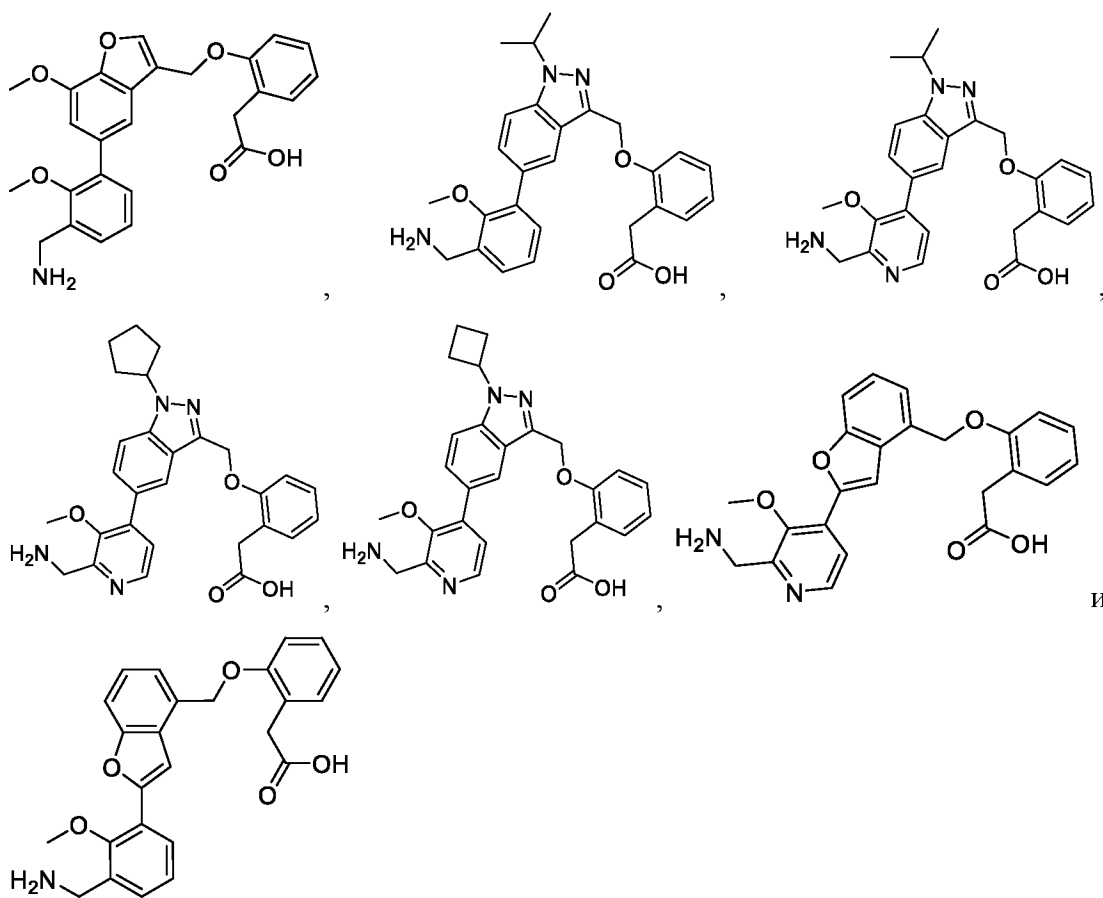
5

129. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью активности калликрейна, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–127 или его фармацевтически приемлемой соли.

10

130. Способ по п. 129, отличающийся тем, что заболевание или состояние характеризуется aberrантной активностью калликреин-родственной пептидазы 5 (KLK5).
- 5 131. Способ по п. 129 или 130, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой кожное заболевание.
132. Способ по любому одному из пп. 129–131, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой синдром Нетертона.
- 10 133. Способ по п. 131, отличающееся тем, что кожное заболевание представляет собой экзему, атопическую экзему, атопический дерматит, ихтиозиформную (чешуйчатую) эритродермию (ИЭ), розацеа или кожную инфекцию.
- 15 134. Способ по п. 129 или 130, отличающийся тем, что заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из гиперчувствительности иммунной системы (атопии), синдрома гиперIgE, аллергии (включая аллергию на пищевые и воздушно-капельные агенты), астмы, аллергической астмы, хронического воспаления, ринита, конъюнктивита, ангионевротического отека, эозинофилии, эозинофильного эзофагита, задержки роста, задержки развития, влагиалищного трихорексиса (ТИ), инфекций дыхательных путей, системных инфекций и желудочно-кишечных расстройств.
- 20 135. Способ по п. 129 или 130, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой рак.
- 25 136. Способ по п. 135, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака молочной железы, рака простаты, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, мультиформной глиобластомы и нейробластомы.
- 30 137. Способ лечения или профилактики заболевания или состояния, характеризующегося aberrантной активностью калликреина, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного

количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли; где соединение выбрано из группы, состоящей из:



5

138. Способ по п. 137, отличающийся тем, что заболевание или состояние характеризуется aberrантной активностью калликреин-родственной пептидазы 5 (KLK5).

10

139. Способ по п. 137 или 138, отличающийся тем, что заболевание или состояние представляет собой кожное заболевание.

15

140. Способ по любому одному из пп. 137–139, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой синдром Нетертона.

141. Способ по п. 139, отличающееся тем, что кожное заболевание представляет собой экзему, атопическую экзему, атопический дерматит, ихтиозиформную (чешуйчатую) эритродермию (ИЭ), розацеа или кожную инфекцию.

20

142. Способ по п. 137 или 138, отличающийся тем, что заболевание или состояние
выбрано из группы, состоящей из ринита, конъюнктивита, ангионевротического
отека, эозинофилии, эозинофильного эзофагита, задержки роста, задержки
развития, влагалищного трихорексиса (ТТ), инфекций дыхательных путей,
5 системных инфекций и желудочно-кишечных расстройств.
143. Способ по п. 137 или 138, отличающийся тем, что заболевание или состояние
выбрано из группы, состоящей из гиперчувствительности иммунной системы
(атопии), синдрома гиперIgE, аллергии (включая аллергию на пищевые и
10 воздушно-капельные агенты), астмы, аллергической астмы и хронического
воспаления.
144. Способ по п. 137 или 138, отличающийся тем, что заболевание или состояние
представляет собой рак.
15
145. Способ по п. 144, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из
рака яичников, рака молочной железы, рака простаты, рака мочевого пузыря,
рака шейки матки, мультиформной глиобластомы и нейробластомы.
20