(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991544 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.08

(22) Дата подачи заявки
2018.02.15

(51) Int. Cl. ***C07D 487/04*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
C07D 453/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛО[1,2-b]ПИРИДАЗИНА

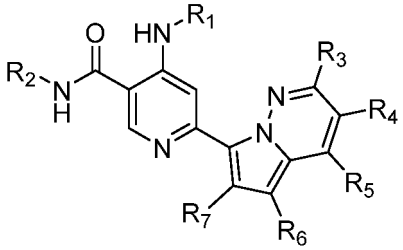
(31) **62/460,013**
(32) **2017.02.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/018431**
(87) **WO 2018/152368 2018.08.23**

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бейкон Элизабет М., Брызгис Гедиминас, Чин Элберт, Чоу Чиньхун, Коттелл Джероми Дж., Линк Джон О., Тэйлор Джеймс Г., Це Уинстон С., Райт Натан И., Ян Чжэн-Юй, Чжан Дженнифер Р., Зипфель Шейла М. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложено соединение формулы (I)



(I);

где переменные группы определены в настоящем документе.

201991544 A1

201991544 A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛО[1,2-b]ПИРИДАЗИНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США под серийным номером 62/460,013, поданной 16 февраля 2017 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые являются ингибиторами киназы IRAK4. Изобретение также относится к способам получения таких соединений к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 киназа-4 (IRAK4) представляет собой серин–треониновую киназу, которая действует как медиатор в сигнальных каскадах интерлейкина-1/толл-подобного рецептора (IL-1/TLR). Более конкретно, IRAK4 участвует в активации сигнальных каскадов гена адапторного белка первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88), и предполагают, что она играет некоторую роль в нарушениях, связанных с воспалением, а также в онкологии и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Передача сигнала через IL-1R (рецептор интерлейкина 1)/TLR (Toll-подобный рецептор) приводит к активации MyD88, который рекрутирует IRAK4 и IRAK1, в результате чего образуется сигнальный комплекс. Затем этот комплекс взаимодействует с рядом киназ, адапторных белков и лигаз, что в конечном итоге приводит к активации ядерного фактора - энхансера легкой цепи каппа активированных В-клеток (NF-κB) и активаторного белка-1, что приводит к образованию воспалительных цитокинов.

Соответственно, ингибиторы IRAK4 могут быть полезны в лечении воспалительных заболеваний, включая аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит (РА), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), подагра, артрит Лайма, системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена и

вирусный миокардит. **(Joosten, L.A.B с соавт.,** TOLL-LIKE RECEPTORS AND CHRONIC INFLAMMATION IN RHEUMATIC DISEASES: NEW DEVELOPMENTS, Nat. Rev. Rheumatol., **346** | JUNE 2016 12; 344-357, опубликовано онлайн 12 мая 2016 г.) (Valaperti, A. с соавт., INNATE IMMUNE INTERLEUKIN-1RECEPTOR-ASSOCIATED KINASE 4 EXACERBATES VIRAL MYOCARDITIS BY REDUCING $CCR5^{+}CD11b^{+}$ MONOCYTE MIGRATION AND IMPAIRING INTERFERON PRODUCTION, Circulation, **128** | СЕНТЯБРЬ 2013 14; 1542-1554), а также интерферонопатии I типа, такие как синдром Айкарди-Гутьереса, врожденная ознобленная волчанка и васкулопатия сетчатки с церебральной лейкодистрофией (**Lee-Kirsch с соавт.,** TYPE I INTERFERONOPATHIES—AN EXPANDING DISEASE SPECTRUM OF IMMUNODYSREGULATION, Semin. Immunopathol. (2015) 37:349–357).

Дополнительно, некоторые виды рака, включая лимфомы, могут нести в адапторном белке MYD88 одну или более мутаций, приводящих к последующей активации сигнального каскада, которая может стимулировать выживание опухолевых клеток. (Kelly с соавт., IRAK4 inhibitors for autoimmunity and lymphoma, J. Exp. Med. 2015 Vol. 212 № 13 2189–2201)

Соответственно, ингибитор IRAK4 может быть полезен в лечении раковых заболеваний, включая лимфомы.

В настоящее время нет доступных фармацевтических средств, ингибирующих IRAK4. Соответственно, было бы полезно получить соединение, ингибирующее IRAK4, обладающее свойствами, подходящими для введения в качестве фармацевтического средства животным, в частности человеку.

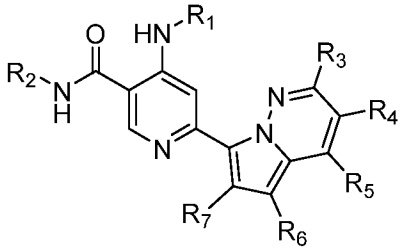
В публикациях WO2016210034, WO2016210036, WO2015150995, WO2016127024 и WO2016210037 описаны соединения, о которых говорится, что они могут применяться в качестве ингибиторов IRAK4.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены соединения и композиции, которые можно применять в качестве ингибиторов IRAK4. Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут найти применение в фармацевтических композициях, совместно с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, для лечения субъекта, нуждающегося в этом. Также

было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению ингибируют продукцию ФНОα, ИЛ-6, ИЛ -1β и ИЛ -23, все из которых являются медиаторами воспаления. Согласно настоящему изобретению также предложены композиции, включая фармацевтические композиции, наборы, которые включают такие соединения, и способы применения и получения таких соединений.

В одном варианте реализации изобретения, предложено соединение формулы (I)



(I)

где:

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из:

C_{1-10} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

C_{3-10} циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

5-10-членного гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

C_{6-10} арила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

4-7-членного моноциклического гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

6-12-членного бициклического гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1; или

$-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или -H;

R^3 и R^4 каждый независимо выбран из:

H, галогена, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

C_{1-9} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

C_{2-9} алкинила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

C_{2-9} алкенила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

5-10-членного гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

C_{6-10} арила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

4-12-членного гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1; или

C_{3-10} циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

R^5, R^6 и R^7 каждый независимо выбран из:

H, галогена, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$ или $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12}$;

C_{1-5} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1; или циклопропила, оксетанила или азетидинила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

Z^1 независимо представляет собой оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b};

каждый R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, гидрокси, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-O(C_{1-8}$ галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ алкил), $-NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NH(C_{1-8}$ галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), $-N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -N(арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(арил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-C(O)(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), $-C(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)NH(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -C(O)N(арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), $-NHC(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)NH(C_{3-15}$

циклоалкил), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C_{1-9} алкил), -S(C_{2-6} алкенил), -S(C_{2-6} алкинил), -S(C_{3-15} циклоалкил), -S(C_{1-8} галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C_{1-9} алкил), -N(C_{1-9} алкил)(S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), -S(O)(C_{2-6} алкенил), -S(O)(C_{2-6} алкинил), -S(O)(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкенил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкинил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил) или -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$;

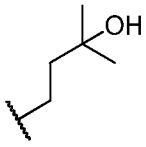
причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} алкила), -NH(C_{3-15} циклоалкила), -NH(C_{1-8} галогеналкила), -NH(арила), -NH(гетероарила), -NH(гетероциклила), -N(C_{1-9} алкил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)(арила), -NHC(O)(гетероарила), -NHC(O)(гетероциклила), -NHC(O)O(C_{1-9} алкила), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинила), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)O(арила), -NHC(O)O(гетероарила), -NHC(O)O(гетероциклила), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкила), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкила), S(O)$_2$(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкила), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкила), -S(O)$_2$(арила), -S(O)$_2$(гетероарила), -S(O)$_2$(гетероциклила), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкила)$_2$, -O(C_{3-15} циклоалкила), -O(C_{1-8} галогеналкила), -O(арила), -O(гетероарила), -O(гетероциклила) или -O(C_{1-9} алкила); и

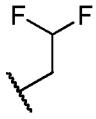
при условии, что если R^1 представляет собой C_3 алкил, R^2 представляет собой C_5 алкил, содержащий в качестве заместителей F и гидроксил, R^3, R^5, R^6, R^7 представляют собой H, и R^4 представляет собой CN, то R^1 содержит в качестве заместителя Z^1;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{1-10} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1, при условии, что если R^1 представляет собой C_3 алкил, R^2 представляет собой C_5 алкил, содержащий в качестве заместителей F и гидроксил, R^3, R^5, R^6, R^7 представляют собой H, и R^4 представляет собой CN, то R^1 содержит в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, если R^1 или R^2 представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{6-10} арил, 4-7-членный моноциклический гетероциклил или 6-12-членный бициклический гетероциклил, либо две группы Z^1, присоединенные к одному и тому же атому на группе R^1 или R^2, либо две группы Z^1, присоединенные к соседним атомам на группе R^1 или R^2, соединены друг с другом с образованием 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой 

,  , 

или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой метил.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{6-10} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из -Cl, оксо, -CN, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила,

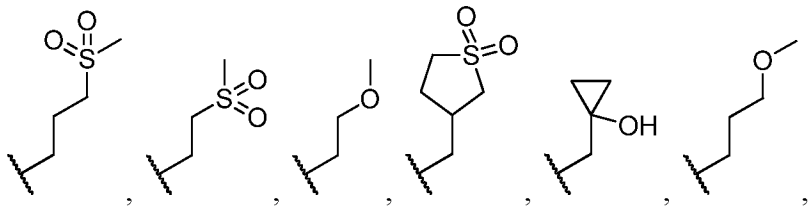
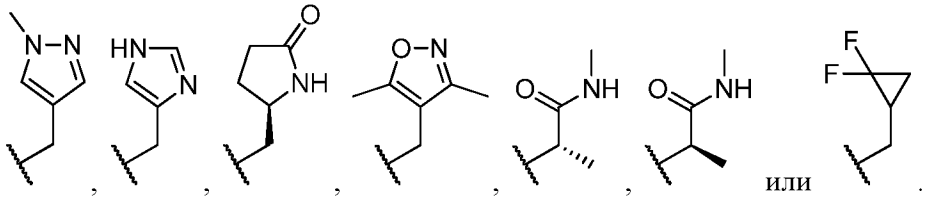
циклопропила, нафтила, гетероарила, содержащего азот или серу моноциклического гетероциклила, бициклического гетероциклила, C_{7-15} циклоалкила, -O-R^9, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

R^9 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};

причем указанный C_{1-5} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; и

причем каждый указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, циклопропил, нафтил, гетероарил, содержащий азот или серу моноциклический гетероциклил, бициклический гетероциклил или C_{7-15} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  ,  , или .

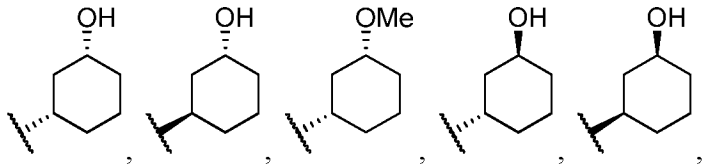
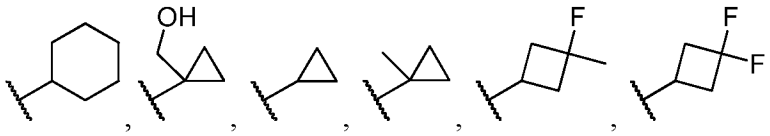
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;

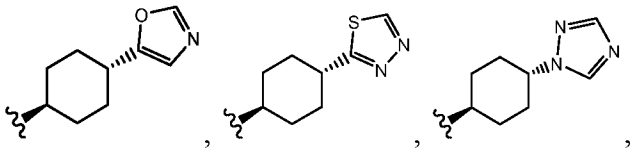
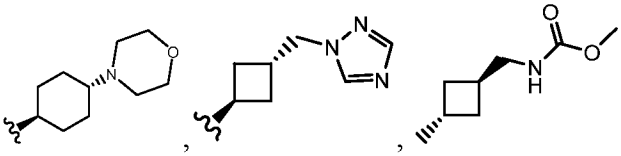
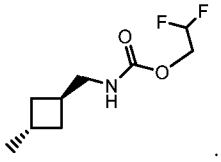
причем указанный C_{1-5} алкил замещен одним или более из C_{4-6} циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила или фенила; причем указанный C_{4-6} циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и при этом указанный C_{4-6} циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил замещен одним или более из галогена, оксо, -CN, C_{2-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и причем каждый указанный C_{2-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя F или –OH и замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из C_{4-6} циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила тетрагидропиранила или фенила; причем указанный C_{4-6} циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил содержит два или более заместителей, выбранных из -OH и $–CH_3$, и необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

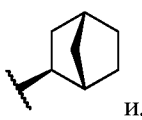
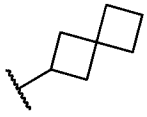
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1

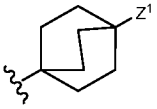
представляет собой  ,  , или  .

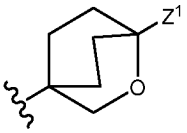
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  ,  , или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{7-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1, причем если указанный C_7-C_{10} циклоалкил представляет собой бицикло[2.2.1]гептанил, то указанный C_{7-10} циклоалкил содержит в качестве заместителей по меньшей мере один из оксо, -Cl, -NO_2, -CN, -N_3, C_{5-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-15} циклоалкила, C_{5-8} галогеналкила, арила, пиразолила, -O-R^9, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12} или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}).

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  или  .

В другом варианте реализации или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров, или дейтерированном аналоге R^1 представляет собой 3-10-членную мостиковую бициклическую группу, необязательно содержащую в качестве заместителей одну или более групп Z^1. Примером такой 3-10-членной мостиковой бициклической группы является  .

В другом варианте реализации или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров, или дейтерированном аналоге R^1 представляет собой 3-10-членную мостиковую гетеробициклическую группу, необязательно содержащую в качестве заместителей одну или более групп Z^1. Примером такой 3-10-членной мостиковой бициклической группы является  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более -O-R^{16}; причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;

R^{16} в каждом случае независимо представляет собой C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил; причем каждый C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15}

циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более $-C(O)-R^{11}$; причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;

где R^{11} в каждом случае независимо представляет собой C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15}циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил,

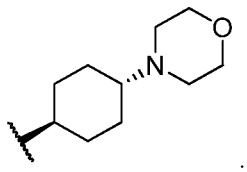
причем каждый C_{1-9} алкил необязательно содержит в качестве заместителя $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{4-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и

причем каждый указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более оксо, C_{5-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^9)(R^9)$, $-C(O)N(H)(C_{4-9}$ алкил), $-C(O)N(H)(C_{3-10}$ циклоалкил), $-C(O)N(H)$(гетероциклил), $-C(O)N(H)$(арил), $-C(O)N(H)$(гетероарил) $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{5-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C(O)N(H)(C_{4-9}$ алкил), $-C(O)N(H)(C_{3-10}$ циклоалкил), $-C(O)N(H)$(гетероциклил), $-C(O)N(H)$(арил) или $-C(O)N(H)$(гетероарил)

необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; причем если C_{3-6} циклоалкил представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил; то указанный бицикло[1.1.1]пентанил содержит в качестве заместителя один или более оксо, -NO_2, -N_3, C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{7-15} циклоалкил, C_{5-8} галогеналкил, арил, пиразолил, -O-R^{16}, -C(O)R^{11}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^9)(R^9), -C(O)N(H)(C_4 алкил), -C(O)N(H)(R^{16}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12} или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}).

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителя C_4 алкил, причем указанный C_4 алкил необязательно содержит в качестве заместителя галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
причем указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и
при этом указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;

причем если указанный C_{3-6} циклоалкил представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил, содержащий в качестве заместителя C_4 алкил, то указанный C_4 алкил дополнительно содержит в качестве заместителя оксо, $-NO_2$, $-N_3$, C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{7-15} циклоалкил, C_{5-8} галогеналкил, арил, гетероарил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; и при этому указанный C_{3-6} циклоалкил замещен четырьмя или большим числом заместителей, выбранных из группы, состоящей из F, -OH, -Cl, -CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ алкила) и $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкила).

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителя C_{1-3} фторалкил, или $–C(O)(C_{1-3}$ фторалкил), причем указанный C_{3-6} циклоалкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; причем указанный C_{1-3} фторалкил или $–C(O)(C_{1-3}$ фторалкил) дополнительно содержит в качестве заместителей по меньшей мере один оксо, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{3-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и

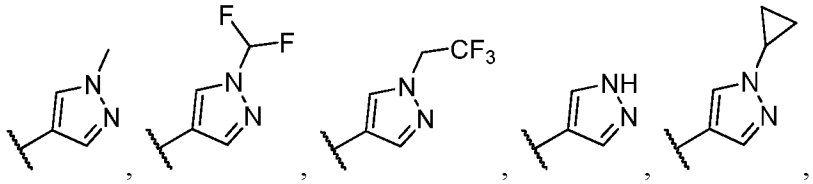
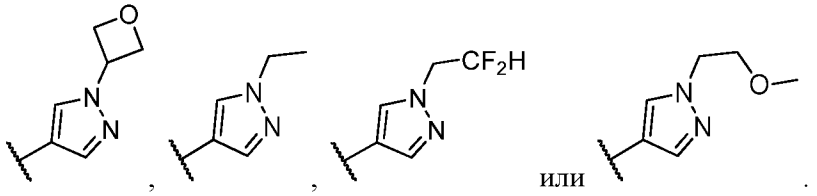
причем указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{3-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителя по меньшей мере один C_{1-3} алкил или C_{1-4} гидроксиалкил, причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный C_{1-3} алкил или C_{1-4} гидроксиалкил дополнительно содержит в качестве заместителя оксо, хлор, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-OR^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
при этом указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b} .

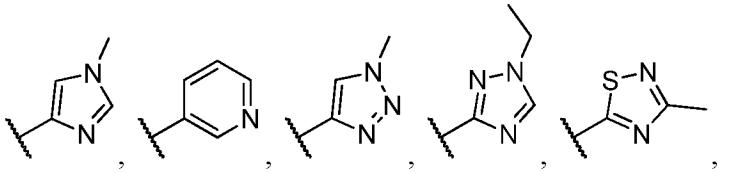
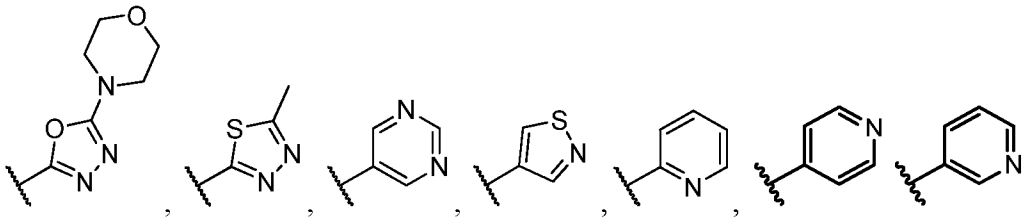
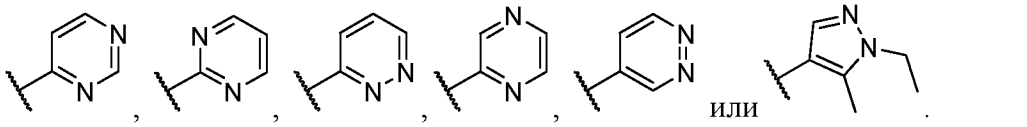
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителя по меньшей мере один C_{1-4} алкокси или C(O)NH(C_{1-3} алкил); причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1, и при этом указанный C_{1-4} алкокси или C(O)NH(C_{1-3} алкил) дополнительно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; причем указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1, причем если указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой фуранил, пиранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазоил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиафенил, оксазоил, тиазоил, указанный 5-10-членный гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя 5-12-членное бициклическое кольцо или 5-12-членное гетеробициклическое кольцо, причем указанное бициклическое кольцо и указанное гетеробициклическое кольцо могут быть конденсированы, находиться в спиро- или мостиковой конфигурации.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  ,  , ,

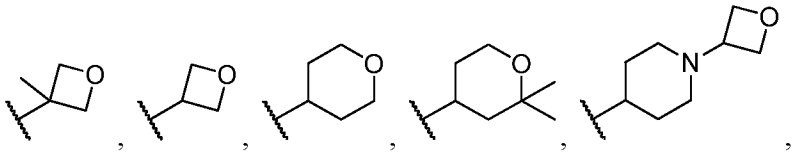
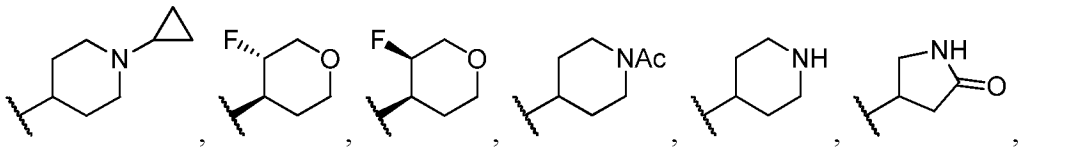
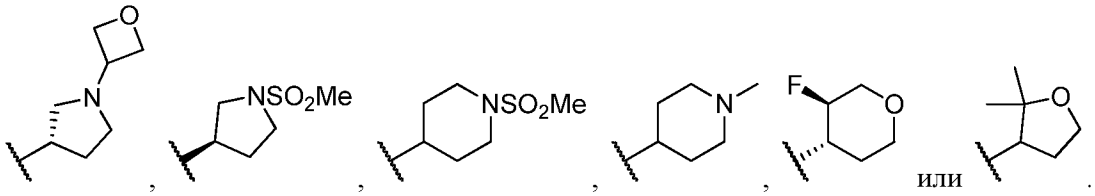
тетразолил, тиофенил, фуранил, триазинил или 8-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  ,  ,  ,

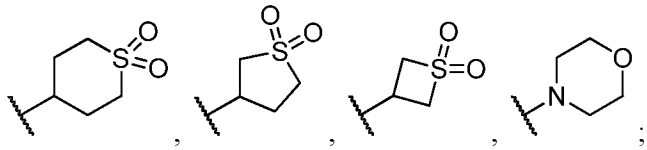
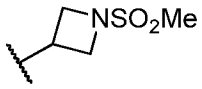
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой пиридин.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  ,  ,  или .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой азетидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 4-7-членный сультам, 4-7-членный циклический карбамат, 4-7-членный циклический карбонат, или 4-7-членный циклический сульфид, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  ,  .

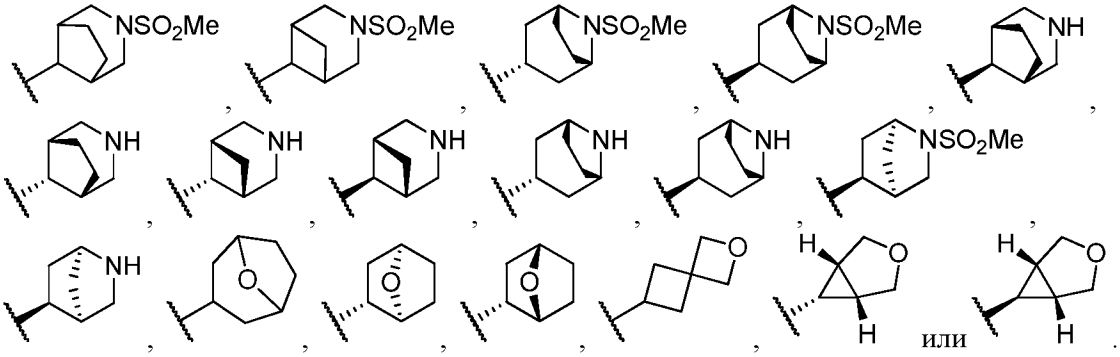
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой 6-12-членный бициклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; причем если указанный 6-12-членный бициклический гетероциклил представляет собой 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразинил, то указанный 6-12-членный бициклический гетероциклил содержит в качестве заместителя по меньшей мере один оксо, C_{3-6} циклоалкил или $C(O)(C_{1-5}$ алкил).

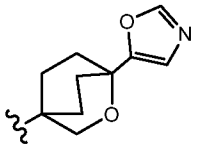
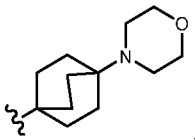
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой 6-12-членный бицикл, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; причем если указанный 6-12-членный бицикл представляет собой бицикло[2.2.2]октан, то указанный 6-12-членного бицикл содержит в качестве заместителя C_{1-3} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 3-6-членный циклоалкил, 3-6-членного гетероциклил, 5-6-членный арил, 5-6-членного гетероарил, где указанные группы C_{1-3} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-6-членного арила, 5-6-членного гетероарила могут дополнительно содержать в качестве заместителей одну или более групп Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой 6-12-членный бициклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; причем если указанный 6-12-членный бициклический гетероциклил представляет собой 2-косабицикло[2.2.2]октан, то указанный 6-12-членный бициклический гетероциклил содержит в качестве

заместителя C_{1-3} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 3-6-членный циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, 5-6-членныйарил, 5-6-членный гетероарил, где указанные группы C_{1-3} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-6-членного арила, 5-6-членного гетероарила могут дополнительно содержать в качестве заместителей одну или более групп Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой



В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил;
причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил, содержит один или более заместителей, выбранных из -Cl, оксо, -CN, C_{5-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-10} циклоалкила, арила, пиридинила, пиридизинила, 5-10-членного бициклического гетероарила, 5-членного гетероарила, содержащего азот или серу моноциклического гетероциклила, бициклического гетероциклила, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{11}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, -

$NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; причем указанный C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{7-10} циклоалкил, арил, пиридинил, пиридизинил, 5-10-членный бициклический гетероарил, 5-членный гетероарил, содержащий азот или серу моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил, тиазолил, необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил;
причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил, необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил, тиазолил замещен тремя или более большим числом заместителей, выбранных из F, -OH, C_{1-4} алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-4} фторалкила, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкила), $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкила), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} фторциклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиримидинила, фторпиримидинила или метоксипирамидинила.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил; причем указанный пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; причем указанный пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил содержит один или более заместителей, независимо выбранных из $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила или $CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил); и при этом указанный $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкил), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или $CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил) независимо

содержат в качестве заместителей один или более из оксо, галогена, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; причем указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

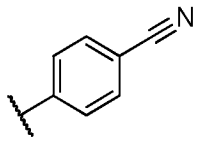
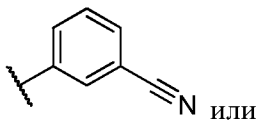
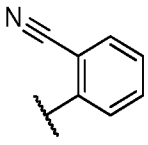
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил; причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил необязательно содержит в качестве заместителя -F и –OH и содержит один или более заместителей, независимо выбранных из C_{1-4} алкила или C_{1-3} гидроксиалкила;
причем указанный C_{1-4} алкил или C_{1-3} гидроксиалкил содержит в качестве заместителя один или более из оксо, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^{16}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
причем любой алкил, гидроксиалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, где:
R^1 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил; причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил,

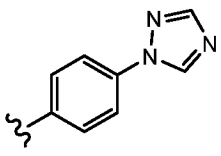
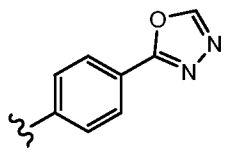
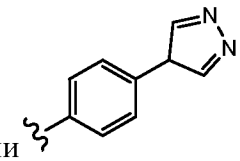
пиразолил или тиазолил необязательно содержит в качестве заместителя -F тдт – OH и содержит один или более заместителей, независимо выбранных из C_{1-4} фторалкила, -C(O)(C_{1-3} фторалкила), C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} фторциклоалкила и фторпиримидинила;

причем указанный C_{1-4} фторалкил, -C(O)(C_{1-3} фторалкил), C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} фторциклоалкил или фторпиримидил содержит в качестве заместителя один или более из оксо, -Cl, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  ,  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  ,  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1

представляет собой C_{6-10} арил, замещенный одним или более из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^9, -C(O)R^{11}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)NH(C_{3-6} циклоалкила), -C(O)NH(C_{4-6} алкила), -C(O)гетероциклила, N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -C(O)NH(C_{3-6} циклоалкил), -C(O)NH(C_{4-6} алкил) или -C(O)гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный C_{6-10} арил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{6-10} арил, содержит в качестве заместителей один или более -C(O)NH(C_{1-3} алкил) и необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный -C(O)NH(C_{1-3} алкил) содержит в качестве заместителя один или более из оксо, галогена, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
причем указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой C_{6-10} арил, содержащей в качестве заместителей один или более -C(O)(C_{1-3} фторалкил); причем указанный -C(O)(C_{1-3} фторалкил) содержит в качестве заместителя один или более из оксо, -Cl, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{3-8} галогеналкила, арила, гетероарила,

гетероциклила, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

причем указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{3-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}; и

при этом указанный C_{6-10} арил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой -N(R^{12})(R^{12}), -S(O)$_2$$R^{12}$, -S(O)$_2$N($R^{12}$)($R^{12}$) или -H.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^1 представляет собой  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{1-10} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{1-10} алкил.

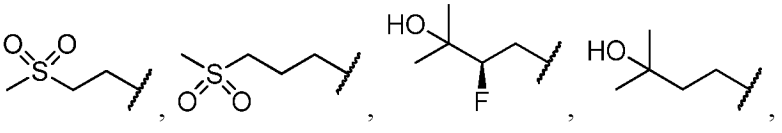
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой метил.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2

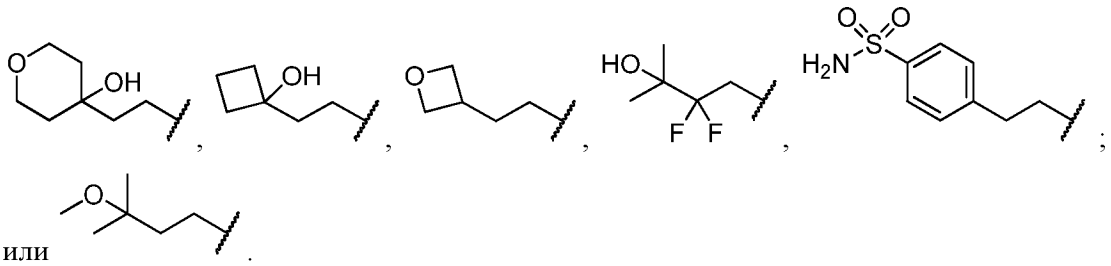
представляет собой C_{7-10} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, содержащий в качестве заместителей один или более -O(C_{1-2} алкил), -NHC(O)(C_{1-3} алкил) или -S(O)$_2$(C_{1-3} алкил); причем указанный -O(C_{1-2} алкил) содержит в качестве заместителя один или более из оксо, -Cl, -NO_2, -CN, -N_3, C_{2-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{2-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и указанный -O(C_{1-2} алкил) необязательно содержит в качестве заместителя -F; причем указанный -NHC(O)(C_{1-3} алкил) или -S(O)$_2$(C_{1-3} алкил) содержит в качестве заместителя один или более из оксо, галогена, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

причем указанный C_{1-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и причем каждый указанный C_{2-9} алкил, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, C_{2-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой 

,



или .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{4-6} алкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из -Cl, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, моноциклический гетероциклил, бициклический гетероциклил, -O(C_{3-9} алкил), -O(C_{3-10} циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(арил), -O(гетероарил), -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)(C_{4-9} алкил), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} циклоалкил), -N(R^{12})C(O)(гетероциклил), -N(R^{12})C(O)(арил), -N(R^{12})C(O)(гетероарил), -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$(C_{4-9} алкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(C_{3-10} циклоалкил), -S(O)$_2$(гетероциклил), - S(O)$_2$(гетероарил) или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); причем указанный C_{4-6} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; и при этом указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, моноциклический гетероциклил, бициклический гетероциклил, -O(C_{3-9} алкил), -O(C_{3-10} циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(арил), -O(гетероарил), -N(R^{12})C(O)(C_{4-9} алкил), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} циклоалкил), -N(R^{12})C(O)(гетероциклил), -N(R^{12})C(O)(арил), -N(R^{12})C(O)(гетероарил), -S(O)$_2$(C_{4-9} алкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(C_{3-10} циклоалкил), -S(O)$_2$(гетероциклил), - S(O)$_2$(гетероарил), -NHC(O)(C_{1-3} алкил) или -S(O)$_2$(C_{1-3} алкил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{4-6} алкил, содержащий в качестве заместителей один или более -O(CH_2)$_2$$R^{17}$ или -O(CH_2)R^{17}; R^{17} в каждом случае независимо представляет собой C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-

R^{12}, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}; и при этом указанный C_{4-6} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1

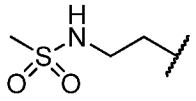
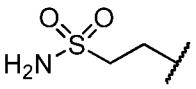
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{4-6} алкил, замещенный пятью или более заместителями, выбранными из F, гидроксила, -CN, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-NHC(O)(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкила) или C_{1-2} фторалкокси; и причем указанный C_{4-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из -Cl, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циклопропила, нафтила, бициклического гетероциклила, C_{7-15} циклоалкила, $-O(CH_2)_2R^{17}$, $-O(CH_2)R^{17}$, $-O(C_{3-9}$ алкила), $-O(C_{3-10}$ циклоалкила), -O(гетероциклила), -O(арила), -O(гетероарила), $-C(O)(C_{1-9}$ алкила), -C(O)(циклопропила), $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)(C_{4-9}$ алкила), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ циклоалкила), $-N(R^{12})C(O)$(гетероциклила), $-N(R^{12})C(O)$(арила), $-N(R^{12})C(O)$(гетероарила), $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2(C_{4-9}$ алкила), $-S(O)_2$(арила), $-S(O)_2(C_{3-10}$ циклоалкила), $-S(O)_2$(гетероциклила), $-S(O)_2$(гетероарила) или $-S(O)_2N(R^9)(R^{12})$;

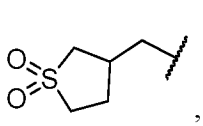
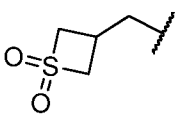
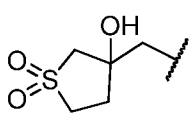
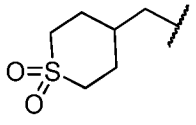
причем указанный C_{1-3} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; и

причем указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, циклопропил, нафтил, бициклический гетероциклил,C_{7-15} циклоалкил , $-O(C_{3-9}$ алкил), $-O(C_{3-10}$ циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(арил), -O(гетероарил), $-N(R^{12})C(O)(C_{4-9}$ алкил),

-N(R^{12})C(O)(C_{3-10} циклоалкил), -N(R^{12})C(O)(гетероциклил), -N(R^{12})C(O)(арил), -N(R^{12})C(O)(гетероарил), -$S(O)_2$(C_{4-9} алкил), -$S(O)_2$(арил), -$S(O)_2$(C_{3-10} циклоалкил), -$S(O)_2$(гетероциклил) или - $S(O)_2$(гетероарил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из азетидинила, тетрагидрофуранила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тиадиазола, оксадиазола, пиримидинила, пиридизинила, пиразинила, изотиазолила, тетразолила, фуранила, тиоморфолинила, 4-7-членного сультама, 4-7-членного циклического карбамата, 4-7-членного циклического карбоната, 4-7-членного циклического сульфида или 8-10-членного гетероарила; любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и при этом указанный C_{1-3} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  ,  ,  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из фенила, оксетанила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиперидинил, имидазолила, пиридинила, тиофенила или C_{4-6} циклоалкила;
причем указанный фенил, оксетанил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперидинил, имидазолил, пиридинил, тиофенил или C_{4-6} циклоалкил содержит в

качестве заместителя один или более из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{4-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O(C_{3-6}$ алкила), $-O(C_{3-6}$ циклоалкила), -O(гетероциклила), $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^9)(R^{12})$; и
при этом любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

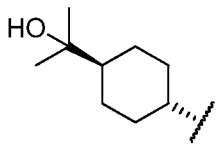
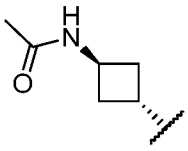
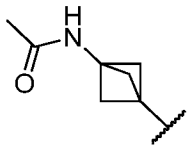
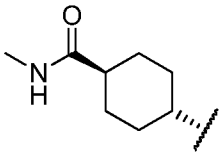
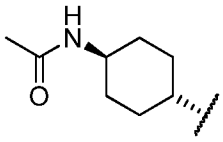
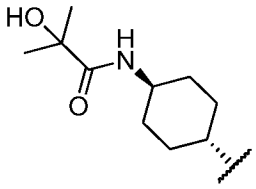
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1 и содержит один заместитель, выбранный из фенила, оксетанила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиперидинила, имидазолила, пиридинила, тиофенила или C_{4-6} циклоалкила;
причем указанный фенил, оксетанил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперидинил, имидазолил, пиридинил, тиофенил или C_{4-6} циклоалкил замещен четырьмя или большим числом заместителей, выбранных из -F, -Cl, -OH, C_{1-3} алкил, $-O(C_{1-2}$ алкил) или $-S(O)_2NH_2$.

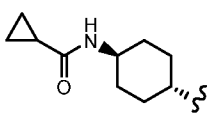
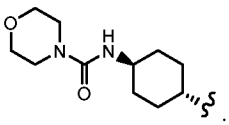
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, содержащий в качестве заместителя оксо и необязательно содержащий один или более заместителей, выбранных из галогена, азетидинила, пирролидинила, пиперазинила, тетрагидрофуранила, тиоморфолинила, -CN, C_{1-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циклопропила, C_{7-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^9)(R^{12})$; и причем указанный C_{1-3} алкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;

причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, циклопропил, C_{7-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, азетидинил, пирролидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил или тиоморфолинил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a} .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_3 алкил, замещенный пятью или более заместителями, выбранными из -F, -OH, $-OCH_3$, -CN, $-NHC(O)(C_{1-3}$ алкила), C_{1-2} фторалкокси или $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкила).

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

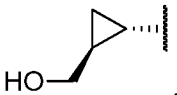
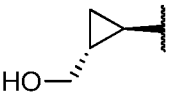
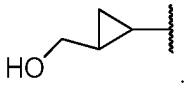
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2

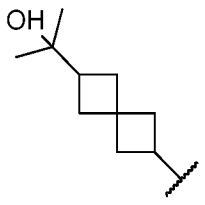
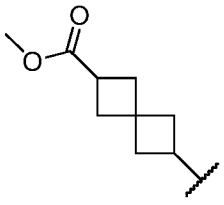
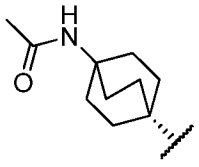
представляет собой циклопропил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{7-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  ,  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из -гало, оксо, -CN, C_{1-4} алкила, C_{5-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O(C_{4-9} алкила), -O(C_{3-10} циклоалкила), -O(гетероциклила), -O(арила), -O(гетероарила), -N(R^{12})C(O)(C_{5-9} алкила), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} циклоалкила), -N(R^{12})C(O)(гетероциклила), -N(R^{12})C(O)(арила), -N(R^{12})C(O)(гетероарила), -NH(R^{12}), -N(R^{12})(C_{4-9} алкила), -N(R^{12})(C_{3-10} циклоалкила), -N(R^{12})(гетероциклила), -N(R^{12})(арила), -N(R^{12})(гетероарила), -N(R^{12})C(O)O(C_{4-9} алкила), -N(R^{12})C(O)O(C_{3-10} циклоалкила), -N(R^{12})C(O)O(гетероциклила), -N(R^{12})C(O)O(арила), -N(R^{12})C(O)O(гетероарила), -C(O)N(R^{12})(C_{5-9} алкила), -C(O)N(R^{12})(C_{7-10} циклоалкила), -C(O)N(R^{12})(гетероциклила), -C(O)N(R^{12})(арила), -C(O)N(R^{12})(гетероарила), -C(O)N(R^9)(R^9), -C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)$_2R^{12}$, -S(O)(NH)R^{12} или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); причем указанный C_{4-6} циклоалкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; причем указанный C_{1-4} алкил необязательно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{16}, -O(C_{4-9}

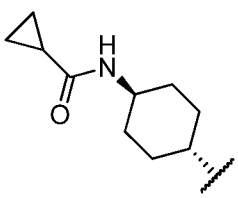
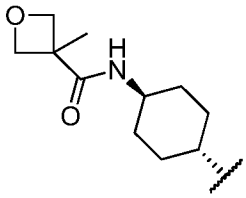
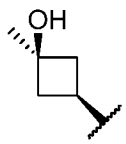
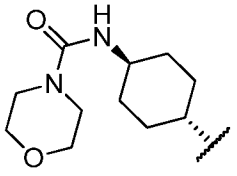
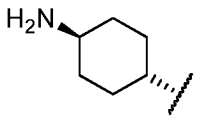
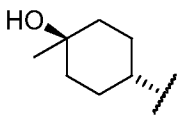
алкил), -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12} R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и причем каждый указанный C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, -O(C_{4-9} алкил), -O(C_{3-10} циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(арил), -O(гетероарил), -N(R^{12})C(O)(C_{5-9} алкил), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} циклоалкил), -N(R^{12})C(O)(гетероциклил), -N(R^{12})C(O)(арил), -N(R^{12})C(O)(гетероарил), -N(R^{12})(C_{4-9} алкил), -N(R^{12})(C_{3-10} циклоалкил), -N(R^{12})(гетероциклил), -N(R^{12})(арил), -N(R^{12})(гетероарил), -N(R^{12})C(O)O(C_{4-9} алкил), -N(R^{12})C(O)O(C_{3-10} циклоалкил), -N(R^{12})C(O)O(гетероциклил), -N(R^{12})C(O)O(арил), -N(R^{12})C(O)O(гетероарил), -C(O)N(R^{12})(C_{5-9} алкил), -C(O)N(R^{12})(C_{7-10} циклоалкил), -C(O)N(R^{12})(гетероциклил), -C(O)N(R^{12})(арил), -C(O)N(R^{12})(гетероарил), арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  ,  или  .

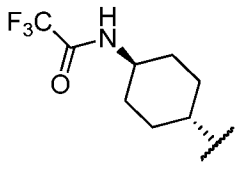
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, -$(CH_2)_{1-3}$O(C_{1-3} алкила), -C(O)NH(C_{1-4} алкила), -C(O)NH(C_{3-6} циклоалкила), -N(C_{1-3} алкила)$_2$, -NHC(O)O(C_{1-3} алкила), -NHC(O)(C_{1-4} гидроксиалкила); причем указанный C_{4-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный -C(O)NH(C_{3-6} циклоалкил) содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный C_{1-4} гидроксиалкил или -NHC(O)(C_{1-4} гидроксиалкил) содержит в качестве заместителей оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-

R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

причем указанный C_{1-3} алкокси, -(CH_2)$_{1-3}$O(C_{1-3} алкил), -N(C_{1-3} алкил)$_2$, -NHC(O)O(C_{1-3} алкил) содержит в качестве заместителей оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); причем указанный -C(O)NH(C_{1-4} алкил) содержит в качестве заместителей оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и при этом каждый указанный C_{3-9} алкил, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более -NHC(O)(C_{1-3} алкил); где по меньшей мере один -NHC(O)(C_{1-3} алкил) содержит в качестве заместителя один или более из оксо, галогена, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; причем указанный C_{4-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; и при этом указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

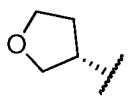
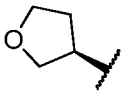
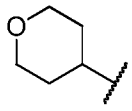
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный тремя или более заместителями, выбранными из -OH, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкил), -C(O)NH(C_{1-4} алкила), -C(O)NH(C_{3-6} циклоалкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, -NHC(O)(C_{1-3} алкила), -NHC(O)O(C_{1-3} алкила) или -NHC(O)(C_{1-4} гидроксиалкила); и при этом указанный C_{4-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

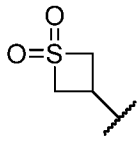
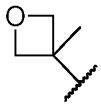
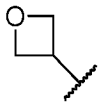
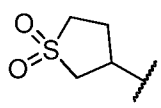
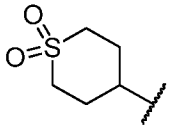
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой оксазолил, изоксазолил, тиадиазол, тиазол, оксадиазол, изотиазолил, тетразолил, тиофенил, фуранил, или 6-10-членный гетероарил; любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

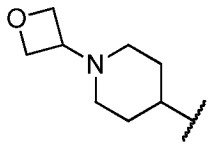
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  ,  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 4-7-членный сультам, 4-7-членный циклический карбамат, 4-7-членный циклический карбонат, или 4-7-членный циклический сульфид; любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  ,  ,  ,  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил содержит один или более заместителей, выбранных из оксо, галогена, -CN, C_{2-4} алкила, C_{5-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2(C_{4-9}$ алкил), $-S(O)_2(C_{3-10}$ циклоалкила), $-S(O)_2$(гетероциклила), $-S(O)_2$(арила), $-S(O)_2$(гетероарила), $-S(O)(NH)R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный C_{2-4} алкил необязательно содержит в качестве заместителя галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
при этом каждый указанный C_{3-9} алкил, C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-S(O)_2(C_{4-9}$ алкил),

-$S(O)_2(C_{3-10}$ циклоалкил), -$S(O)_2$(гетероциклил), -$S(O)_2$(арил) или -$S(O)_2$(гетероарил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более C_1 алкилом;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный C_1 алкил необязательно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^9)(R^9), - C(O)N(R^{12})(C_{4-9} алкил), - C(O)N(R^{12})(C_{3-10} циклоалкил), - C(O)N(R^{12})(гетероциклил), - C(O)N(R^{12})(арил), - C(O)N(R^{12})(гетероарил), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, - N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и при этом указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, - C(O)N(R^{12})(C_{3-10} циклоалкил), - C(O)N(R^{12})(гетероциклил), - C(O)N(R^{12})(арил), - C(O)N(R^{12})(гетероарил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил; любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более из $S(O)_2(C_{1-3}$ алкила); причем указанный $S(O)_2(C_{1-3}$ алкил) содержит в качестве заместителя оксо, галогена $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и при этом указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил; любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более C_{1-4} гидроксиалкилом; причем указанный C_{1-4} гидроксиалкил содержит в качестве заместителя оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и при этом указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

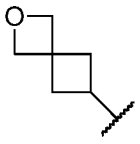
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил; любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более $-CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ алкилом); причем указанный $-CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ алкил) содержит в качестве заместителя оксо, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{6-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; причем указанный $-CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ алкил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и при этом указанный C_{6-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил; причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более $-CH_2C(O)NH(C_{4-6}$ алкилом); и при этом указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

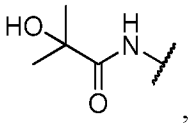
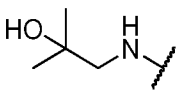
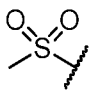
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2

представляет собой C_{6-10} арила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой 6-12-членный бициклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; причем если указанный 6-12-членный бициклический гетероциклил представляет собой 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, то указанный 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил содержит в качестве заместителей один или более Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или -H.

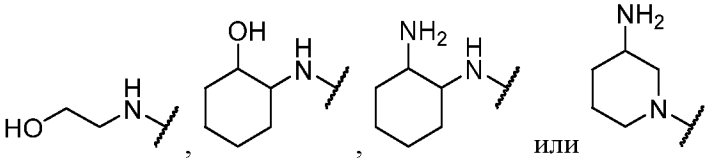
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^2 представляет собой  ,  ,  или –H.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 выбран из H, галогена, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$), $-SR^{12}$ и $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

В другом варианте реализации, его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 выбран из -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^9)(R^9), -NH(R^9), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -S(O)$_2$(R^{12}), -S-R^{12} или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

причем если указанный -N(H)(R^9) представляет собой NH(C_{1-3} алкил), -N(H)(R^9) представляет собой NH(C_{1-4} гидроксиалкил), или -O-R^{12} представляет собой -O(C_{1-3} алкил), то указанный NH(C_{1-3} алкил), NH(C_{1-4} гидроксиалкил) или -O(C_{1-3} алкил) дополнительно содержит в качестве заместителей один или более из оксо, галогена, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и

при этом указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой  , , или .

В другом варианте реализации, его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 выбран из -O(C_4 алкила) или -N(H)(C_4 алкила); причем указанный -O(C_4 алкил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; причем указанный -N(H)(C_4 алкил) необязательно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -

$N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{1-9} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя F и дополнительно содержит в качестве заместителей один или более из оксо, -Cl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{3-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и

припри этомчем указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой 

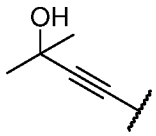
.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3

представляет собой C_3 алкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{4-9} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{2-9} алкинил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой 

.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{2-9} алкенил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; причем если указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой пиридинил, то указанный пиридинил дополнительно содержит

в качестве заместителей один или более Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;
причем если указанный C_{6-10} арил представляет собой цианофенил, то указанный цианофенил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более из оксо, галогена, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой 4-12-членный гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой 4-12-членный гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; причем если указанный 4-12-членного гетероциклил представляет собой гидроксипирролидинил, то указанный гидроксипирролидинил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более из оксо, галогена,

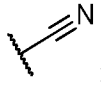
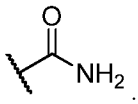
-CN, -NO_2, -N_3, C_{1-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой C_{7-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой H, галоген, -NO_2, -CN, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -S(O)$_2$$R^{12}$), -SR^{12} или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}).

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой  или  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^9)(R^9), -NH(R^9), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -S(O)$_2$(R^{12}), -S-R^{12} или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); причем если указанный -N(H)(R^9) представляет собой NH(C_{1-3} алкил), -N(H)(R^9) представляет собой NH(C_{1-4} гидроксиалкил), или -O-R^{12} представляет собой -O(C_{1-3} алкил), то указанный NH(C_{1-3} алкил), NH(C_{1-4} гидроксиалкил), или -O(C_{1-3} алкил) дополнительно содержит в качестве заместителей один или более из оксо, галогена, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$R^{12} или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и причем указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 выбран из -O(C_4 алкила) или -N(H)(C_4 алкила); причем указанный -O(C_4 алкил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный -N(H)(C_4 алкил) необязательно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(V), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-

$N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{1-9} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя F и дополнительно содержащий в качестве заместителя один или более из оксо, -Cl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{3-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и при этом указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

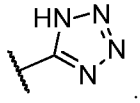
В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_3 алкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{4-9} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{2-9} алкинил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{2-9} алкенил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой  .

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; причем если указанный 5-10-членного гетероарил представляет собой пиридинил, то указанный пиридинил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;

причем если указанный C_{6-10} арил представляет собой цианофенил, то указанный цианофенил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более из оксо, галогена, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой 4-12-членного гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой 4-12-членный гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; причем если указанный 4-12-членного гетероциклил представляет собой гидроксипирролидинил, то указанный гидроксипирролидинил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более из оксо, галогена, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой C_{7-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо выбран из H, галогена, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^9)(R^9)$, $NH(R^9)$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$ или $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо выбран из $-NO_2$, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^9)(R^9)$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$ или $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, по меньшей

мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя F и содержащий в качестве заместителей один или более из оксо, -Cl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{3-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой C_3 алкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой C_{4-5} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой циклопропил, оксетанил или азетидинила, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой циклопропил,

оксетанил или азетидинил; причем указанный циклопропил содержит в качестве заместителей один или более Z^1; причем указанный оксетанил или азетидинил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, не более, чем два из R^3, R^4, R^5, R^6 или R^7 представляют собой H.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^3 представляет собой H или F.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^4 представляет собой H, F, -CN или Cl.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^5 представляет собой H или F.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^6 представляет собой H или F.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, R^7 представляет собой H или F.

В другом варианте реализации, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомере, смеси стереоизомеров или дейтерированном аналоге, Z^1 выбран из H, галогена, -CN, $C_{1\text{-}9}$ алкила, $C_{3\text{-}15}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-

R^{12}, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, совместно с фармацевтически приемлемым носителем и, необязательно, разбавителем.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с воспалением, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или содержащей его фармацевтической композиции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

В следующем ниже описании изложены примеры способов, параметров и тому подобного. Однако следует понимать, что это описание не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, а наоборот приводится в качестве описания примеров вариантов его осуществления.

Знак тире («-»), который находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-C(O)NH_2$ присоединяется через атом углерода. Знак тире в начале или конце химической группы ставится для удобства; химические группы могут быть изображены с одной или несколькими знаками тира или без них, без потери своего обычного значения. Волнистая линия, проведенная через линию в структуре, указывает точку присоединения группы. Если это не требуется для химических или структурных целей, направленность, в которой написана или названа химическая группа, не указывается и не подразумевается.

Префикс «C_{u-v}» указывает на то, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, «C_{1-6} алкил» означает, что указанная алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

Ссылка на «примерно»(приблизительно) в отношении значения или параметра в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые имеют это значение или параметр как таковой. В некоторых вариантах реализации термин «примерно» включает в себя указанное значение ± 10%. В других вариантах реализации термин «примерно» включает в себя указанную сумму ± 5%. В некоторых определенных вариантах реализации термин «примерно» включает в себя указанную сумму ± 1%. Также термин «примерно X» включает в себя значение «X». Кроме того, формы единственного числа включают в себя множественное число ссылок, если контекст явно не предписывает иное. Так, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или несколько анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

«Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В настоящем тексте алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C_{1-20} алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е. C_{1-8} алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C_{1-6} алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е. C_{1-4} алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда остаток алкила, имеющий определенное количество атомов углерода, обозначен химическим названием или идентифицирован посредством молекулярной формулы, в него включаются все структурные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, “бутил” включает н-бутил (т.е., $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е., $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е., $-CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т.е., $-C(CH_3)_3$); и “пропил” включает н-пропил (т.е., $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е., $-CH(CH_3)_2$).

«Алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C_{2-20} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C_{2-8} алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C_{2-6} алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C_{2-4} алкенил).

Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

«Алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C_{2-20} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C_{2-8} алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C_{2-6} алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C_{2-4} алкинил). Термин «алкинил» также включает те группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь.

«Алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

«Галогеналкокси» относится к группе алкокси, определенной выше, где один или несколько атомов водорода заменены галогеном.

«Алкилтио» относится к группе «алкил-S-».

«Амино» относится к группе NR_yR_y, где каждый R_y независимо выбран из групп, состоящих из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероциклила, циклоалкила или гетероарила, каждый из которых необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

«Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическое) или несколько колец (например, бициклическое или трициклическое), включая конденсированные системы. В этом тексте арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т.е., C_{6-20} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C_{6-12} арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т .е., C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Арил, однако, никоим образом не включает или не пересекается с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или несколько арильных групп конденсированы с гетероарилом, то получающаяся кольцевая система является гетероарилом. Если одна или несколько арильных групп конденсированы с гетероциклилом, то получающаяся кольцевая система является гетероарилом.

“Циано” относится к группе -CN.

“Кето” или “оксо” относится к группе =O.

«Карбамоил» относится как к группе «O-карбамоил», которая относится к группе $-OC(O)NR_yR_z$, так и к группе «N-карбамоил», которая относится к группе $-NR_yC(O)OR_z$, где R_y и R_z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, галогеналкила или гетероарила; каждый из которых может быть необязательно замещен.

“Карбоксил” относится к -C(O)OH.

«Сложный эфир» относится как к -OC(O)R, так и к -C(O)OR, где R представляет собой заместитель, каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе.

«Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т.е. циклическая группа имеет по меньшей мере одну двойную связь). В настоящем тексте циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-8} циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т.е. C_{3-6} циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

«Галоген» или «гало» включает фтор, хлор, бром и йод. «Галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определенной выше, где один или несколько атомов водорода замещены галогеном. Например, если в остатке есть замещение более чем одним галогеном, на него можно ссылаться с помощью префикса, соответствующего количеству присоединенных остатков галогена. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») гало группами, которые могут быть, но не обязательно, одним и тем же галогеном. Примеры галогеналкилов включают дифторметил ($-CHF_2$) и трифторметил ($-CF_3$).

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов углерода (и любые связанные с ними атомы водорода) каждый независимо замещен одинаковой или различной гетероатомной группой. Термин «гетероалкил» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, имеющую углерод и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Гетероатомные группы включают -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ и т.п., но не ограничиваются ими, где R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых может быть необязательно замещен. Примеры гетероалкильных групп включают $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$ и $-CH_2NRCH_3$, где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещен. В данном тексте гетероалкил включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

«Гетероарил» относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или несколькими гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В данном тексте гетероарил включает от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т.е., C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-12} гетероарил) или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т .е., C_{3-8} гетероарил); и от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,5-a]пиридинил, где гетероарил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы, но не ограничиваются ими. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или несколько конденсированных колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (т.е. через любое одно

из конденсированных колец). Гетероарил не включает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

«Гетероциклил» относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе, где один или несколько кольцевых гетероатомов независимо выбраны из азота, кислорода и серы. Термин «гетероциклил» включает в себя гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), бициклические гетероциклильные группы, мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спиро-гетероциклильные группы. Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, в которых несколько колец могут быть слиты, соединены мостиком или спиро. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от присоединения (т.е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин гетероциклил предназначен для охвата любого неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, причем это кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к оставшейся части молекулы. В данном тексте гетероциклил имеет от 2 до 20 атомов в кольце (т.е. 4-20-членный гетероциклил), от 4 до 12 атомов в кольце (т.е. 4-12-членный гетероциклил), от 4 до 10 атомов в кольце (т. е., 4-10-членный гетероциклил), от 4 до 8 атомов в кольце (т.е. 4-8-членный гетероциклил) или от 4 до 6 атомов углерода в кольце (т.е. 4-6-членный гетероциклил), имеющий от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, серы или кислорода. Гетероциклил может содержать одну или несколько оксо- или тиоксогрупп. Примеры гетероциклильных групп включают в себя: пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил, азетидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 4-7-членный сультам, 4-7-членный циклический карбамат, 4-7-членный циклический карбонат, 4-7-членный членный циклический сульфид и морфолинил. В данном тексте термин «мостиковый гетероциклил» относится к четырех-десятичленному циклическому фрагменту, связанному у двух несмежных атомов гетероциклила с одним или несколькими (например, 1 или 2) четырех-десятичленным циклическим фрагментом, имеющим по меньшей мере один

гетероатом, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. В данном тексте мостиковый гетероциклил включает бициклические и трициклические кольцевые системы. Также используемый здесь термин «спиро-гетероциклил» относится к кольцевой системе, в которой трех- или десятичленный гетероциклил имеет одно или несколько дополнительных колец, причем одно или несколько дополнительных колец представляют собой трех-десятичленный циклоалкил или трех-десятичленный гетероциклил, где один атом одного или нескольких дополнительных колец также является атомом трех-десятичленного гетероциклила. Примеры спиро-гетероциклильных колец включают бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклильных колец включают 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолинил, 4 5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, где гетероциклил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы, но не ограничиваются ими. В данном тексте бициклическая гетероциклильная группа представляет собой гетероциклильную группу, присоединенную в двух точках к другой циклической группе, где другая циклическая группа сама может быть гетероциклической группой или карбоциклической группой.

В данном тексте термин «гетероциклил, содержащий азот или серу» означает гетероциклильный фрагмент, который содержит по меньшей мере один атом азота или по меньшей мере один атом серы, или как атом азота, так и атом серы в структуре кольца. Следует понимать, что другие гетероатомы, включая кислород, могут присутствовать в дополнение к азоту, сере или их комбинациям. Примеры азот- или серосодержащих гетероциклилов включают морфолинил, тиоморфолинил, тиазолил, изотиазолил, оксазолидинон-1,2-дитиолил, пиперидинил, пиперазинил и т.п.

«Гидрокси» или «гидроксил» относится к группе OH. «Гидроксиалкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определенной выше, где один или несколько атомов водорода заменены гидроксилом.

“Нитро” относится к группе $–NO_2$.

“Сульфонил” относится к группе -$S(O)_2R$, где R представляет собой заместитель или определенную группу.

“Алкилсульфонил” относится к группе -$S(O)_2R$, где R представляет собой заместитель или определенную группу.

“Алкилсульфинил” относится к группе -S(O)R, где R представляет собой заместитель или определенную группу.

“Тиоцианат” представляет собой –SCN.

“Тиол” относится к группе -SR, где R представляет собой заместитель или определенную группу.

“Тиоксо” или “тион” относится к группе (=S) или (S).

Могут быть использованы некоторые обычно используемые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная группа «алкил», двухвалентная группа «арил» и т.д., также может упоминаться как группа «алкилен» или группа «алкиленил», группа «арилен» или группа «ариленил», соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, когда комбинации групп упоминаются в данном документе как один фрагмент, например, арилалкил, последняя упомянутая группа содержит атом, с помощью которого указанный фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может возникнуть, и что настоящее описание включает в себя случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых это не так. Кроме того, термин «необязательно замещенный» относится к любому одному или нескольким атомам водорода в указанном атоме или группе, который может быть замещен или не замещен группой, отличной от водорода. «Необязательно замещенный» может быть от нуля до максимального числа возможных замен, и каждый случай является независимым. Когда используется термин «замещенный», то такое замещение требуется проводить у замещаемого атома водорода указанного заместителя.

Необязательная замена может быть такой же или отличной от (обязательной) замены.

Когда фрагмент является «необязательно замещенным» и делается ссылка на общий термин, такой как любой «алкил», «алкенил», «алкинил», «галогеналкил», «циклоалкил», «арил» или «гетероарил», тогда общий термин может относиться к любому предшествующему конкретно указанному термину, такому как (C_{1-3} алкил), (C_{4-6} алкил), -O(C_{1-4} алкил), (C_{3-10} циклоалкил), -O(C_{3-10} циклоалкил) и тому подобное. Например, «любой арил» включает как «арил», так и «-О (арил)», а также примеры арила, такие как фенил или нафтил и т подобные им. Также термин «любой гетероциклил» включает как термины «гетероциклил» и «-О(гетероциклил)», так и примеры гетероциклилов, таких как оксетанил, тетрагидропиранил, морфолино, пиперидинил и подобные им. Таким же образом термин «любой гетероарил» включает в себя термины «гетероарил» и «-О(гетероарил)», а также конкретные гетероарилы, такие как пиридин и тому подобное.

Некоторые соединения существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидной кислоты. Независимо от того, какой таутомер показан, и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалист в данной области понимает, что указанные соединения включают таутомеры как амида, так и имидной кислоты. Таким образом, амидсодержащие соединения включают их таутомеры с имидной кислотой. Аналогично, соединения, содержащие имидную кислоту, включают их амидные таутомеры.

Любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, предназначена для представления как немеченых форм, так и изотопно меченных форм соединений. Изотопно меченные соединения имеют структуры, изображенные приведенными здесь формулами, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^{2}H (дейтерий, D), ^{3}H (тритий), ^{11}C,

^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl и ^{125}I, но не ограничиваются ими. К различным изотопно меченным соединениям согласно настоящему изобретению относятся, например, те соединения, которые содержат радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H, ^{13}C и ^{14}C. Такие изотопно меченные соединения могут быть полезны в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в ткани, или при лечении пациентов радиоактивными препаратами.

Настоящее описание также включает «дейтерированные аналоги» соединений Формулы I, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены дейтерием, в котором n - число атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, полезны для увеличения периода полураспада любого соединения Формулы I при введении млекопитающему, в особенности человеку. См., например, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524-527 (1984). Такие соединения синтезируют с помощью средств, хорошо известных в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или несколько атомов водорода заменены дейтерием.

Меченные дейтерием или замещенные терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (метаболизм и фармакокинетика лекарственного средства), связанные с распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, сниженными требованиями к дозировке и/или улучшением терапевтического индекса. Соединение, меченное ^{18}F, может быть полезным для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно меченые соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства обычно можно получить, выполняя процедуры, раскрытые в схемах или в примерах и препаратах, описанных ниже, заменяя легко доступный

меченый изотопом реагент на не меченый изотопом реагент. Следует понимать, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении Формулы I.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью изотопного фактора обогащения. В соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, предназначен для представления любого стабильного изотопа этого атома. Если не указано иное, когда какое-либо положение конкретно обозначено как «H» или «водород», подразумевается, что указанное положение содержит водород с его изотопным составом, соответствующим природному распространению. Соответственно, в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), предназначен для обозначения дейтерия.

Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли благодаря наличию амино- и/или карбоксильных групп или групп, подобных им.

Предусмотрены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в настоящем изобретении. «Фармацевтически приемлемый» или «физиологически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые могут применяться в приготовлении фармацевтической композиции, которая подходит для применения в ветеринарии или фармацевтике для человека.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» определенного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. «Фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органической кислотой. Кроме того, если описанные в настоящем изобретении соединения получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислой соли. И

наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные методологии синтеза, которые могут быть использованы для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соляную кислоту, бромоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуол-сульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены с использованием неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные с использованием органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е. NH_2(алкил)), диалкиламины (т.е. HN(алкил)$_2$) триалкиламины (т.е. N(алкил)$_3$), замещенные алкиламины (т.е. NH_2(замещенный алкил)), дизамещенные алкиламины (т.е. HN(замещенный алкил)$_2$), тризамещенные алкиламины (т.е. N(замещенный алкил)$_3$), алкениламины (т.е. NH_2(алкенил)), диалкениламины (т.е. HN(алкенил)$_2$) триалкениламины (т.е. N(алкенил)$_3$), замещенные алкениламины (т.е. NH_2(замещенный алкенил)), дизамещенные алкениламины (т.е. HN(замещенный алкенил)$_2$), тризамещенные алкениламины (т.е. N(замещенный алкенил)$_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е. NH_2 (циклоалкил), HN(циклоалкил)$_2$, N(циклоалкил)$_3$), моно-, ди- или триариламины (т.е. NH_2(арил), NH(арил)$_2$, N(арил)$_3$) или смешанные амины и т.д., но не ограничиваются ими. Конкретные примеры подходящих

аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три (н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т.п.

Термин «замещенный» означает, что любой один или несколько атомов водорода из обозначенных атомов или в группе заменен одним или несколькими заместителями, отличными от водорода, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома не превышена. Один или несколько заместителей включают алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, амино, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный эфир карбоксила, циано, гуанидино, галогена, галогеналкил, галогеналкокси, гетероалкил, гетероарил, гетероциклил, гидрокси, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тиоин или их комбинации, но не ограничиваются ими. Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, добавляемыми до бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой и т.д.) не включены в настоящие изобретение. Если не указано иное, максимальное количество серийных замен в соединениях, описанных в настоящем документе, составляет три. Например, серийные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничиваются ((замещенный арил) замещенный арил) замещенным арилом. Аналогичным образом, приведенные выше определения не включают недопустимые схемы замещения (например, метил, замещенный 5 фторами или гетероарильные группы, имеющие два соседних атома кислорода в кольце). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области. При использовании для модификации химической группы термин «замещенный» может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Если не указано иное, если группа описана как необязательно замещенная, любые заместители группы сами являются незамещенными. Например, термин «замещенный алкил» относится к алкильной группе, имеющей один или несколько заместителей, включая гидроксил, галоген, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил. В других вариантах реализации один или несколько заместителей

могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксилом, алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых замещен. В других вариантах реализации заместители могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, алкокси, гидроксилом, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых является незамещенным. Специалист в данной области понимает, что заместители и другие группы соединений общей формулы в данном описании должны быть выбраны для того, чтобы обеспечить соединение, которое является достаточно стабильным, чтобы обеспечить фармацевтически полезное соединение, которое может быть приготовлено в приемлемо стабильной фармацевтической композиции. Соединения, которые имеют такую стабильность, рассматриваются как подпадающие под объем настоящего изобретения. Специалисту в данной области должно быть понятно, что любая комбинация определений и заместителей, описанных выше, не должна приводить к видам или соединениям, которые не могут быть воплощены.

В настоящем тексте под «фармацевтически приемлемым носителем» или «фармацевтически приемлемым наполнителем» подразумеваются любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и вещества, замедляющие всасывание, и т.п. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какой-либо обычный носитель или агент несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в указанные композиции.

В настоящем тексте под «фармацевтически приемлемым носителем» или «фармацевтически приемлемым наполнителем» подразумеваются любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и вещества, замедляющие всасывание, и т.п. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какой-

либо обычный носитель или агент несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в указанные композиции.

«Сольват» образуется при взаимодействии растворителя и какого-либо соединения. Сольваты солей соединений, описанных в настоящем тексте, также включены в объем настоящего изобретения. Гидраты соединений, описанных здесь, также включены в объем настоящего изобретения.

Комбинации

У пациентов, которых лечат путем введения ингибиторов IRAK4 согласно настоящему изобретению, часто присутствуют заболевания или состояния, при которых полезно лечение другими терапевтическими средствами. Эти заболевания или состояния могут иметь воспалительный характер, или могут быть связаны с раком, метаболическими нарушениями, заболеваниями ЖКТ и т.д. соответственно, один из аспектов настоящего изобретения представляет собой способ лечения заболевания или состояния, связанного с воспалением, или метаболического нарушения, заболевания ЖКТ, или рака, и т.п. включающему введение соединения согласно настоящему изобретению в комбинации с одним или более соединениями для лечения таких заболеваний, субъекту, в частности, субъекту-человеку, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению включают в состав с одним или большим числом других активных ингредиентов. В некоторых вариантах реализации другой активный ингредиент вводят приблизительно в то же время, в отдельной лекарственной форме. В некоторых вариантах реализации этот другой активный ингредиент вводят последовательно, и его можно вводить в различные моменты времени относительно соединения согласно настоящему изобретению.

Комбинации для воспалительных заболеваний и состояний

Например, соединение согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или более из следующего: 5-ингибиторы липооксигеназы, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, агонисты рецепторов АКТГ, антагонисты рецептора активина, ингибиторы ацетилтрансферазы, лиганды адренокортикотрофного гормона, ингибиторы гена AKT1, модуляторы щелочной фосфатазы,стимуляторы щелочной фосфатазы, агонисты андрогенных рецепторов, антагонисты аполипопротеина С3, стимуляторы бактерицидного белка проницаемости, антагонисты бета-адренорецепторов, ингибиторы бета-глюкуронидазы, ингибиторы В-лимфоцитарного антигена CD20, модуляторы брадикининовых рецепторов, ингибиторы киназы BTK, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы кальциевых каналов, модуляторы каннабиноидного рецептора CB1, модуляторы каннабиноидного рецептора CB2, антагонисты каннабиноидного рецептора, модуляторы каннабиноидного рецептора, ингибиторы катепсина S, стимуляторы белка CCN, антагонисты хемокина CCR3, антагонисты хемокина CCR5, антагонисты хемокина CCR9, модуляторы CD3, ингибиторы лиганда CD40, антагонисты рецептора лиганда CD40, антагонисты CD49b, антагонисты CD49d, агонисты CD89, ингибиторы молекулы клеточной адгезии, ингибиторы лиганда хемокина CXC, ингибиторы гена CHST15, модуляторы коллагена, агонисты CSF-1, антагонисты CSF-1, ингибиторы лиганда хемокина CXC10, агонисты хемокина CXCR2, ингибиторы фосфодиэстеразы циклического ГМФ, ингибиторы циклооксигеназы 2, ингибиторы циклооксигеназы, стимуляторы циклооксигеназы, ингибиторы цитохрома P450 3A4, стимуляторы цитотоксического белка-4 Т-лимфоцитов, ингибиторы дегидрокерамид-дельта-десатуразы, ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы, ингибиторы ДНК-полимеразы, модуляторы рецептора тирозинкиназы семейства рецептора эпидермального фактора роста, ингибиторы эозинофилпероксидазы, ингибиторы лиганда эотаксина, агонисты простаноиднового рецептора EP4, агонисты эпидермального фактора роста, лиганды эпидермального фактора роста, агонисты эстрогенового рецептора бета, агонисты фактора XIII, лиганды FGF (фактор роста фибробластов)-10, агонисты рецептора FGF2, ингибиторы лиганда фракталкина, антагонисты рецептора 2 свободных жирных кислот, ингибиторы транскрипционного фактора GATA 3, агонисты глюкагон-подобного пептида 2, агонисты глюкокортикоидов, агонисты рецептора GM-CSF (колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов), антагонисты

рецептора 84, сопряженного с белком G , агонисты рецептора гуанилатциклазы, антагонисты H2-гистаминового рецептора, ингибиторы гистонацетилтрансферазы, ингибиторы гистондеацетилазы, модуляторы лейкоцитарного антигена человека (HLA) класса II, ингибиторы гидролазы, ингибиторы гена ICAM1, ингибиторы ICAM-1, ингибиторы гена ИЛ1, агонисты ИЛ-10, стимуляторы гена ИЛ-10, агонисты ИЛ-11, антагонисты ИЛ-12, ингибиторы гена ИЛ12, антагонисты ИЛ-13, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-2, ингибиторы субъединицы альфа рецептора ИЛ-2, антагонисты ИЛ-21, антагонисты ИЛ-23, антагонисты ИЛ-6, ингибиторы гена ИЛ6, модуляторы рецептора ИЛ-6, антагонисты ИЛ-7, антагонисты ИЛ-8, агонисты иммуноглобулина G1, модуляторы иммуноглобулина G2, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы, сенсибилизатор инсулина, антагонисты интегрина альфа-4/бета-1, антагонисты интегрина альфа-4/бета-7, антагонисты интегрина альфа-E, антагонисты интегрина, антагонисты интегрина бета-7, лиганды интерферона бета, ингибиторы лиганда интерлейкина 17E, ингибиторы лиганда интерлейкина, антагонисты рецептора интерлейкина 17A, антагонисты рецептора 17B, лиганды интерлейкина-1 бета, модуляторы лиганда интерлейкина-1 бета, ингибиторы лиганда интерлейкина-6, ингибиторы тирозинкиназы JAK, ингибиторы тирозинкиназы Jak1, ингибиторы гена JAK2, ингибиторы тирозинкиназы Jak3, ингибиторы терминальной киназы Jun N, модуляторы LanC-подобного белка 2, антагонисты рецептора лейкотриена BLT, ингибиторы липооксигеназы, антагонисты L-селектина, ингибиторы MAdCAM, ингибиторы матриксной металлопротеиназы, модуляторы матриксной металлопротеиназы, агонисты меланокортина, ингибиторы мембранной содержащей медь аминоксидазы, ингибиторы металлопротеазы-2, ингибиторы металлопротеазы-9, чсссссссссссссингибиторы лиганда альфа MIP 3, стимуляторы митохондриального 10 кДа белка теплового шока, ингибиторы антигена CD14 дифференцировки моноцитов, ингибиторы mTOR, стимуляторы муцина, стимуляторы НАД-зависимой деацетилазы сиртуина-1, агонисты рецептора C натрийуретического пептида, лиганды нейрегулина-4, агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора, модуляторы субъединицы альфа 4 никотинового рецептора ACh, модуляторы субъединицы альфа 7 никотинового рецептора ACh, модуляторы субъединицы бета 2 никотинового рецептора ACh, антагонисты рецептора NK1, антагонисты активирующего рецептора NK - NKG2 D, ингибиторы ядерного фактора каппа B, агонисты рецептора опиоидного фактора роста, антагонисты

опиоидного рецептора, антагонисты опиоидного рецептора дельта, ингибиторы оксидоредуктазы, агонисты пуринергического рецептора P2X7, ингибиторы киназы p38 MAP, ингибиторы PARP (полимеразы поли-АДФ-рибозы), ингибиторы PDE 4, агонисты рецептора PDGF (тромбоцитарного фактора роста), модуляторы пептида, стимулирующего фагоцитоз, ингибиторы фосфо-MurNAc-пентапептидтрансферазы, ингибиторы фосфолипазы A2, антагонисты рецептора тромбоцит-активирующего фактора, ингибиторы калиевого канала, агонисты PPAR альфа, агонисты PPAR (рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами) дельта, агонисты PPAR гамма, стимуляторы белка CYR61, ингибиторы белка fimH, ингибиторы протеинкиназы C альфа, ингибиторы протеинкиназы C бета, ингибиторы протеинкиназы C дельта, ингибиторы протеинкиназы C эпсилон, ингибиторы протеинкиназы C эта, ингибиторы протеинкиназы C тета, ингибиторы протеинкиназы G, ингибиторы протеинкиназы, ингибиторы лиганда 1 гликопептида P-селектина , ингибиторы белка PurH биосинтеза пуринов, агонисты рецептора альфа ретиноевой кислоты, агонисты рецептора бета ретиноевой кислоты, агонисты ретиноидного рецептора, ингибиторы РНК-полимеразы, ингибиторы SMAD-7, ингибиторы натриевого канала, агонисты соматостатинового рецептора, стимуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы, модуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы, ингибиторы сфингозинкиназы 1, ингибиторы сфингозинкиназы 2, агонисты сфингозин-1 фосфатного рецептора-1, антагонисты сфингозин-1 фосфатного рецептора-1, модуляторы сфингозин-1 фосфатного рецептора-1, модуляторы сфингозин-1 фосфатного рецептора-5, ингибиторы гена STAT3, ингибиторы STAT-3, ингибиторы STAT-4, ингибиторы антигена-1 стволовой клетки, модуляторы супероксиддисмутазы, стимуляторы супероксиддисмутазы, ингибиторы киназы SYK, ингибиторы поверхностного гликопротеина CD28 Т-клеток, ингибиторы лиганда TGF (трансформирующего фактора роста) бета 1, агонисты тимулина, антагонисты TLR-2, антагонисты TLR-4, агонисты TLR-9, ингибиторы лиганда ФНО альфа, модуляторы лиганда ФНО альфа, антагонисты ФНО, ингибиторы киназы TPL2, модуляторы фактора «трилистника», ингибиторы триптазы, ингибиторы триптофан-5-гидроксилазы, модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14, ингибиторы киназы TYK2, антагонисты рецептора ФНО типа I, модуляторы рецептора ФНО типа II, модуляторы рецептора неустановленного фактора роста, агонисты ванилоидного рецептора VR1, агонисты рецептора

витамина D3, ингибиторы зонулина, абатацепт; ацеманнан; адалимумаб; DCCT-10; апремиласт; AST-120; балсалазид; балсалазид натрий ; басиликсимаб; беклометазон дипропионат; будесонид; D-9421; будесонид MMX; катридекаког; цертолизумаб пэгол; Clostridium butyricum; этанерцепт; финголимод; глатирамера ацетат; голимумаб; инфликсимаб; биоаналог инфликсимаба; модифицированное биологически активное средство на основе; интерферон бета-1a, биоген; леналидомид; месалазин; GED-0001; AJG-501; метэнкефалин ацетат с тридекактида ацетатом, микофенолат мофетил; налтрексон; натализумаб; нитазоксанид; олсалазин; опрелвекин; пропионил-L-карнитин; рекомбинантный интерферон бета-1a, Serono (Сероно); реместемсел-L; рифаксимин; ритуксимаб; ропивакаин; росиглитазон; сарграмостим; секукинумаб; SPD-480; такролимус; тамибаротен; тедуглутид; талидомид; тоцилизумаб; RO-4877533; тофацитиниб; CP-690550; яйца власоглава (Trichuris suis); ASP-1002; устекинумаб; валганциловир; ведолизумаб; зилеутон; визуализирующий анти-CD3 агент (фрагмент антитела, рак/аутоиммунное заболевание), антитело ImaginAb; AVX-470; циклоспорин; MAT к лигандам CXCR1/2MAT (иммунология), Eli Lilly (Эли Лилли); FFP-102; GSK-3050002; INN-108; IR-777; SGM-1019; пегилодекакин; PF-06480605; PF-06651600; SER-287; Syn-1002; Thetanix (тетаникс); терапевтическое средство на основе толерогенных дендритных клеток (инъекционное, при болезни крона), Клиническая больница Барселоны/Клиника Fundacio; TOP-1288; VBY-036; VBY-129; 946414-98-8; BMS-936557; 99mTc-аннексин V-128; ABC-294640; абрилумаб; Alequel (алекель); AMG-139; амиселимод; APD-334; ASP-3291; беклометазон дипропионат; бертилимумаб; циклоспорин; клазакизумаб; DLX-105; долканатид; E-6011; ETX-201; FFP-104; фиглотиниб; форалумаб; GED-0507-34-Levo; гивиностат; GLPG-0974; GLPG-1205; иберогаст N (язвенный колит), Bayer (Байер); BAY98-7410; INV-103; JNJ-40346527; K(D)PT; KAG-308; KHK-4083; KRP-203; ларазотид ацетат; CB-01-05-MMX; LY-3074828; месаламин с N-ацетилцистеином; midismase (мидимаза); обновленная биологически активная версия молграмостима с фосфомицином с карбапенемом (интраинтестинальна, Болезнь Крона), Reponex (репонекс); терапевтическое средство на основе клеток-предшественников взрослых (ишемия/церебральный паралич), Athersys (Атерсис)/ Healios (Гелиос); NN-8828; олокизумаб; OvaSave (овасейв); P-28-GST; PDA-002; PF-4236921; PF-547659; преднизолон; PUR-0110; QBECO; RBX-2660; перепрофилированный налтрексон (низкая доза, заболевание печени, болезнь

Крона), TaiwanJ (ТайванДжи); JKB-122; SB-012; сотрастаурин; STNM-01; TAK-114; тетомиласт; Debio-0512 (Дебио); TRK-170; TRX-318; vatelizumab (вателизумаб); VB-201; ZP-1848; zucapsaicin (зукаспаицин); ABT-494; аликафорсен; Ampion (ампион); BI-655066; бриакинумаб; каннабидиол; каротегаст метил; кобитолимод; дексаметазона натрия фосфат; элафибранор; этролизумаб; GS-5745; HMPL-004; LP-02; месалазин; метронидазол монгерсен; окрелизумаб; озанимод; гефитиниб; RHB-104; рифаксимин; тилдракизумаб; тралокинумаб; бродалумаб; лахинимод; плеканатид; телористат этипрат; биоаналог инфликсимаба, Samsung Bioepis (Самсунг Биоэпис); AZD-058; и рифабутин с кларитромицином, и дополнительно с клофазимином.

Также классы соединений и веществ из приведенного ниже неисчерпывающего списка можно применять в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению: 5-ингибиторы липооксигеназы, такие как зилеутон, эталоцибm (эталоцимб) FPL-64170, E-3040 и BU-4601A; ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как BL-7040; агонисты рецепторов АКТГ, такие как метэнкефалин ацетат с тридекактида ацетатом и FAR-404; антагонисты рецептора активина такие как фоллистатин; ингибиторы ацетилтрансферазы такие как AZD-0585; лиганды адренокортикотрофного гормона, такие как метэнкефалина ацетат с тридекактида ацетатом и FAR-404; ингибиторы гена AKT1, такие как видофлудимус; модуляторы щелочной фосфатазы такие как рекомбинантная человеческая щелочная фосфатаза (для орального применения, язвенный колит), AM-Pharma; стимуляторы щелочной фосфатазы такие как бычья щелочная фосфатаза; агонисты андрогеновых рецепторов, такие как PB-005; антагонисты аполипопротеина C3, такие как AZD-0585; стимуляторы бактерицидного белка проницаемости, такие как опебакан; антагонисты бета-адренорецепторов, такие как NM-001; ингибиторы бета-глюкуронидазы, такие как KD-018; ингибиторы B-лимфоцитарного антигена CD20, такие как окрелизумаб, ритуксимаб; модуляторы брадикининовых рецепторов, такие как гивиностат; ингибиторы кальциневрина, такие как такролимус, циклоспорин; ингибиторы кальциевых каналов, такие как клотримазол; модуляторы каннабиноидного рецептора CB1, такие как GWP42003-P, каннабидиол; модуляторы каннабиноидного рецептора CB2, такие как GWP42003-P, каннабидиол; антагонисты каннабиноидного рецептора, такие как финголимод; модуляторы каннабиноидного рецептора, такие как GWP42003-P,

каннабидиол; ингибиторы катепсина S, такие как VBY-129, VBY-036; стимуляторы белка CCN, такие как CSA-13; антагонисты хемокина CCR3, такие как бертилимумаб; антагонисты хемокина CCR5, такие как HGS-1025; антагонисты хемокина CCR9, такие как MLN-3126, vercirnon (верцирнон), CCX-025; модуляторы CD3, такие как висилизумаб; ингибиторы лиганда CD40, такие как FFP-104; антагонисты рецептора лиганда CD40, такие как FFP-104, FFP-102, торализумаб; антагонисты CD49b, такие как vatelizumab (вателизумаб); антагонисты CD49d, такие как ELND-004; агонисты CD89, такие как HF-1020; ингибиторы молекулы клеточной адгезии, такие как натализумаб, аликафорсен (для внутривенного применения), ASP-2002, ISIS-2302; ингибиторы лиганда хемокина CXC, такие как MAT к лигандам CXCR1/2 MAT (иммунология), Eli Lilly (Эли Лилли); ингибиторы гена CHST15, такие как STNM-01; модуляторы коллагена, такие как терапия с применением стволовых клеток жировой ткани (Celution System), Cytori, DCCT-10; агонисты CSF-1, такие как сарграмостим, обновленная биологически активная версия молграмостима с фосфомицином с карбапенемом (для кишечного применения, болезнь Крона), Reponex (репонекс); антагонисты CSF-1, такие как JNJ-40346527; ингибиторы лиганда хемокина CXC10, такие как 946414-98-8, BMS-936557; агонисты хемокина CXCR2, такие как элубриксин; ингибиторы фосфодиэстеразы циклического ГМФ, такие как CEL-031; ингибиторы циклооксигеназы 2, такие как P-54; ингибиторы циклооксигеназы, такие как месалазин, 4-аминосалицилат натрия, AJG-501, AGI-022; стимуляторы циклооксигеназы, такие как никотин полакрилекс; ингибиторы цитохрома P450 3A4, такие как KD-018; стимуляторы цитотоксического белка-4 Т-лимфоцитов, такие как абатацепт; ингибиторы дегидрокерамид-дельта-десатуразы, такие как ABC-294640; ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы, такие как видофлудимус; ингибиторы ДНК-полимеразы, такие как валганциловир; модуляторы рецептора тирозинкиназы семейства рецептора эпидермального фактора роста, такие как нейрегулин 4 (болезнь Крона/язвенный колит/некротизирующий энтероколит), Avexegen Therapeutics (Авексиген Терапеутикс)/Детская больница Лос-Анджелеса; ингибиторы эозинофилпероксидазы, такие как AWEPOPD-01, AWEPO-003; ингибиторы лиганда эотаксина, такие как бертилимумаб; агонисты простаноиднового рецептора EP4, такие как KAG-308; агонисты эпидермального фактора роста, такие как гепарин-ЭФР-подобный фактор, Scios Nova (Сциос Нова); лиганды

эпидермального фактора роста, такие как Hebervis (Хебервис); агонисты эсторгенового рецептора бета, такие как принаберел; агонисты фастора XIII, такие как катридекаког; лиганды FGF-10, такие как репифермин; агонисты рецептора FGF2, такие как F2A; ингибиторы лиганда фракталкина, такие как E-6011; антагонисты рецептора 2 свободных жирных кислот, такие как GLPG-0974; ингибиторы транскрипционного фактора GATA 3, такие как SB-012; агонисты глюкагон-подобного пептида 2, такие как тедуглутид, ZP-1848, NB-1002; агонисты глюкокортикоидов, такие как будесонид, беклометазон дипропионат, дексаметазона натрия фосфат, AJG-511, DOR-201, D-9421-C; агонисты рецептора GM-CSF, такие как сарграмостим, обновленная биологически активная версия молграмостима с фосфомицином с карбапенемом (для кишечного применения, болезнь Крона), Reponex (репонекс); антагонисты рецептора 84, сопряженного с белком G , такие как GLPG-1205; агонисты рецептора гуанилатциклазы, такие как долканатид, SP-333; антагонисты H2-гистаминового рецептора, такие как висмут, Medeva (Медева); ингибиторы гистонацетилтрансферазы, такие как ингибиторы TIP60(язвенный колит/воспалительное заболевание кишечника/аутоиммунные заболевания), Университет Пенсильвании; ингибиторы гистондеацетилазы, такие как гивиностат; модуляторы лейкоцитарного антигена человека (HLA) класса II, такие как модуляторы белка HLA II класса (Nextera AS; ингибиторы гидролазы, такие как SC-56938; ингибиторы гена ICAM1, такие как аликафорсен; ингибиторы ICAM-1, такие как аликафорсен (для внутривенного применения), ISIS-2302; ингибиторы гена ИЛ1, такие как PLR-14; агонисты ИЛ-10, такие как пегилодекакин, AM-0010; стимуляторы гена ИЛ-10, такие как генная терапия(IL-10), Имперский Колледж; агонисты ИЛ-11, такие как опрелвекин, YM-294; антагонисты ИЛ-12, такие как устекинумаб, бриакинумаб, апилимод; ингибиторы гена ИЛ12, такие как RDP-58; антагонисты ИЛ-13, такие как тралокинумаб, анрукинзумаб; антагонисты ИЛ-17, такие как секукинумаб, видофлудимус; антагонисты ИЛ-2, такие как даклизумаб; ингибиторы субъединицы альфа рецептора ИЛ-2, такие как базиликсимаб, даклизумаб, BSX-003, Ro-34-7375; антагонисты ИЛ-21, такие как NN-8828, ATR-107; антагонисты ИЛ-23, такие как тилдракизумаб, устекинумаб, BI-655066, AMG-139, бриакинумаб, LY-3074828, апилимод; антагонисты ИЛ-6, такие как тоцилизумаб, клазакизумаб, олокизумаб, HMPL-004, AMG-220, FM-101; ингибиторы гена ИЛ6, такие как YSIL6-T-PS; модуляторы рецептора ИЛ-6, такие как тоцилизумаб; антагонисты ИЛ-7, такие как

модуляторы рецептора интерлейкина-7 (язвенный колит / острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз), Effimune (Эффимиьюн); антагонисты ИЛ-8, такие как элубриксин, клотримазол; агонисты иммуноглобулина G1, такие как HF-1020; модуляторы иммуноглобулина G2, такие как PF-547659; ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы, такие как микофенолат мофетил; сенсибилизатор инсулина, такие как элафибранор, росиглитазон, HE-3286, EGS-21; антагонисты интегрина альфа-4/бета-1, такие как натализумаб, TRK-170, фиратеграст; антагонисты интегрина альфа-4/бета-7, такие как этролизумаб, ведолизумаб, абрилумаб, каротегаст метил, TRK-170, фиратеграст; антагонисты интегрина альфа-E, такие как этролизумаб; антагонисты интегрина, такие как vatelizumab (вателизумаб), ASP-2002; антагонисты интегрина бета-7, такие как этролизумаб; лиганды интерферона бета, такие как интерферон бета-1a, рекомбинантный интерферон бета-1a, Serono (Сероно); ингибиторы лиганда интерлейкина 17E, такие как гуманизированное антитело анти-IL-17BR (фиброз легких/астма/язвенный колит), организация Medical Research Council Technology («Медикан Рисерч Каунсил Текнолоджи»), ингибиторы лиганда интерлейкина, такие как HE-3286; антагонисты рецептора интерлейкина 17A, такие как бродалумаб; антагонисты рецептора 17B, такие как гуманизированное анти-IL-17BR антитело (фиброз легких/астма/язвенный колит), Medical Research Council Technology («Медикан Рисерч Каунсил Текнолоджи»); лиганды интерлейкина-1 бета, такие как K(D)PT, PUR-0110, HMPL-004; модуляторы лиганда интерлейкина-1 бета, такие как PUR-0110, HMPL-004; ингибиторы лиганда интерлейкина-6, такие как PF-4236921; ингибиторы тирозинкиназы JAK, такие как тофацитиниб, гефитиниб; ингибиторы тирозинкиназы Jak1, такие как ABT-494, тофацитиниб, фиглотиниб, гефитиниб, GLPG-0555, солцитиниб; ингибиторы гена JAK2, такие как видофлудимус; ингибиторы тирозинкиназы Jak3, такие как тофацитиниб, гефитиниб; ингибиторы терминальной киназы Jun N, такие как семапимод; модуляторы LanC-подобного белка 2, такие как BT-11; антагонисты рецептора лейкотриена BLT, такие как ONO-4057, эталоциб, SC-53228, SC-52798; ингибиторы липооксигеназы, такие как месалазин; антагонисты L-селектина, такие как BNP-001; ингибиторы MAdCAM, такие как ведолизумаб, PF-547659; ингибиторы матриксной металлопротеиназы, такие как D-5410; модуляторы матриксной металлопротеиназы, такие как D-5410; агонисты меланокортина, такие как ASP-3291; ингибиторы мембранной содержащей медь аминоксидазы, такие как

вепалимомаб; ингибиторы металлопротеазы-2, такие как KD-018, RWJ-68354; ингибиторы металлопротеазы-9, такие как GS-5745; ингибиторы лиганда альфа MIP 3, такие как GSK-3050002; стимуляторы митохондриального 10 кДа белка теплового шока, такие как INV-103; ингибиторы антигена CD14 дифференцировки моноцитов, такие как противовоспалительное средство на основе CD14, Cornell (Корнуолл); ингибиторы mTOR, такие как P-2281; стимуляторы муцина, такие как ребамипид; стимуляторы НАД-зависимой деацетилазы сиртуина-1, такие как SRT-2104; агонисты рецептора С натрийуретического пептида, такие как плеканатид; лиганды нейрегулина-4, такие как нейрегулин 4 (болезнь Крона/язвенный колит/некротизирующий энтероколит), Avexegen Therapeutics (Авексеген Терапеутикс)/Детская больница Лос-Анджелеса; агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора, такие как TC-2403, никотин полакрилекс, никотин; модуляторы субъединицы альфа 4 никотинового рецептора ach, такие как TC-2403; модуляторы субъединицы альфа 7 никотинового рецептора ach, такие как GTS-21; модуляторы субъединицы бета 2 никотинового рецептора ach, такие как TC-2403; антагонисты рецептора NK1, такие как KD-018, нолпитантия безилат; антагонисты активирующего рецептора NKG2 D на NK-клетках, такие как NNC-0142-002; ингибиторы ядерного фактора каппа B, такие как KD-018, кобитолимод, CSA-13, HE-3286, HMPL-004, Avrina (Аврина), месаламин с N-ацетилцистеином, P-54; агонисты рецептора опиоидного фактора роста, такие как метэнкефалин ацетат с тридекактида ацетатом, FAR-404; антагонисты опиоидного рецептора, такие как налтрексон, IRT-103; антагонисты опиоидного рецептора дельта, такие как KD-018; ингибиторы оксидоредуктазы, такие как олсалазин; агонисты пуринергического рецептора P2X7, такие как гивиностат; ингибиторы киназы p38 MAP, такие как RDP-58, дорамапимод, семапимод, RWJ-68354; ингибиторы PARP (полимеразы поли-АДФ-рибозы), такие как EB-47, INO-1003; ингибиторы PDE 4, такие как апремиласт, тетомиласт, CC-1088; агонисты рецептора PDGF (тромбоцитарного фактора роста), такие как опрелвекин, YM-294; модуляторы пептида, стимулирующего фагоцитоз, такие как 99mTc-RP-128; ингибиторы фосфо-MurNAc-пентапептидтрансферазы, такие как SQ-641; ингибиторы фосфолипазы A2, такие как вареспладиб метил; антагонисты рецептора тромбоцит-активирующего фактора, такие как дерсалазин натрия; ингибиторы калиевого канала, такие как клотримазол; агонисты PPAR альфа, такие как элафибранор (GFT-1007); агонисты PPAR дельта, такие как элафибранор (GFT-

1007); агонисты PPAR гамма, такие как росиглитазон, GED-0507-34-Levo, эталоциб; стимуляторы белка CYR61, такие как CSA-13; ингибиторы белка fimH, такие как EB-8018; ингибиторы протеинкиназы С альфа, такие как сотрастаурин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы С бета, такие как сотрастаурин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы С дельта, такие как сотрастаурин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы С эпсилон, такие как сотрастаурин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы С эта, такие как сотрастаурин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы С тета, такие как сотрастаурин (AEB-071); ингибиторы протеинкиназы G, такие как CEL-031; ингибиторы протеинкиназы, такие как TOP-1288; ингибиторы лиганда 1 гликопептида P-селектина , такие как SEL-K2; ингибиторы белка PurH биосинтеза пуринов, такие как микофенолат мофетил; агонисты рецептора альфа ретиноевой кислоты, такие как тамибаротен; агонисты рецептора бета ретиноевой кислоты, такие как тамибаротен; агонисты ретиноидного рецептора, такие как тамибаротен; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как рифаксимин; ингибиторы SMAD-7, такие как монгерсен (GED-0301); ингибиторы натриевого канала, такие как ропивакаин; агонисты соматостатинового рецептора, такие как вапреотид; стимуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы, такие как APD-334; модуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы, такие как Модуляторы S1P(для орального применения, рассеянный склероз/ язвенный колит/ревматоидный артрит), Akaal Pharma (Акаал Фарма); ингибиторы сфингозинкиназы 1, такие как ABC-294640; ингибиторы сфингозинкиназы 2, такие как ABC-294640; агонисты сфингозин-1 фосфатного рецептора-1, такие как озанимод (RPC-1063), KRP-203; антагонисты сфингозин-1 фосфатного рецептора-1, такие как амиселимод (MT-1303); модуляторы сфингозин-1 фосфатного рецептора-1, такие как финголимод (FTY-720), озанимод (RPC-1063), амиселимод (MT-1303); модуляторы сфингозин-1 фосфатного рецептора-5, такие как озанимод; ингибиторы гена STAT3, такие как видофлудимус; ингибиторы STAT-3, такие как TAK-114; ингибиторы STAT-4, такие как Антисмысловой олигонуклеотид STAT-4(Болезнь Крона/колит), NIAID (Национальный институт аллергиии и инфакционных заболеваний); ингибиторы антигена-1 стволовой клетки, такие как Ampion (ампион), DMI-9523; модуляторы супероксиддисмутазы, такие как midismase (мидисмаза), LT-0011; стимуляторы супероксиддисмутазы, такие как супероксиддисмутаза; ингибиторы поверхностного гликопротеина CD28 Т-клеток, такие как абатацепт; ингибиторы

лиганда TGF бета 1, такие как монгерсен, GED-0301; агонисты тимулина, такие как Syn-1002; антагонисты TLR-2, такие как VB-201; антагонисты TLR-4, такие как JKB-122, VB-201; агонисты TLR-9, такие как BL-7040, кобитолимод; ингибиторы лиганда ФНО альфа, такие как адалимумаб, цертолизумаб пэгол, биоаналог инфликсимаба, инфликсимаб, голимумаб, ISIS-104838, CSA-13, DLX-105, биоаналог адалимумаба, дерсалазин натрия, Debio-0512, HMPL-004, DLX-105, модифицированное биологически активное средство на основе инфликсимаба, AZD-9773, CYT-020-TNFQb, DOM-0200; модуляторы лиганда ФНО альфа, такие как PUR-0110, CDP-571; антагонисты ФНО, такие как этанерцепт, цертолизумаб пэгол, AVX-470, онерцепт; модуляторы фактора «трилистника», такие как AG-012; ингибиторы триптазы, такие как APC-2059; ингибиторы триптофан-5-гидроксилазы, такие как телористат этипрат; модуляторы лиганда фактора некроза опухоли 14, такие как SAR-252067; антагонисты рецептора ФНО типа I, такие как DOM-0100; модуляторы рецептора ФНО типа II, такие как этанерцепт; модуляторы рецептора неустановленного фактора роста, такие как AP-005; агонисты ванилоидного рецептора VR1, такие как зукапсаицин; агонисты рецептора витамина D3, такие как кальцитирол и ингибиторы зонулина, такие как ларазотид ацетат, AT-1001.

Также в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению можно применять классы соединений и веществ из приведенного ниже неисчерпывающего списка: ингибиторы белка 14-3-3 эта, 5-нгибиторы липооксигеназы, ингибиторы тирозинкиназы Abl , агонисты рецепторов АКТГ, агонисты рецептора аденозина A3, ингибиторы аденозиндезаминазы, модуляторы АДФ-рибозилциклазы-1, ингибиторы фактора 6 АДФ-рибозилирования, лиганды адренокортикотрофного гормона, ингибиторы аггреканазы-2, модуляторы альбумина, ингибиторы фактора транскрипции AP1, ингибиторы басигина, ингибиторы белка Bcr, ингибиторы B- лимфоцитарного антигена CD19, ингибиторы B-лимфоцитарного антигена CD20, модуляторы B-лимфоцитарного антигена CD20, ингибиторы B-лимфоцитарного стимуляторного лиганда, модуляторы брадикининовых рецепторов, ингибиторы гена BRAF, ингибиторы аминотрансферазы разветвленных кислот 1, ингибиторы бромодомен-содержащего белка, ингибиторы тирозинкиназы Btk, антагонисты кадгерина-11, ингибиторы кальциневрина, ингибиторы кальциевых каналов, ингибиторы карбонангидразы,

ингибиторы катепсина K, ингибиторы катепсина S, антагонисты хемокина CCR1, антагонисты хемокина CCR2, модуляторы гена CCR2, антагонисты хемокина CCR5, антагонисты CD126, модуляторы CD29 , модуляторы CD3, агонисты CD39, агонисты CD4, антагонисты CD4, ингибиторы лиганда CD40, антагонисты рецептора лиганда CD40, модуляторы рецептора лиганда CD40 , антагонисты CD52, агонисты CD73, модуляторы CD79b, антагонисты CD80, антагонисты CD86, антагонисты CD95, ингибиторы молекулы клеточной адгезии, ингибиторы холнкиназы, стимуляторы кластерина, ингибиторы фактора C5 комплемента, стимуляторы фактора комплемента, ингибиторы C-реактивного белка, антагонисты CSF-1, ингибиторы лиганда хемокина CXC10, антагонисты хемокина CXCR4, ингибиторы ингибитора циклинзависимых киназ 1, ингибиторы циклинзависимой киназы-2, ингибиторы циклинзависимой киназы-4, ингибиторы циклинзависимой киназы-5, ингибиторы циклинзависимой киназы-6, ингибиторы циклинзависимой киназы-7, ингибиторы циклинзависимой киназы-9, ингибиторы циклооксигеназы 2, модуляторы циклооксигеназы-2, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы цитозольной фосфолипазы A2, модуляторы белка-4 читотоксических Т-лимфоцитов, стимуляторы цитотоксического белка-4 Т-лимфоцитов, ингибиторы дигидрофолатредуктазы (DHFR), ингибиторы диаминацетилтрансферазы, ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы, ингибиторы фактора элонгации 2, ингибиторы эотаксина 2, антагонисты простаноидного рецептора EP4, агонисты рецепторы эритропоэтина, лиганды Fas, ингибиторы лиганда FGF-2, модуляторы FK506-связывающего белка-12, антагонисты фолата, агонисты фолатных рецепторов, антагонисты фолатных рецепторов, модуляторы фолатных рецепторов, ингибиторы лиганда фракталкина, ингибиторы тирозинкиназы Fyn, ингибиторы сопряженного с G-белком рецептора 15, модуляторы ГАМКА-рецептора, агонисты глюкокортикоидов, антагонисты глюкокортикоидов, стимуляторы глюкокортикоид-индуцированной лейциновой молнии, ингибиторы лиганда колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов, антагонисты рецептора колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов, модуляторы рецептора колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов, ингибиторы регулируемого ростом белка альфа, ингибиторы H/K-АТФзаы, антагонисты гистаминового рецептора H4, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы гистон-деацетилазы 6, ингибиторы белка gp120 ВИЧ-1, модуляторы антигена DQ-2 альфа HLA класса II, модуляторы

антигена HLA класса II, модуляторы лейкоцитарного антигена человека (HLA) класса II, ингибиторы семейства Hsp 70, ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора, стимуляторы гена IFNB, ингибиторы I-каппа B-киназы бета, ингибиторы I-каппа B-киназы, антагонисты ИЛ-1, агонисты ИЛ-10, агонисты ИЛ-11, антагонисты ИЛ-12, антагонисты ИЛ-15, антагонисты ИЛ-17, модуляторы рецептора ИЛ-17, агонисты ИЛ-2, антагонисты ИЛ-2, антагонисты ИЛ-21, антагонисты ИЛ-23, антагонисты ИЛ-3, антагонисты ИЛ-4, антагонисты ИЛ-6, модуляторы рецептора ИЛ-6, антагонисты иммуноглобулина, агонисты иммуноглобулина G1, антагонисты иммуноглобулина G1, модуляторы иммуноглобулина G1, антагонисты иммуноглобулина G2, модуляторы иммуноглобулина G2, модуляторы рецептора II к Fc иммуноглобулина гамма, антагонисты рецептора IIB к Fc иммуноглобулина гамма, модуляторы иммуноглобулина каппа, антагонисты иммуноглобулина M, ингибиторы индуцибельной синтазы оксида азота, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы, сенсибилизатор инсулина, антагонисты ингибиторы интегрина альфа-1/бета-1, антагонисты интегрина альфа-4/бета-1, антагонисты интегрина, лиганды интерферона бета, лиганды интерферона гамма, ингибиторы лиганда интерлейкина 17A, ингибиторы лиганда интерлейкина 17F, ингибиторы интерлейкина 23A , лиганды интерлейкина, антагонисты рецептора интерлейкина 17A, ингибиторы лиганда интерлейкина-1 бета, лиганды интерлейкина-10, лиганды интерлейкина-2, лиганды интерлейкина-4, ингибиторы лиганда интерлейкина-6, ингибиторы тирозинкиназы Itk, ингибиторы тирозинкиназы JAK, ингибиторы тирозинкиназы Jak1, ингибиторы тирозинкиназы Jak2, ингибиторы гена JAK3, ингибиторы тирозинкиназы Jak3, ингибиторы терминальной киназы Jun N, модуляторы потенциалзависимого калиевого канала KCNA 3, модуляторы Kelch-подобного ECH-ассоциированного белка 1, ингибиторы тирозинкиназы Kit, модуляторы LanC-подобного белка 2, ингибиторы гена LITAF, антагонисты рецептора лимфоцитарного функционального антигена-3, ингибиторы тирозинкиназы Lyn, модуляторы рецептора маннозы 1 макрофагов, ингибиторы MAdCAM, модуляторы киназы MAP, ингибиторы гена MAP3K2, ингибиторы MAPKAPK5, ингибиторы матриксной металлопротеиназы, ингибиторы гена MCL1, ингибиторы протеинкиназы MEK, ингибиторы протеинкиназы MEK-1, ингибиторы протеинкиназы MEK-2, ингибиторы мембранной содержащей медь аминоксидазы, ингибиторы металлопротеазы-2,

ингибиторы металлопротеазы-9, ингибиторы лиганда мидкин, стимуляторы митохондриального 10 кДа белка теплового шока, ингибиторы комплекса mTOR 1, ингибиторы mTOR, стимуляторы НАД-АДФ-рибозилтрансферазы, ингибиторы гена NAMPT, стимуляторы ингибитора NF каппа B, ингибиторы гена NFAT, стимуляторы гена NFE2L2, ингибиторы никотинового ацетилхолинового рецептора, модуляторы рецепторов клеток природных киллеров (NK), антагонисты активирующего рецептора NKG2 A B NK-клеткок, антагонисты активирующего рецептора NKG2 D на NK-клетках, стимуляторы ядерного фактора 2, связанный с эритроидом 2, ингибиторы ядерного фактора каппа B, модуляторы ядерного фактора каппа B, ингибиторы ядерного фактора каппа B p105, агонисты рецептора опиоидного фактора роста, антагонисты опиоидного рецептора дельта, антагонисты фактора дифференцировки остеокластов, ингибиторы лиганда фактора дифференцировки остеокластов, ингибиторы оксидоредуктазы, агонисты пуринергического рецептора P2X7, ингибиторы киназы p38 MAP альфа, ингибиторы киназы p38 MAP, ингибиторы PDE 4, ингибиторы PDE 5, агонисты рецептора PDGF (фактора роста фибробластов), антагонистов рецепторов PDGF, ингибиторы лиганда PDGF-B, ингибиторы гена PERK, ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы дельта, ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы гамма, ингибиторы фосфолипазы A2, антагонисты рецептора тромбоцит-активирующего фактора, агонисты PPAR гамма, модуляторы белка 1 программируемой гибели клеток, стимуляторы простагландин D-синтазы, ингибиторы протеинаргининдезиминазы, ингибиторы протеинтиразинкиназы, ингибиторы белка PurH биосинтеза пуринов, ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2, ингибиторы сепразы, модуляторы переносчика сигнала CD24, ингибиторы передачи сигнала, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюказы-2, модуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы, ингибиторы гена STAT3, стимуляторы супероксиддисмутазы, ингибиторы тирозинкиназ семейства SYK, ингибиторы тирозинкиназы Syk, ингибиторы синдекана-1, агонисты Т-клеточных рецепторов, модуляторы Т-клеточных рецепторов, ингибиторы поверхностного гликопротеина CD28 Т-клеток, стимуляторы поверхностного гликопротеина CD28 Т-лимфоцитов, модуляторы TAK1-связывающего белка, модуляторы такина, ингибиторы поверхностного антигена CD6 Т-лимфоцитов, ингибиторы поверхностного Т-лимфоцитарного гликопротеина CD8, модуляторы тенасцина, агонисты TGF (трансформирующего фактора роста) бета, агонисты тимулина,

антагонисты TLR-2, антагонисты TLR-4, антагонисты TLR-9, ингибиторы лиганда ФНО альфа, модуляторы лиганда ФНО альфа, антагонисты ФНО, ингибиторы гена TNF (ФНО), ингибиторы рецептора ФНО (ФНО), ингибиторы гена TNFSF11, ингибиторы транскрипционного фактора p65, ингибиторы транскрипционного фактора RelB, модуляторы трансферина, антагонисты фактора некроза опухоли 13C, ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15, ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 13, ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли, антагонисты рецептора ИЛ-1 I типа, антагонисты рецептора ФНО типа I, модуляторы рецептора ФНО типа II, агонисты неуточненных рецепторов, сопряженных с G-белком, антагонисты рецептора VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), антагонисты рецептора VEGF-2, модуляторы рецептора VEGF-2, ингибиторы лиганда VEGF-B, ингибиторы X-связанного ингибитора белка апоптоза, ингибиторы тирозинкиназы Zap70, меченный 99mTc аннексин V-128, абатацепт, биоаналог абатацепта, ABBV-257, ABT-122, ABT-494, акалабрутиниб, ацеклофенак, актарит, MS-392, адалимумаб, биоаналог адалимумаба, новое биологически активное средство на основе адалимумаба, AK-106, ALX-0061, аминоптерин, анакинра, биоаналог анакинра, новое биологически активное средство на основе анакинра, ARG-301, ASLAN-003, ASP-5094, AT-132, AZD-9567, барицитиниб, BI-655064, бимекизумаб, BiP (ревматоидный артрит), Лондонский Королевский Колледж, BLHP-006, блисибимод, BMS-986104, BMS-986142, ABBV-105, BTT-1023, канакинумаб, картистем, CCX-354, CD24-IgFc, целетоксиб, цердулатиниб, цертолизумаб пэгол, CF-101, CFZ-533, CHR-5154, цибинетид, циклоспорин, клазакизумаб, CNTO-6785, кортикотропин, Mallinckrodt (Маллинкродт), CR-6086, CreaVax-RA, CWG-92, CWG-940, Cx-611, DE-098, дефлазакорт, Rheumavax (ревмовакс), деносумаб, диацереин, диклофенак, E-6011, моноглицериды эйкозапентаеновой кислоты, этанерцепт, биоаналог этанерцепта, новый биологически активный препарат на основе этанерцепта, этодоклак, эторикоксиб, фиглотиниб, фосдагрокорат, герилимзумаб, гинсенозид C-K, гивиностат, поликлональные антитела козы, голимумаб, GS-5745, GS-9876, GSK-3196165, HM-71224, HMPL-523, гиалуронат натрия, IB-RA (для инъекций, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс), IB-RA (для орального применения, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс), игуратимод, IMD-2560, имидазола салицилат, инфликсимаб, улучшенный биологически активный препарат на основе инфликсимаба, биоаналог инфликсимаба, INSIX RA,

новый биологически активный препарат на основе интерферона, интерлейкин-2 (для инъекций), новый биологически активный препарат на основе интерлейкина, INV-103, IR-501, итолизумаб, JNJ-40346527, Ka Shu Ning (Ка Шу Нинг), KD-025, кетопрофен с омепразолом, лефуномид, лезилумаб, LLDT-8, лумиракоксиб, LY-3090106, маситиниб, маврилимумаб, MBS-2320, MEDI-5117, мелоксикам, метотрексат, MGD-010, мизопростол с диклофенаком, MM-A01-01, монализумаб, MORAb-022, MPC-300-IV, MRC-375, набуметон, намилумаб, напроксен с эзомепразолом, напроксен с эзомепразолом стронцием, окаратузумаб, офатумумаб, OHR-118 , олокизумаб, OM-89, напроксен для приема один раз в день (пероральный препарат с контролируемым высвобождением, боль), Alvogen (Алвоген), ONO-4059, Oralgam (Оральгам), озорализумаб, гефитиниб, пелубипрофен, PF-06687234, пиперидона гидрохлорид, пироксикам, преднизолон, преднизон, Prosorba (Просорба), PRT-2607, PRTX-100, PRX-167700, QBSAU, рубексимод, RCT-18, рекомбинантное человеческое моноклональное CD22 антитело (внутривенная инфузия), Lonn Ryonn Pharma (Лонн Рион Фарма)/SinoMab Bioscience (СиноМаб Биосайнс, Шенчжень), рекомбинантный антагонист рецептора человеческого интерлейкина-1 (ревматоидный артрит), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical (Шанхай Фудан- Чжэньцзя́н БиоФармасьютикал), рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 гибридный мутантный белок рецептор ФНО 2-Fc, RG-6125, RhuDex, рифабутин с кларитромицином с клофазимином, ритуксимаб, биоаналог ритуксимаба, новый биологически активный препарат на основе ритуксимаба, RPI-78, SAN-300, сурилумаб, SBI-087, селициклиб, SHR-0302, сирукумаб, спебрутиниб, SSS-07, KDDF-201110-06, Syn-1002, T-5224, TAB-08, такролимус, TAK-020, TAK-079, таренфлурбил (трансдермальное, спрей, гель, кожное заболевание/ревматоидный артрит), MIKA Pharma (Мика Фарма)/GALENpharma (Гален Фарма), технеций Tc 99m тилманоцепт, технеций [99Tc] метилендифосфонат, теноксикам , Debio-0512, тоцилизумаб, тофацитиниб, Яйца власоглава (Trichuris suis), полученные из пуповины мезенхимальные стволовые клетки (внутривенное введение, рефматоидный артрит/заболевание печени), Alliancells (Элиенселлс)/Zhongyuan Union (Циньюань Юнион), устекинумаб, VAY-736, VB-201, WF-10, XmAb-5871, YHB-1411-2; ингибиторы белка 14-3-3 эта, такие как анти-AGX-020 MAT (ревматоидный артрит), Augurex; 5-ингибиторы липооксигеназы, такие как теноксикам, дарбуфелон, тебуфелон, ликофелон, ZD-2138, эталоциб, тенидап,

тепокасалин, флобуфен, SKF-86002, PGV-20229, L-708780, WY-28342, T-0757, T-0799, ZM-216800, L-699333, BU-4601A, SKF-104351, CI-986; ингибиторы тирозинкиназы Abl, такие как иматиниб; агонисты рецепторов АКТГ, такие как FAR-404, метэнкефалина ацетат с тридекактида ацетатом; агонисты рецептора аденозина A3, такие как CF-101; ингибиторы аденозиндезаминазы, такие как кладрибин, пентостатин, FR-221647; модуляторы АДФ-рибозилциклазы-1, такие как индатуксимаб равтанзин; ингибиторы фактора 6 рибозилирования АТФ, такие как NAV-2729; лиганды адренокортикотрофного гормона, такие как кортикотропин, Mallinckrodt (Маллинкродт), FAR-404, метэнкефалина ацетат с тридекактида ацетатом; ингибиторы аггреканазы-2, такие как GIBH-R-001-2; модуляторы альбумина, такие как ALX-0061, ONS-1210; ингибиторы фактора транскрипции AP1, такие как T-5224, таренфлурбил, SP-10030; ингибиторы басигина, такие как ERG-240; ингибиторы белка Bcr, такие как иматиниб; ингибиторы B- лимфоцитарного антигена CD19, такие как XmAb-5871, MDX-1342; ингибиторы B-лимфоцитарного антигена CD20, такие как окрелизумаб, офатумумаб, ритуксимаб, биоаналог ритуксимаба, велтузумаб, новый биологически активный препарат на основе ритуксимаба, окаратузумаб, BLX-301, IDEC-102, ABP-798, GP-2013, MK-8808, HLX-01, CT-P10, TL-011, PF-05280586, IBPM-001RX, IBI-301, AME-133v, BCD-020, BT-D004, SAIT-101; модуляторы B-лимфоцитарного антигена CD20, такие как биоаналог ритуксимаба, SBI-087, TRU-015, DXL-625; ингибиторы B-лимфоцитарного стимуляторного лиганда, такие как белимумаб, RCT-18, блисибимод, табалумаб, атацицепт, бриобацепт; модуляторы брадикининовых рецепторов, такие как гивиностат; ингибиторы гена BRAF, такие как биниметиниб; ингибиторы аминотрансферазы разветвленных кислот 1, такие как ERG-240; ингибиторы бромодомен-содержащего белка, такие как RVX-297, ZEN-003694; ингибиторы тирозинкиназы Btk, такие как акалабрутиниб, HM-71224, спебрутиниб, ингибитор BTK (ревматоидный артрит), Humanwell Healthcare (Хьюманвелл Хелскэа)/Wuxi AppTech (Вукси АппТех), BMS-986142, TAK-020, ONO-4059, TAS-5315, ABBV-105, AC-0025, RN-486, CG-026806, GDC-0834; антагонисты кадгерина-11, такие как RG-6125; ингибиторы кальциневрина, такие как HS-378, циклоспорин; ингибиторы кальциевых каналов, такие как RP-3128; ингибиторы карбонангидразы, такие как полмакоксиб; ингибиторы катепсина K, такие как CRA-013783, T-5224, AM-3876, VEL-0230, NPI-2019; ингибиторы катепсина S, такие как MIV-247, AM-3876, RWJ-445380, NPI-2019; антагонисты

хемокина CCR1, такие как BX-471, BMS-817399, BI-638683, CCX-354, MLN-3701, MLN-3897, CP-481715, PS-375179; антагонисты хемокина CCR2, такие как MK-0812, AZD-6942; модуляторы гена CCR2, такие как CM-102; антагонисты хемокина CCR5, такие как маравирок, OHR-118, NIBR-6465, AZD-5672, AZD-8566; антагонисты CD126, такие как сурилумаб; модуляторы CD29, такие как PF-06687234; модуляторы CD3, такие как отеликсизумаб; агонисты CD39, такие как AAV5-CD39/CD73 (ревматоидный артрит), Arthrogen (Артроген); агонисты CD4, такие как маравирок; антагонисты CD4, такие как трегализумаб, занолимумаб, MTRX-1011A, BW-4162W94, EP-1645, кленоликсимаб; ингибиторы лиганда CD40, такие как дапиролизумаб пегол; антагонисты рецептора лиганда CD40, такие как BI-655064, анти-CD40-XTEN, тенеликсимаб; модуляторы рецептора лиганда CD40, такие как CFZ-533; антагонисты CD52, такие как алемтузумаб; агонисты CD73, такие как AAV5-CD39/CD73 (ревматоидный артрит), Arthrogen (Артроген); модуляторы CD79b, такие как MGD-010; антагонисты CD80, такие как RhuDex, XENP-9523, ASP-2408,улучшенное биологически активное средство на основе абатацепта; антагонисты CD86 , такие как ES-210, улучшенный вариант абатацепта, ASP-2408, XENP-9523; антагонисты CD95, такие как DE-098, CS-9507; ингибиторы молекулы клеточной адгезии, такие как натализумаб, аликафорсен, NPC-17923, TK-280, PD-144795; ингибиторы холнкиназы, такие как ингибиторы холинкиназы (ревматоидный артрит), университетская клиника Сан-Диего; стимуляторы кластерина, такие как алемтузумаб; ингибиторы фактора C5 комплемента, такие как экулизумаб, антисмысловые олигонуклеотиды (ревматоидный артрит), Медицинский центр Лейденского Университета; стимуляторы фактора комплемента, такие как CM-101; ингибиторы С-реактивного белка, такие как IB-RA (для орального применения, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс), ISIS-353512; антагонисты CSF-1, такие как маситиниб, FPA-008, JNJ-27301937, JNJ-40346527, PLX-5622, CT-1578, PD-360324, JNJ-28312141; ингибиторы лиганда хемокина CXC10, такие как 946414-98-8, BMS-936557; антагонисты хемокина CXCR4, такие как плериксафор; ингибиторы ингибитора циклинзависимых киназ 1, такие как ингибиторы CDK-1/2/5/7/9(рак/опухолеобразование/ревматоидный артрит), BioPatterns (БиоПаттернс); ингибиторы циклинзависимой киназы-2, такие как селициклиб, BP-14; ингибиторы циклинзависимой киназы-4, такие как ингибитор CDK-4/6(ревматоидный артрит), Teijin (Тейджин); ингибиторы циклинзависимой

киназы-5, такие как BP-14; ингибиторы циклинзависимой киназы-6, такие как ингибитор CDK-4/6(ревматоидный артрит), Teijin (Тейджин); ингибиторы циклинзависимой киназы-7, такие как BP-14, селициклиб; ингибиторы циклинзависимой киназы-9, такие как BP-14, селициклиб; ингибиторы циклооксигеназы 2, такие как целетоксиб, эторикоксиб, полмакоксиб, лафлунимус, этодоклак, мелоксикам, IB-RA (для инъекций, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс), IB-RA (для орального применения, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс), SKLB-023, мелоксикам, лумиракоксиб; модуляторы циклооксигеназы-2, такие как DRGT-46; ингибиторы циклооксигеназы, такие как ацеклофенак, диклофенак, имидазола салицилат, naproxcinod (напроксимод), напроксен этемесил, мизопростол с диклофенаком, набуметон, напроксен с эзомепразолом, напроксен с эзомепразолом стронцием , напроксен для приема один раз в день (пероральный препарат с контролируемым высвобождением, боль), Alvogen (Алвоген), пелубипрофен, LY-210073, теноксикам, ликофелон, NS-398, бромфенак, L-746483, LY-255283, тенидап, тепокасалин, флобуфен, ибупрофен , флурбипрофен , SKF-86002, SC-57666, WY-28342, CI-986, бермопрофен; ингибиторы цитозольной фосфолипазы A2, такие как AVX-002; модуляторы белка-4 читотоксических Т-лимфоцитов, такие как белатацепт, ES-210; стимуляторы цитотоксического белка-4 Т-лимфоцитов, такие как абатацепт, биоаналог абатацепта, BMS-188667; ингибиторы дигидрофолатредуктазы (DHFR), такие как метотрексат, MPI-2505, MBP-Y003; ингибиторы диаминацетилтрансферазы, такие как диминазен ацетурат; ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы, такие как ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы (DHODH) (ревматоидный артрит/аутоиммунные заболевания), Восточно-Китауский университет науки и техники, ASLAN-003, лафлунимус, лефуномид, HWA-486, ABR-224050; ингибиторы фактора элонгации 2, такие как денилейкин дифтитокс; ингибиторы эотаксина 2, такие как CM-102; антагонисты простаноидного рецептора EP4, такие как CR-6086; агонисты рецепторы эритропоэтина, такие как цибинетид; лиганды Fas, такие как AP-300; ингибиторы лиганда FGF-2, такие как RBM-007; модуляторы FK506-связывающего белка-12, такие как темсиролимус; антагонисты фолата, такие как метотрексат, MBP-Y003; агонисты фолатных рецепторов, такие как модуляторы фолатных рецепторов (химерный белок, рак/ревматоидный артрит), Proda Biotech (Прода Биотех); модуляторы фолатных рецепторов, такие как технеций (99mTc)

этарфолатид; ингибиторы лиганда фракталкина, такие как E-6011; ингибиторы тирозинкиназы Fyn, такие как маситиниб, лафлунимус; ингибиторы сопряженного с G-белком рецептора 15, такие как антагонисты GPR15 (ревматоидный артрит/ВИЧ-опосредованнася энтеропатия), Omeros (Омерос); модуляторы ГАМКА-рецептора, такие как лафлунимус; агонисты глюкокортикоидов, такие как преднизолон, фосдагрокорат; антагонисты глюкокортикоидов, такие как REC-200; стимуляторы глюкокортикоид-индуцированной лейциновой молнии, такие как ART-G01; ингибиторы лиганда колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов, такие как намилумаб, MORAb-022, лезилумаб; антагонисты рецептора колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов, такие как маврилимумаб; модуляторы рецептора колониестимулирующего фактора гранулоцитов-макрофагов, такие как GSK-3196165; ингибиторы регулируемого ростом белка альфа, такие как T-5224; ингибиторы H/K-АТФзаы, такие как напроксен с эзомепразолом, напроксен с эзомепразолом стронцием, кетопрофен с омепразолом, KEO-25001, HC-1004, PN-40020; антагонисты гистаминового рецептора H4, такие как торефорант, GD-48; ингибиторы гистондеацетилазы, такие как гивиностат, CHR-5154; ингибиторы гистон-деацетилазы 6, такие как CKD-506; ингибиторы белка gp120 ВИЧ-1, такие как маравирок; модуляторы антигена DQ-2 альфа HLA класса II, такие как NexVax2; модуляторы антигена HLA класса II, такие как ингибиторы HLA-DR1/DR4 (ревматоидный артрит), Provid (Провид); модуляторы лейкоцитарного антигена человека (HLA) класса II, такие как ARG-301, рекомбинантный лиганд Т-клеточного рецептора (ревматоидный артрит), Artielle; ингибиторы семейства Hsp 70, такие как гусперимум тригидрохлорид; ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора, такие как 2-метоксиэстрадиол; стимуляторы гена IFNB, такие как ART-102; ингибиторы I-каппа B-киназы бета, такие как IMD-2560, IMD-0560; ингибиторы I-каппа B-киназы, такие как бардоксолон метил; антагонисты ИЛ-1, такие как рилонацепт, IBPB-007-IL, антисмысловые олигонуклеотиды (ревматоидный артрит), Медицинский центр Лейденского Университета, рекомбинантный антагонист рецептора человеческого интерлейкина-1(ревматоидный артрит), Shanghai Fudan-Zhangjiang Bio-Pharmaceutical; агонисты ИЛ-10, такие как пегилодекакин; агонисты ИЛ-11, такие как опрелвекин; антагонисты ИЛ-12, такие как устекинумаб, бриакинумаб, терапия на основе ДНК-направленной РНК-интерференции (ревматоидный артрит), Medistem/Benitec (Медистем/Бенитек); антагонисты ИЛ-15, такие как AMG-714,

BNZ-132-2; антагонисты ИЛ-17, такие как иксекизумаб, секукинумаб, KD-025; модуляторы рецептора ИЛ-17, такие как CNTO-6785; агонисты ИЛ-2, такие как новый биологически активный препарат на основе интерлейкина; антагонисты ИЛ-2, такие как IB-RA (для инъекций, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс), IB-RA (для орального применения, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс), BNZ-132-2; антагонисты ИЛ-21, такие как NN-8828, BNZ-132-2; антагонисты ИЛ-23, такие как устекинумаб, бриакинумаб; антагонисты ИЛ-3, такие как анти-ИЛ-3 МАТ (ревматоидный артрит), Университет Регенсбурга; антагонисты ИЛ-4, такие как SER-130-AMI; антагонисты ИЛ-6, такие как олокизумаб, клазакизумаб, сирукумаб, SA-237, тоцилизумаб, ALX-0061, FB-704A, OP-R003, антагониста пептид ИЛ-6, MEDI-5117, T-5224, гуманизированное анти-ИЛ-6 МАТ, биоаналог тоцилизумаба, нейтрализующие ИЛ-6 человеческие антитела, анти-ИЛ-6 антитело, RN-486, BLX-1002, AMG-220, FM-101, K-832, BLX-1025, эзонаримод, TA-383; модуляторы рецептора ИЛ-6, такие как тоцилизумаб, биоаналог тоцилизумаба, RO-4877533; антагонисты иммуноглобулина, такие как игуратимод; агонисты иммуноглобулина G1, такие как канакинумаб, улучшенный биологически активный препарат на основе инфликсимаба, биоаналог инфликсимаба, BX-2922, STI-002, HF-1020; антагонисты иммуноглобулина G1, такие как YHB-1411-2; модуляторы иммуноглобулина G1, такие как CFZ-533, лезилумаб; антагонисты иммуноглобулина G2, такие как деносумаб; модуляторы иммуноглобулина G2, такие как PF-547659; модуляторы рецептора II к Fc иммуноглобулина гамма, такие как MGD-010; антагонисты рецептора IIB к Fc иммуноглобулина гамма, такие как XmAb-5871; модуляторы иммуноглобулина каппа, такие как лезилумаб; антагонисты иммуноглобулина M, такие как IB-RA (для инъекций, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс), IB-RA (для орального применения, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс); ингибиторы индуцибельной синтазы оксида азота, такие как SKLB-023; ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы, такие как микофенолат мофетил;Сенсибилизатор инсулина, такие как росиглитазон, THR-0921, HE-3286, BLX-1002; антагонисты ингибиторы интегрина альфа-1/бета-1, такие как SAN-300; антагонисты интегрина альфа-4/бета-1, такие как натализумаб; антагонисты интегрина, такие как PEG-HM-3, CY-9652;Лиганды интерферона бета, такие как рекомбинантный интерферон бета-1a, TA-383; лиганды интерферона гамма, такие

как новый биологически активный препарат на основе интерферона; ингибиторы лиганда интерлейкина 17A, такие как ABT-122, бимекизумаб, ABBV-257; ингибиторы лиганда интерлейкина 17F, такие как бимекизумаб; ингибиторы интерлейкина 23A , такие как гузелкумаб; лиганды интерлейкина, такие как IBPB-007-IL; антагонисты рецептора интерлейкина 17A, такие как бродалумаб; ингибиторы лиганда интерлейкина-1 бета, такие как канакинумаб, рилонацепт, T-5224, гевокизумаб, BLX-1002, LY-2189102, PMI-001, K-832, CDP-484; лиганды интерлейкина-10, такие как PF-06687234; лиганды интерлейкина-2, такие как денилейкин дифтитокс, рекомбинантный интерлейкин-2, новый биологически активный препарат на основе интерлейкина, рекомбинантный человеческий интерлейкин-2, интерлейкин-2 (для инъекций); лиганды интерлейкина-4, такие как Tetravil (Тетравил); ингибиторы лиганда интерлейкина-6, такие как герилимзумаб, PF-4236921; ингибиторы тирозинкиназы Itk, такие как ARN-4079; ингибиторы тирозинкиназы JAK, такие как тофацитиниб, SHR-0302, цердулатиниб, гефитиниб, дейтерированный аналог тофацитиниба, SD-900, CVXL-0074; ингибиторы тирозинкиназы Jak1, такие как ABT-494, барицитиниб, руксолитиниб, филготиниб, тофацитиниб, итацитиниб, гефитиниб, NIP-585, CS-944X, YJC-50018, GLPG-0555, MRK-12; ингибиторы тирозинкиназы Jak2, такие как барицитиниб, руксолитиниб, CT-1578; ингибиторы гена JAK3, такие как GBL-5b; ингибиторы тирозинкиназы Jak3, такие как децернотиниб, тофацитиниб, гефитиниб, AC-0025, CS-944X, DNX-04042, MTF-003, ARN-4079, PS-020613; ингибиторы терминальной киназы Jun N, такие как IQ-1S; модуляторы потенциалзависимого калиевого канала KCNA 3, такие как MRAD-P1; модуляторы Kelch-подобного ECH-ассоциированного белка 1, такие как диметилфумарат; ингибиторы тирозинкиназы Kit, такие как иматиниб, маситиниб; модуляторы LanC-подобного белка 2, такие как BT-11; ингибиторы гена LITAF, такие как GBL-5b; антагонисты рецептора лимфоцитарного функционального антигена-3, такие как алефацепт; ингибиторы тирозинкиназы Lyn, такие как маситиниб; модуляторы рецептора маннозы 1 макрофагов, такие как технеций Tc 99m тилманоцепт; ингибиторы MAdCAM, такие как PF-547659; модуляторы киназы MAP, такие как SKLB-023; ингибиторы гена MAP3K2, такие как GBL-5b; ингибиторы MAPKAPK5, такие как GLPG-0259; ингибиторы матриксной металлопротеиназы, такие как GLPG-0259; ингибиторы гена MCL1, такие как селициклиб; ингибиторы протеинкиназы MEK, такие как биниметиниб, AD-GL0001; ингибиторы протеинкиназы MEK-1, такие как биниметиниб;

ингибиторы протеинкиназы MEK-2, такие как биниметиниб; ингибиторы мембранной содержащей медь аминоксидазы, такие как BTT-1023, PRX-167700, вепалимомаб; ингибиторы металлопротеазы-2, такие как ERG-240; ингибиторы металлопротеазы-9, такие как GS-5745, ERG-240; ингибиторы лиганда мидкин, такие как CAB-102; стимуляторы митохондриального 10 кДа белка теплового шока, такие как INV-103; ингибиторы комплекса mTOR 1, такие как эверолимус; ингибиторы mTOR, такие как эверолимус, темсиролимус; стимуляторы НАД-АДФ-рибозилтрансферазы, такие как денилейкин дифтитокс; ингибиторы гена NAMPT, такие как ART-D01; стимуляторы ингибитора NF каппа B, такие как деносумаб; ингибиторы гена NFAT, такие как T-5224; стимуляторы гена NFE2L2, такие как бардоксолон метил; ингибиторы никотинового ацетилхолинового рецептора, такие как RPI-78, RPI-MN; модуляторы рецепторов клеток природных киллеров (NK), такие как маситиниб; антагонисты активирующего рецептора NKG2 A B на NK-клетках, такие как монализумаб; антагонисты активирующего рецептора NKG2 D на NK-клетках, такие как NNC-0142-002; стимуляторы ядерного фактора 2, связанный с эритроидом 2, такие как диметил фумарат; ингибиторы ядерного фактора каппа B, такие как бардоксолон метил, IB-RA (для инъекций, ревматоидный артрит), Innobioscience (Иннобиосайнс), дегидроксиметилэпоксиqхиноксимицин, HE-3286, IMD-0560, MP-42, таренфлурбил, VGX-1027, SKLB-023, SP-650003, MG-132, SIM-916, VGX-350, VGX-300, GIT-027, SP-100030, MLN-1145, NVP-IKK-005; модуляторы ядерного фактора каппа B, такие как REM-1086; ингибиторы ядерного фактора каппа B p105, такие как REM-1086; агонисты рецептора опиоидного фактора роста, такие как метэнкефалин ацетат с тридекактида ацетатом, FAR-404; антагонисты опиоидного рецептора дельта, такие как HS-378; антагонисты фактора дифференцировки остеокластов, такие как деносумаб, циклические пептидомиметики (ревматоидный артрит/остеопороз), Мичиганский университет; ингибиторы лиганда фактора дифференцировки остеокластов, такие как деносумаб; ингибиторы оксидоредуктазы, такие как этодоклак, имидазола салицилат; агонисты пуринергического рецептора P2X7, такие как гивиностат; ингибиторы киназы p38 MAP альфа, такие как VX-745, пролекарства BMS-582949, BMS-751324; ингибиторы киназы p38 MAP, такие как BCT-197, лосмапимод, ARRY-797; ингибиторы PDE 4, такие как апремиласт; ингибиторы PDE 5, такие как ингибиторы PDE5(ревматоидный артрит), Университет Рочестера; агонисты

рецептора PDGF, такие как опрелвекин; антагонистов рецепторов PDGF, такие как иматиниб, маситиниб; ингибиторы лиганда PDGF-B, такие как SL-1026; ингибиторы гена PERK, такие как биниметиниб; ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы дельта, такие как дувелисиб, RP-6503, CT-732, INK-007, GNE-293; ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы гамма, такие как дувелисиб, RP-6503; ингибиторы фосфолипазы A2, такие как AVX-002, человеческая секретируемая фосфолипаза A2 типа IIA-подавляющие связывание интегрина пептиды (ревматоидный артрит/астма/болезнь Альцгеймера/рак), Университет Калифорнии, Дэвис, AK-106, варespладибметил, Ro-31-4493, BM-162353, Ro-23-9358, YM-26734; антагонисты рецептора тромбоцит-активирующего фактора, такие как пиперидона гидрохлорид; агонисты PPAR гамма, такие как росиглитазон, THR-0921, росиглитазон XR, эталоциб; модуляторы белка 1 программируемой гибели клеток, такие как INSIX RA; стимуляторы простагландин D-синтазы, такие как HF-0220; ингибиторы протеинаргининдезиминазы, такие как ингибиторы PAD (ревматоидный артрит), Медицинский центр Лейденского Университета/LURIS; ингибиторы протеинтиразинкиназы, такие как лефуномид; ингибиторы белка PurH биосинтеза пуринов, такие как микофенолат мофетил; ингибиторы Rho-ассоциированной протеинкиназы 2, такие как KD-025; ингибиторы сепразы, такие как радиомеченное антитело против белка активации фибробластов (FAP) (ревматоидный артрит), Hoffmann-La Roche (Хоффман-Ля Рош)/ Радбаудский Университет; модуляторы переносчика сигнала CD24, такие как CD24-IgFc; ингибиторы передачи сигнала, такие как иматиниб; ингибиторы натрийзависимого переносчика глюказы-2, такие как THR-0921; модуляторы сфингозин-1-фосфат-фосфатазы, такие как модуляторы S1P (для орального применения, рассеянный склероз/ язвенный колит/ревматоидный артрит), Akaal Pharma (Акаал Фарма); ингибиторы гена STAT3, такие как бардоксолон метил, видофлудимус; стимуляторы супероксиддисмутазы, такие как имисопасем магний; ингибиторы тирозинкиназ семейства SYK , такие как MK-8457; ингибиторы тирозинкиназы Syk, такие как фостаматиниб, энтосплетиниб, KDDF-201110-06, HMPL-523, цердулатиниб, AB-8779, GS-9876, PRT-2607, CVXL-0074, CG-103065 и CG-026806; ингибиторы синдекана-1, такие как индатуксимаб равтанзин; агонисты T-клеточных рецепторов, такие как TCR-ингибирующие пептиды SCHOOL(для системного/топического применения, ревматоидный артрит/дерматит/склеродермия), SignaBlok (СигнаБлок), модифицированный

пептид CII(ревматоидный артрит), Пекинский Университет; модуляторы Т-клеточных рецепторов, такие как ARG-301; ингибиторы поверхностного гликопротеина CD28 Т-клеток, такие как абатацепт, белатацепт, биоаналог абатацепта, RhuDex, BMS-188667; стимуляторы поверхностного гликопротеина CD28 Т-лимфоцитов, такие как TAB-08; модуляторы TAK1-связывающего белка, такие как эпигаллокатехин-3-галлат; модуляторы такина, такие как регуляторы укароченного талина (ревматоидный артрит), KayteeBio (КайтиБио); ингибиторы поверхностного антигена CD6 Т-лимфоцитов, такие как итолизумаб; ингибиторы поверхностного Т-лимфоцитарного гликопротеина CD8, такие как трегализумаб; модуляторы тенасцина, такие как Tetravil (Тетравил); агонисты TGF (трансформирующего фактора роста) бета, такие как трегализумаб; агонисты тимулина, такие как Syn-1002; антагонисты TLR-2, такие как VB-201, P-13; антагонисты TLR-4, такие как VB-201, P-13; антагонисты TLR-9, такие как P-13; ингибиторы лиганда ФНО альфа, такие как биоаналог адалимумабаYHB-1411-2, адалимумаб, инфликсимаб, биоаналог инфликсимаба, рекомбинантное гуманизированное анти-ФНО-альфа моноклональное антитело, цертолизумаб пэгол, голимумаб, озорализумаб, AT-132, биоаналог этанерцепта, ISIS-104838, ISU-202, CT-P17, MB-612, Debio-0512, анти-ФНО-альфа моноклональное человеческое антитело, улучшенный биологически активный препарат на основе инфликсимаба, UB-721, KN-002, DA-3113, BX-2922, R-TPR-015, BOW-050, PF-06410293, CKD-760, CHS-1420, GS-071, ABP-710, STI-002, BOW-015, FKB-327, BAX-2200, HLX-03, BI-695501, CNTO-148, MYL-1401AABP-501, HOT-3010, BAX-2923, SCH-215596, ABT-D2E7, BAT-1406, XPro-1595, Atsttrin (Атстрин), SSS-07, биоаналог голимумаба, TA-101, новое биологически активное средство на основе адалимумаба, BLX-1002, ABX-0401, TAQ-588, биоаналог голимумаба, TeHL-1, плакулумаб, PMI-001, tgAAV-TNFR:Fc, K-832, CYT-007-TNFQb, SSR-150106, PassTNF, Verigen (Вериген), DOM-0200, DOM-0215, AME-527, анти-ФНО-альфа MAT, GENZ-38167, BLX-1028, CYT-020-TNFQb, CC-1080, CC-1069; модуляторы лиганда ФНО альфа, такие как MM-A01-01, CDP-571, камобукол; антагонисты ФНО, такие как этанерцепт, цертолизумаб пэгол, новый биологически активный препарат на основе этанерцепта, биоаналог этанерцепта, DNX-114, антагонист ФНО с антагонистом ИЛ-12 (ревматоидный артрит), Оксфордский Университет, BN-006, SCB-131, пегсунерцепт, GBL-5b, ACE-772, онерцепт, DE-096, PN-0615, ленерцепт, ITF-1779, MDL-201112, BAX-2200, SCB-808, DA-3853, HD-203;

ингибиторы гена TNF (ФНО), такие как GIBH-R-001-2; ингибиторы рецептора ФНО (ФНО), такие как гибридный мутантный белок рецептор ФНО 2-Fc, T-0001, tgAAV-TNFR:Fc; ингибиторы гена TNFSF11, такие как деносумаб; ингибиторы транскрипционного фактора p65, такие как REM-1086; ингибиторы транскрипционного фактора RelB, такие как REM-1086; модуляторы трансферина, такие как метотрексат, MBP-Y003; антагонисты фактора некроза опухоли 13C, такие как VAY-736; ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 15, такие как анти-TL1A антитела (ревматоидный артрит/воспалительное заболевание кишечника), NIAMS; ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли 13, такие как атацицепт; ингибиторы лиганда фактора некроза опухоли, такие как ABBV-257, биоаналог этанерцепта, ABT-122; антагонисты рецептора ИЛ-1 I типа, такие как анакинра, биоаналог анакинра, новое биологически активное средство на основе анакинра, AXXO; Антагонисты рецептора ФНО типа I, такие как NM-9405; модуляторы рецептора ФНО типа II, такие как этанерцепт, SCB-131, биоаналог этанерцепта, новый биологически активный препарат на основе этанерцепта, BAX-2200, SCB-808, LBEC-0101, DMB-3853, DWP-422, BT-D001, DA-3853; агонисты неуточненных рецепторов, сопряженных с G-белком, такие как NCP-70X; антагонисты рецептора VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), такие как 2-метоксиэстрадиол и NSC-650853, SL-1026; антагонисты рецептора VEGF-2, такие как CG-026806; модуляторы рецептора VEGF-2, такие как нейтрализующее антитело к VEGFR2 (ревматоидный артрит), Университет Рочестера; ингибиторы лиганда VEGF-B, такие как CSL-346; ингибиторы X-связанного ингибитора белка апоптоза, такие как ингибиторы IAP (для орального применения), Pharmascience (Фармасайнс); и ингибиторы тирозинкиназы Zap70, такие как MK-8457, CT-5332.

Комбинации для болезней и состояний, связанных с обменом веществ

Примеры метаболических нарушений включают, но не ограничиваются перечисленными: диабет, включая диабет I типа диабет II типа, метаболический синдром, дислипидемию, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гипертензия, повышенный уровень холестерина в сыворотке и повышенный уровень триглицеридов.

Примеры терапевтических средств, применяемых для лечения метаболических нарушений включают антигипертензивные средств и средства, снижающие

уровень липидов. Дополнительные терапевтические средства, применяемые для лечения метаболических нарушений, включают инсулин, сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы и миметики инкретина. Соответственно, один из аспектов настоящего изобретения представляет собой способ лечения метаболического заболевания, включающий введение соединения согласно изобретению в комбинации с одним или большим кличеством соединений, подходящих для лечения болезни обмена веществ, субъекту, в частности, субъекту-человеку, нуждающемуся в этом.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Хотя активные ингредиенты могут вводиться отдельно, может быть предпочтительно выполнять их в виде фармацевтических составов (композиций). Указанные композиции согласно настоящему изобретению, как для применения в ветеринарии, так и для применения у людей, содержат один или несколько активных ингредиентов, определенных выше, вместе с одним или несколькими приемлемыми для них носителями и, необязательно, другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами препарата и физиологически безвредным для его реципиента.

Указанные составы включают такие составы, которые подходят для вышеупомянутых путей введения. Указанные составы могут быть представлены для удобства в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармацевтики. Способы и составы можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Такие способы включают стадию объединения активного ингредиента с неактивными ингредиентами (например, носителем, фармацевтическим наполнителем и т.д.), которые представлены одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Как правило, указанные составы готовят путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или обоими, а затем, при необходимости, придания формы полученному продукту.

В некоторых вариантах реализации составы, подходящие для перорального введения, представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или

таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции включают одно или несколько соединений согласно настоящему изобретению вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами и, необязательно, другими терапевтическими агентами. Фармацевтические составы, содержащие активный ингредиент, могут иметь любую форму, подходящую для предполагаемого способа введения. При использовании для перорального применения, например, могут быть приготовлены таблетки, капли, леденцы, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники, для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, включая подсластители, вкусоароматические вещества, красители и консерванты, для того, чтобы в результате был получен приятный на вкус препарат. Таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичным фармацевтически приемлемым наполнителем, который пригоден для изготовления таблеток, являются приемлемыми. Этими вспомогательными веществами могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие агенты и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или акация; и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеаровая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, включая микроинкапсулирование, чтобы задержать распад и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал, вызывающий замедленное высвобождение, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, один или с воском.

Количество активного ингредиента, которое объединяют с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, будет варьироваться в

зависимости от субъекта, которого лечат, и конкретного способа введения. Например, в некоторых случаях реализации лекарственная форма для перорального введения людям содержит приблизительно от 1 до 1000 мг активного материала, приготовленного с подходящим и удобным количеством материала-носителя (например, неактивного ингредиента или материала-наполнителя). В некоторых вариантах реализации количество материала носителя варьируется от примерно 5 до примерно 95% от общего количества композиций (вес: вес). В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе фармацевтические композиции содержат от 1 до 800 мг, от 1 до 600 мг, от 1 до 400 мг, от 1 до 200 мг, от 1 до 100 мг или от 1 до 50 мг соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат не более примерно 400 мг соединения Формулы I. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, содержат около 100 мг соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, в частности упомянутым выше, составы, раскрытые в настоящем документе, могут включать другие средства, общепринятые в данной области техники, с учетом типа рассматриваемого состава, например, подходящие для перорального введения составы могут включать вкусоароматические вещества.

Далее представлены ветеринарные композиции, содержащие по меньшей мере один активный ингредиент, определенный выше, вместе с ветеринарным носителем.

Ветеринарные носители представляют собой материалы, используемые для целей введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные материалы, которые в ином случае инертны или приемлемы в ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Эти ветеринарные композиции могут вводиться перорально, парентерально или любым другим желаемым путем.

Эффективная доза активного ингредиента зависит по меньшей мере от природы состояния, подлежащего лечению, токсичности, от того, используется ли соединение профилактически (более низкие дозы), от способа доставки и фармацевтической композиции, и будет определяться врачом с использованием обычных исследований по увеличению дозы.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

Одно или несколько соединений Формулы I (в настоящем документе называемых активными ингредиентами) или его фармацевтически приемлемая соль вводятся любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие пути включают оральный, ректальный, назальный, местный (в том числе буккальный и подъязычный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. Следует понимать, что предпочтительный путь может варьироваться в зависимости, например, от состояния реципиента. Преимущество соединений согласно настоящему изобретению заключается в том, что они перорально биодоступны и могут дозироваться перорально. Соответственно, в одном варианте реализации фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, представляют собой лекарственные формы для перорального применения. В некоторых вариантах реализации описанные в настоящем документе фармацевтические композиции представляют собой твердые лекарственные формы для перорального применения.

Пример состава 1

Готовят твердые желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты:

Ингредиент	Количество (мг/капсула)
Активный ингредиент	30,0
Крахмал	305,0
Стеарат магния	5,0

Вышеуказанные ингредиенты смешивают и заполняют твердые желатиновые капсулы.

Пример состава 2

Таблетки готовят с использованием следующих ингредиентов:

Количество

Ингредиент	(мг/таблетка)
Активный ингредиент	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	200,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеаровая кислота	5,0

Указанные компоненты смешивают и спрессовывают в форме таблетки.

Пример состава 3

Состав сухого порошка для ингалятора готовят содержащим следующие компоненты:

Ингредиент	Вес. %
Активный ингредиент	5
Лактоза	95

Указанный активный ингредиент смешивают с лактозой, и смесь добавляют в устройство для ингаляции сухого порошка.

Пример состава 4

Таблетки, каждая из которых содержит 30 мг активного ингредиента, готовят следующим образом:

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	30,0 мг
Крахмал	45,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	35,0 мг
Поливинилпирролидон (в виде 10% раствора в стерильной воде)	4,0 мг
Натрий карбоксиметилкрахмал	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
Тальк	1,0 мг
Итого	120 мг

Указанный активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито U.S. №20 и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона смешивают с полученными порошками, которые затем пропускают через сито U.S. размером 16 меш. Полученные таким образом гранулы сушат при температуре от

50 до 60 ° С и пропускают через сито U.S. размером 16 меш. Карбоксиметил натрия крахмал, стеарат магния и тальк, предварительно пропущенные через сито U.S. размером 30 меш, затем добавляются в гранулы, которые после смешивания сжимают на таблеточной машине, в результате чего получают таблетки, каждая весом по 120 мг.

Пример состава 5

Суппозитории, каждый из которых содержит 25 мг активного ингредиента, производят следующим образом:

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	25 мг
Глицериды насыщенных жирных кислот, до	2,000 мг

Активный ингредиент пропускают через сито № 60 (единый стандарт) меш и суспендируют в глицеридах насыщенных жирных кислот, предварительно расплавленных с использованием необходимого минимума тепла. Эту смесь затем выливают в форму для суппозитория с номинальной емкостью 2,0 г и дают остыть.

Пример состава 6

Суспензии, каждая из которых содержит 50 мг активного ингредиента на 5,0 мл дозы, изготавливают следующим образом:

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	50,0 мг
Ксантановая камедь	4,0 мг
Натрий карбоксиметилцеллюлоза (11%)	
Микрокристаллическая целлюлоза (89%)	50,0 мг
Сахароза	1,75 г
Бензоат натрия	10,0 мг
Вкусовая и цветная добавки	по желанию
Очищенная вода, до	5,0 мл

Активный ингредиент, сахарозу и ксантановую камедь смешивают, пропускают через сито № 10 (единый стандарт) и затем смешивают с предварительно приготовленным раствором микрокристаллической целлюлозы и натрий карбоксимэтилцеллюлозы в воде. Бензоат натрия, вкусовую и цветную добавки разбавляют небольшим количеством воды и добавляют при перемешивании. Затем добавляют достаточное количество воды для получения необходимого объема.

Пример состава 7

Подкожная композиция может быть приготовлена следующим образом:

Ингредиент	Количество
Активный ингредиент	5,0 мг
Кукурузное масло	1,0 мл

Пример состава 8

Получают препарат для инъекций следующего состава:

Ингредиенты	Количество
Активный ингредиент	2,0 мг/мл
Маннитол, по Фармакопее США	50 мг/мл
Глюконовая кислота, по Фармакопее США сколько требуется (pH 5-6)	
Вода (дистиллированная, стерильная) до 1,0 мл	сколько требуется
Газ азот, NF	сколько требуется

Пример состава 9

Готовят препарат для местного применения следующего состава:

Ингредиенты	Граммы
Активный ингредиент	0,2-10
Span 60	2,0
Твин 60	2,0
Минеральное масло	5,0
Вазелиновое масло	0,10
Метилпарабен	0,15
Пропилпарабен	0,05
BHA (бутилгидроксианизол)	0,01
Вода	сколько требуется до 100

Все вышеперечисленные ингредиенты, кроме воды, объединяют и нагревают до 60°C при перемешивании. Затем при интенсивном перемешивании добавляют достаточное количество воды при 60°C для эмульгирования ингредиентов, а затем добавляют воду сколько требуется до 100 г.

Пример состава 10

Композиция с замедленным высвобождением

Ингредиент	Весовой диапазон,
Активный ингредиент	50-95
Микрокристаллическая целлюлоза (наполнитель)	1-35
Сополимер метакриловой кислоты	1-35
Гидроксид натрия	0,1-1,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,5-5,0
Стеарат магния	0,5-5,0

Составы с замедленным высвобождением согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены следующим образом: соединение и pH-зависимое связующее и любые необязательные вспомогательные вещества тщательно перемешивают (в сухом виде). Сухую смешанную смесь затем гранулируют в присутствии водного раствора сильного основания, которое распыляют в смешанный порошок. Гранулят сушат, просеивают, смешивают с необязательными смазывающими веществами (такими как тальк или стеарат магния) и прессуют в таблетки. Предпочтительными водными растворами сильных оснований являются растворы гидроксидов щелочных металлов, таких как гидроксид натрия или калия, предпочтительно гидроксид натрия, в воде (необязательно содержащий до 25% смешивающихся с водой растворителей, таких как низшие спирты).

Полученные таблетки могут быть покрыты необязательным пленкообразующим агентом для идентификации, маскировки вкуса и улучшения легкости глотания. Пленкообразующий агент обычно присутствует в количестве от 2 до 4% от веса таблетки. Подходящие пленкообразующие агенты хорошо известны в данной области техники и включают гидроксипропилметилцеллюлозу, катионные метакрилатные сополимеры (сополимеры диметиламиноэтилметакрилата/метилбутилметакрилата Eudragit® E Röhm. Pharma) и подобные им. Эти пленкообразующие агенты могут дополнительно содержать красители, пластификаторы и другие дополнительные ингредиенты.

Прессованные таблетки предпочтительно имеют твердость, достаточную для того, чтобы выдерживать сжатие в 8 кПа. Размер таблетки будет зависеть в первую очередь от количества соединений в таблетке. Таблетки будут включать от 300 до 1100 мг соединения свободного основания. Предпочтительно, таблетки будут

включать количества соединений свободного основания в диапазоне 400 - 600 мг, 650 - 850 мг и 900 - 1100 мг.

Чтобы влиять на скорость растворения, контролируют время, в течение которого порошок, содержащий соединение, смешивают во влажном состоянии. Предпочтительное общее время смешивания порошка, то есть время, в течение которого порошок подвергается воздействию раствора гидроксида натрия, будет составлять от 1 до 10 минут и предпочтительно от 2 до 5 минут. После грануляции частицы удаляются из гранулятора и помещаются в сушилку с псевдоожиженным слоем для сушки при температуре около 60°C.

Пример состава 11

Формулу в виде таблеток готовят с использованием следующих ингредиентов:

Ингредиент	Количество (мг/таблетка)
Активный ингредиент	300,0
Микрокристаллическая целлюлоза	100,0
Коллоидный диоксид кремния	10,0
Стеаровая кислота	5,0

Указанные компоненты смешивают и спрессовывают в форме таблеток.

ПРИМЕРЫ

Приведенные ниже примеры включены в настоящий текст для иллюстрации конкретных вариантов реализации изобретения. Для специалистов в данной области понятно, что нижеследующие примеры представляют методики, которые будут хороши работать при реализации настоящего изобретения, и, соответственно, можно считать, что они представляют собой конкретные режимы реализации. Однако, специалисты в данной области в свете настоящего раскрытия поймут, что в конкретные раскрытые варианты реализации можно внести много изменений, и все же получить подобный или близкий результат, не отклоняясь от сущности и не выходя за пределы объема раскрытия (изобретения).

Список аббревиатур и сокращений

Аббревиатура	**Значение**

°C	градусы Цельсия
Ac	Ацетил
вод.	Водный
АТФ	Аденозинтрифосфат
B_2Pin_2	Бис(пинаколато)дибор
BOC	трет-бутоксикарбонил
Br	широкий
БСА	Бычий сывороточный альбумин
D	Дублет
ДХМ	Дихлорметан
dd	Дублет дублетов
ddd	Дублет дублетов дублетов
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин (основание Хюнига)
DMA	диметилацетамид
DME	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Dt	дублет-триплет
DTT	Дитиотреитол (реагент Клеланда)
EC_{50}	Половина максимально эффективной концентрации
EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид
ЭДТА	Этилендиаминтетрауксусная кислота
EGFR	рецептор эпидермального фактора роста
экв.	эквиваленты
ЭС/МС	Масс-спектрометрия с электрораспылением

Et	Этил
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол (Этиловый спирт)
ФБС	фетальная бычья сыворотка
г	грамм
HATU	1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
HEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота
HCl	хлороводородная кислота
ЖХВД	жидкостная хроматография высокого давления
Hrs	Ч
HTRF®	гомогенная флюоресценция с временной разверткой, зарегистрированный товарный знак компании Cisbio Bioassays, parc marcel boiteux 30200 codolet, Франция
Гц	Герц
IBD	Воспалительное заболевание кишечника
IC_{50}	Половина максимально ингибирующей концентрации
i-pr	Изопропил
J	Константа взаимодействия (МГц)
K_3PO_4	ортофосфат калия
KOtBu	трет-бутоксид калия
KOAc	Ацетат калия
ЖХМС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
Li HMDS	лития бис(триметилсилил)амид
LiOH	Гидроксид лития

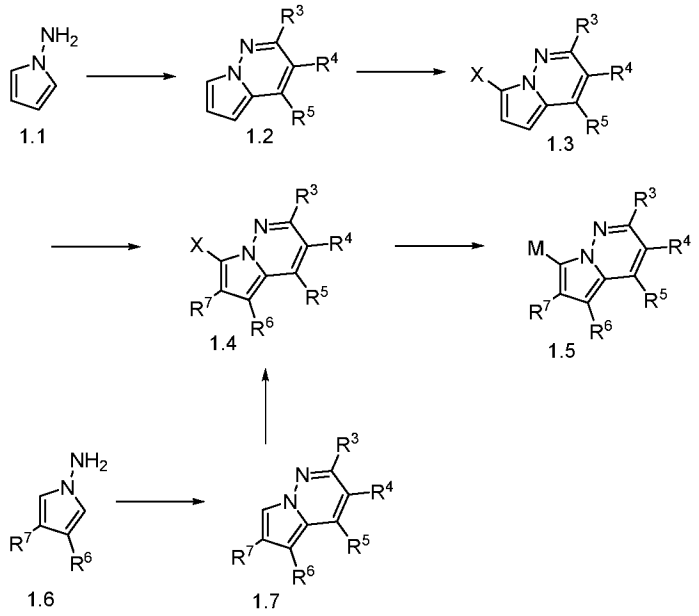
LiI	Йодид лития
LPS	липополисахарид
M	моль
M	мультиплет
M+	пика массы
M+H+	пик массы плюс водород
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол (Метиловый спирт)
MeLi	метиллитий
MeMgX	метилмагния галид (реагент Гриньяра), где X представляет собой фтор, хлор, хром или йод
Me_6Sn_2	гексаметилдистаннан (гексаметилдиолово)
мг	миллиграмм
$MgSO_4$	сульфат магния
МГц	мегагерц
мин	минута
мл/мл	миллилитр
мМ	миллимолярный
Ммоль	миллимоль
МС	масс-спектроскопия
MsCl	мезил хлорид
NBS	N-бромсукцинимид
н-	нормальный
nBu/Bu	н-бутил (нормальный бутил)
n-BuLi	н-бутиллитий
NaH	гидрид натрия

$NaHCO_3$	Бикарбонат натрия
NaN_3	азид натрия
Na_3PO_4	ортофосфат натрия
Na_2SO_4	сульфат натрия
нл	нанолитр
нм	нанометр
NMP	1-метилпирролидин-2-он
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
NP-40	Нонил феноксиполиэтоксилэтанол
Pd-PEPPSI™ –IPent	[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладий(II) дихлорид
Pen-Strep	пенициллин-стрептомицин (5000 единиц натриевой соли пенициллина G и 5000 мкг стрептомицина сульфата в 0.85% физрастворе)
Ph	Фенил
Q	квартет
q.s.	количество, достаточное для достижения указанной функции
ОФ	обращенная фаза
RPMI	Среда Института Roswell Park Memorial Institute
к.т.	комнатная температура
S	синглет
нас.	насыщ.
Selectfluor®	1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октан бис (товарный знак Air Products and Chemicals)
СКЖХ	Сверхкритическая жидкостная хроматография

SiliaMetS® Thiol	Палладиевый поглотитель на основе оксида кремния, зарегистрированный товарный знак Silicycle
T	триплет
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТФУК	Трифторуксусная кислота
XPhos Pd G3	(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) метансульфонат

1. ОБЩИЕ СХЕМЫ

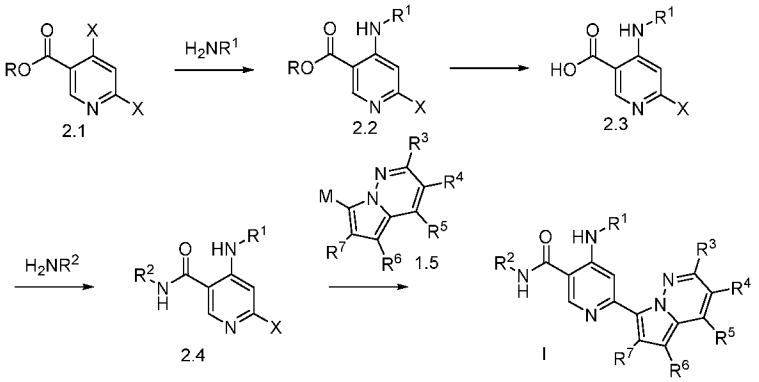
Схема 1:



Соединения формулы 1.5 могут быть получены в соответствии с методом, описанным в целом в Схеме 1. 1-аминопиррол 1.1 можно конденсировать с подходящим партнером для сочетания партнером с получением замещенного пирроло[1,2-b]пиридазина 1.2 с использованием подходящего катализатора (например, HCl и т.д.) и подходящего растворителя (например, EtOH и т.д.). Галогенирование в показанном положении с применением известного галогенирующего реагента (например, NBS (N-бромсукцинимида) и т.д.) может дать промежуточное соединение 1.3, в кортом X представляет собой хлор, бром или йод, и при этом промежуточное соединение 1.3 можно далее заместить либо путем C-H-активации, либо электрофильного ароматического замещения с

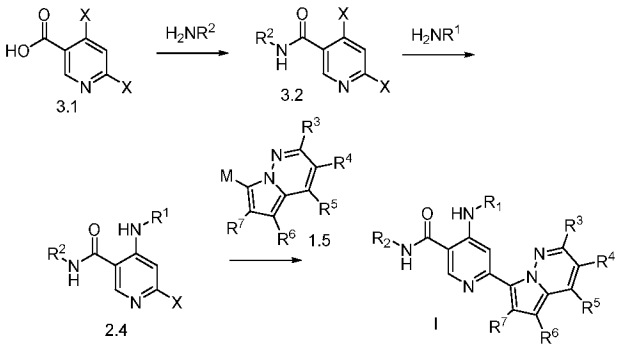
применением подходящего реагента (например, селектофтора (selectfluor) и т.д.) с получением промежуточного соединения 1.4. Затем можно осуществить бмен металл - галоген–X на –M с применением подходящего реагента (например, n-BuLi и т.д.) или присоединение переходного металла с применением палладиевого катализатора и источника металла (например, B_2Pin_2, Me_6Sn_2 и т.д.), в результате чего получали промежуточное соединение 1.5, где M представляет собой металл, такой как олово или бор. В альтернативном варианте, замещенный 1-аминопиррол 1.6 можно преобразовать в пирроло[1,2-b]пиридазин гетероцикл 1.7 путем конденсации как описано выше. Гетероцикл 1.7 можно преобразовать путем галогенирование в промежуточное соединение типа 1.4.

Схема 2:



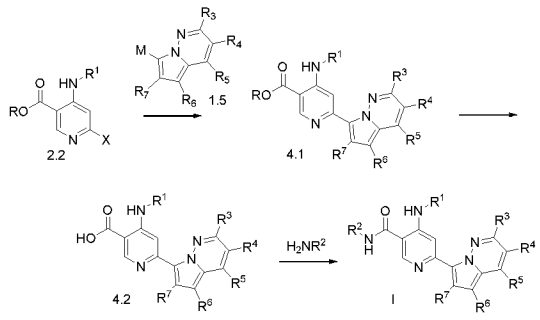
Соединения Формулы (I) можно собрать путем осуществления сначала реакции амина с промежуточным соединением 2.1 в C-4 с получением промежуточного соединения 2.2. Последующее преобразование в кислоту 2.3 с применением подходящего реагента (например, LiOH, LiI и пиридина и т.д.) позволяет ввести второй амин, что позволяет получить амид 2.4 с применением стандартных условий для образования амидной связи (например, DIPEA с HATU и т.д.). Реакция сочетаний содержащий металл молекул (1.5) с промежуточным соединением 2.4 с применением подходящего катализатора, такого как палладиевый катализатор, позволяет получить соединение Формулы (I).

Схема 3:



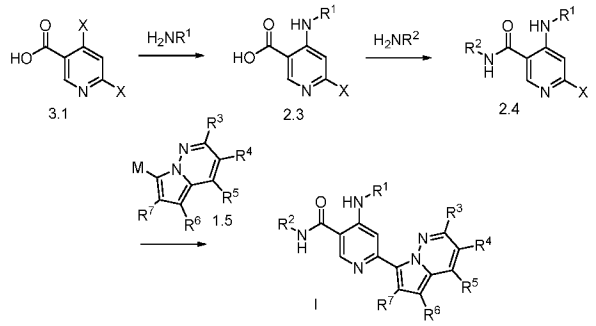
В качестве альтернативы, соединения Формулы (I) могут быть собраны путем осуществления сначала добавления амина к карбоновой кислоте 3.1 с применением стандартного образования амидной связи (например, DIPEA с HATU и т.д.), в результате чего образуется амид 3.2. Добавление амина в положении C-4 соединения 3.2 позволяет получить промежуточное соединение 2.4, которое можно, в свою очередь, соединить с промежуточным соединением 1.5 с применением подходящего катализатора, такого как палладиевый катализатор, с получением соединения Формулы (I).

Схема 4:



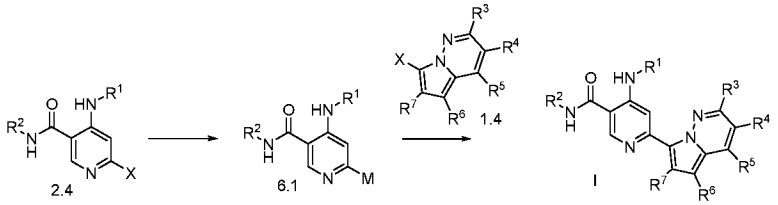
Соединение Формулы (I) также можно получить как показано в Схеме 4, начиная с сочетания Промежуточного соединения 2.2 и гетероцикла 1.5 с применением подходящего катализатора, такого как палладиевый катализатор, с получением соединения 4.1. Преобразование сложного эфира 4.1 в карбоновую кислоту 4.2 можно осуществить с применением известных условий (например, LiOH, LiI с пиридином и т.д.). Соединение Формулы (I) можно получить путем применения амина к промежуточному соединению 4.2 с применением стандартных условий образования амидной связи (например, HATU с DIPEA и т.д.).

Схема 5:



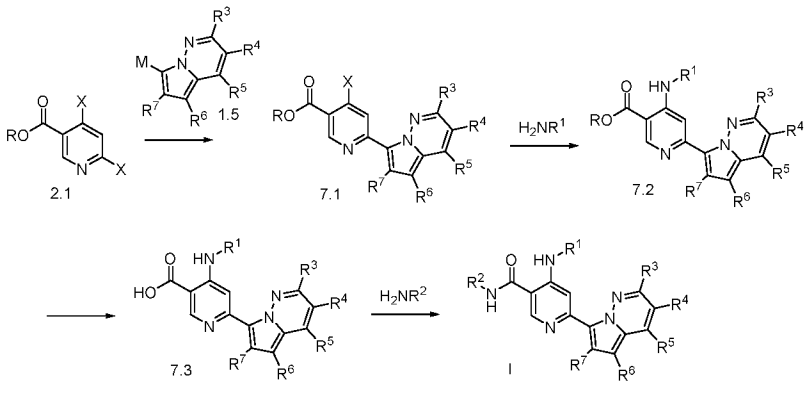
Как показано на Схеме 5, амин можно добавить по положению C-4 соединения 3.1 с применением основания (например, NaH, LiHMDS и т.д.) чтобы напрямую получить промежуточное соединение 2.3. Это соединение можно преобразовать в соединение (I) так же, как показано на Схеме 2.

Схема 6:



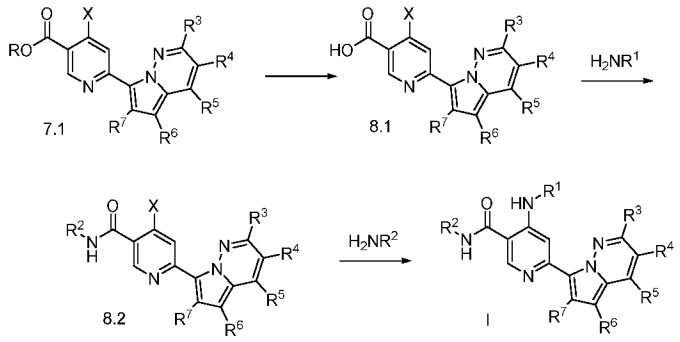
Используя в качестве исходного материала промежуточное соединение 2.4, можно осуществить реакцию соединения с подходящим реагентом (например, гексаметилдитином и т.д.) с получением соединения 6.1. Это соединение можно сочетать с галогенированным гетероциклом 1.4 с применением подходящего катализатора (например, палладиевого катализатора и т.д.) для получения соединения (I).

Схема 7:



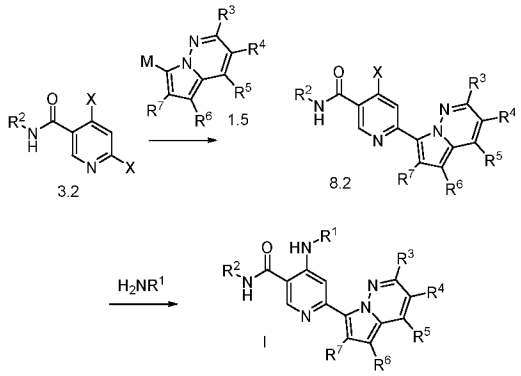
При альтернативном порядке синтеза вначале можно соединение 2.1 подвергнуть реакции сочетания с промежуточным соединением 1.5 с применением подходящего катализатора, такого как палладиевый катализатор, что приводит к получению моногалогенированного продукта 7.1. Добавление амина позволяет получить сложноэфирное промежуточное соединение 7.2, после чего преобразование в карбоновую кислоту позволяет получить промежуточное соединение 7.3. Добавление амида с применением условий образования амидной связи (например, DIPEA и HATU и т.д.) позволяет получить соединение (I).

Схема 8:



Дополнительно, как показано на Схеме 8, сложный эфир 7.1 можно преобразовать в соответствующую карбоновую кислоту 8.1 с применением известных условий гидролиза (например, LiOH, LiI с пиридином и т.д.). Затем, после применения стандартных условий образования амидной связи (например, DIPEA с HATU и т.д.) для получения промежуточного соединения 8.2, можно осуществить введение амина в положении C-4 с получением соединения (I).

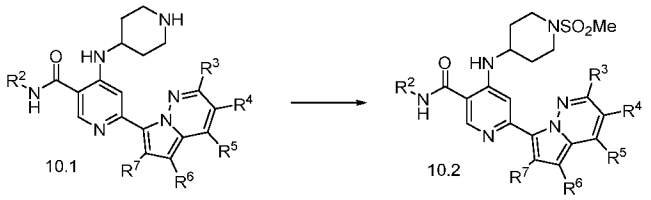
Схема 9:



Начиная с амидного промежуточного соединения 3.2, сочетание с гетероциклом 1.5 с использованием подходящего катализатора (например, палладиевого катализатора и т.д.) может позволить получить

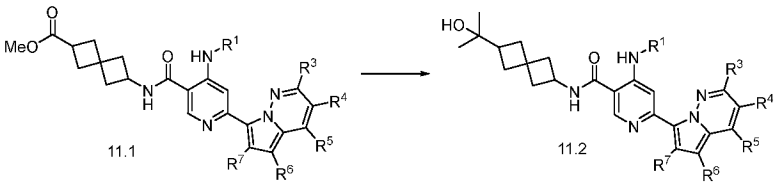
моногалогенированное промежуточное соединение 9.2, которое можно преобразовать в соединение (I) как описано в Схеме 8.

Схема 10:



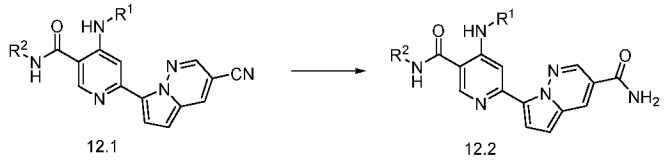
Также отмечено, что можно осуществлять манипуляции с введенными группами R после их введения. Конкретный иллюстративный пример изменения группы R^1 показан на Схеме 10, где проводят реакцию вторичного амина 10.1 для получения метилсульфонамида 10.2. В R^1 также могут присутствовать другие функциональне группы, и с ними также можно проводить манипуляции. Эти группы и манипуляции могут включать, но не ограничиваются перечисленными: окисление, удаление или вытеснение с применением подходящих реагентов, известных специалистам в данной области. Последовательность синтетических манипуляций можно осуществлять образом, согласующимся со способами, описанными в Схемах 1-9, без ограничения конечным этапом получения соединения.

Схема 11:



Можно также варьировать группу R^2 после образования амида. Иллюстративный пример показан на схеме 11, но присутствующие группы и синтетические манипуляции не ограничиваются показанными на Схеме 11, где проводят реакцию метилового эфира 11.1 с MeMgX или MeLi, в результате чего получают показанный третичный спирт 11.2. Последовательность синтетических манипуляций можно осуществлять образом, согласующимся со способами, описанными в Схемах 1-9, без ограничения конечным этапом получения соединения.

Схема 12:

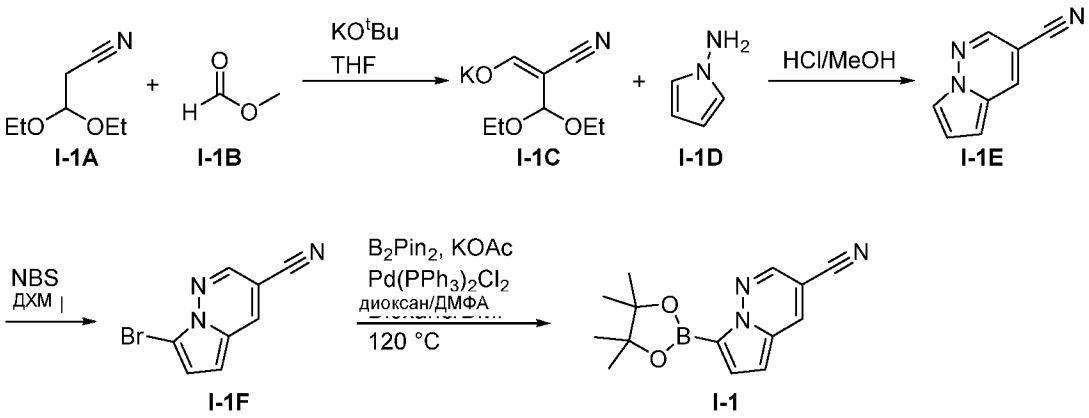


12.1 12.2

Группы R^3, R^4, R^5, R^6 и R^7, присутствующие на пирроло[1,2-b]пиридазиновом гетероцикле, также можно подвергать манипуляциям после их присоединения к пиридиновому ядру. Иллюстративный пример показан на Схеме 12, но присутствующие группы и синтетические манипуляции не ограничиваются показанными на этой Схеме. Такое соединение как 12.1, содержащее цианогруппу, можно преобразовать в соответствующий карбоксамид 12.2. Последовательность синтетических манипуляций можно осуществлять образом, согласующимся со способами, описанными в Схемах 1-9, без ограничения конечным этапом получения соединения.

2. СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Получение промежуточного соединения I-1:



3,3-диэтокси-2-формилпропионитрил, калиевая соль (I-1C):

К перемешиваемому раствору 3,3-диэтоксипропан-нитрила (**I-1A**, 283.80 г, 1.98 моль) и метилформиата (**I-1B**, 148.80 г, 2.48 моль) в безводном ТГФ (1.1 L) при 10 °C добавляли 1.0 M трет-бутоксид калия в ТГФ (2.2 л, 2.2 моль). Температуру поддерживали в диапазоне от 10 °C до 15 °C в течение 45-ного добавления. После добавления полученную жидкую массу перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Затем добавляли гексан (400 мл) и продолжали перемешивание в течение еще 20 мин. Суспензию фильтровали и промывали

остаток смесью 1/1 гексаны/ТГФ и сушили в течение ночи при 60 °C в вакуумной печи с получением **I-1C**. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD) соответствовал целевой структуре.

Пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (I-1E):

Перемешиваемую суспензию калиевой соли 3,3-диэтокси-2-формилпропионитрила (**I-1C**, 5.10 г, 24.36 ммоль) охлаждали до 0 °C и добавляли концентрированную HCl (7.11 мл, 85.26 ммоль) по каплям с такой скоростью, чтобы внутренняя температура реакции не поднималась выше 20 °C. По завершении добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. К этой реакционной смеси добавляли раствор 1-аминопиррола (**I-1D**, 1.00 г, 12.18 ммоль) в метаноле (4.0 мл). После добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 90 °C в течение 2 ч. После завершения нагревания реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до примерно половины исходного объема. К полученному остатку осторожно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия добавляли до прекращения образования пузырей. Раствор экстрагировали двумя порциями этилацетата. Объединенные органические слои сушили при помощи сульфата натрия, фильтровали, концентрировали *под вакуумом*, а полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали **I-1E**.

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.93 (ddd, J = 2.6, 1.4, 0.6 Гц, 1H), 7.04 (dd, J = 4.5, 2.7 Гц, 1H), 6.84 (dd, J = 4.6, 1.4 Гц, 1H).

7-бромпирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (I-1F):

К раствору пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1E**, 840.0 мг, 5.9 ммоль) в MeCN (30 мл) при комнатной температуре добавляли N-бромсукцинимид (NBS) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем вливали в насыщенный водный бикарбонат натрия. Раствор концентрировали *под вакуумом* для удаления ацетонитрила. Полученный водный слой экстрагировали тремя порциями EtOAc. Объединенные органические слои сушили при помощи сульфата натрия, фильтровали, концентрировали *под вакуумом* и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали **I-1F**.

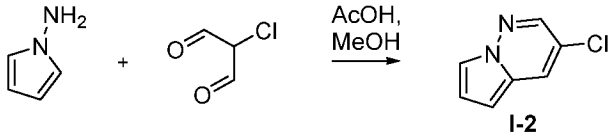
1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.28 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 4.8 Гц, 1H).

7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (I-1):

В склянку для микроволновой обработки загружали 7-бромпирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (**I-1F**, 416.5 мг, 1.9 ммоль), бис(пинаколато)дибор (762.1 мг, 3.0 ммоль), ацетат калия (552.3 мг, 5.6 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (65.8 мг, 0.094 ммоль). Добавляли диоксан (8.0 мл) и ДМФА (4.0 мл) и дегазировали реакционную смесь барботируемым аргоном в течение 2 минут. Сосуд запечатывали и нагревали реакционную смесь при 120 °C в микроволновом реакторе в течение 60 минут. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток разделяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали второй порцией EtOAc, объединенные органические слои сушили при помощи сульфата натрия, фильтровали через целитовую пробку и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали **I-1**.

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.31 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 1.41 (s, 12H).

Получение промежуточного соединения I-2:

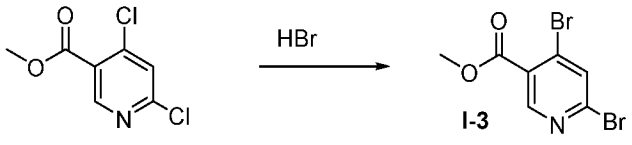


I-2

3-хлорпирроло[1,2-b]пиридазин (I-2): 1-аминопиррол (0.50 г, 6.1 ммоль) растворяли в 3:1 MeOH:AcOH (16 мл) при комнатной температуре, после чего добавляли 2-хлормалоновый альдегид (0.78 г, 7.3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем нагревали до 80 °C в течение 16 ч. Растворители удаляли роторным испарением, а неочищенный остаток разделяли между водой EtOAc. Слои разделяли и водный слой однократно экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Затем сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали продукт - 3-хлорпирроло[1,2-b]пиридазин (**I-2**).

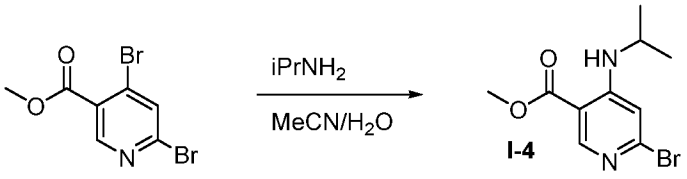
1H-ЯМР (400 МГЦ, ХЛОРОФОРМ-*D*) Δ 7.93 (D, *J* = 2.5 ГЦ, 1H), 7.75 – 7.70 (M, 1H), 7.69 (D, *J* = 2.5 ГЦ, 1H), 6.86 (DD, *J* = 4.3, 2.8 ГЦ, 1H), 6.45 (DD, *J* = 4.3, 1.4 ГЦ, 1H).

Получение промежуточного соединения I-3:



Метил-4,6-дибромникотинат (I-3): Метил-4,6-дихлорникотинат (5.0 г, 24.3 ммоль) суспендировали в гидробромиде (33% в уксусное кислоте, 24 мл). Реакционный сосуд запечатывали и нагревали до 60 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (H_2O). Полученные твердые вещества фильтровали, промывали водой (H_2O). Затем твердые вещества суспендировали в H_2O и подщелачивали водным гидроксидом натрия. Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 раза). Полученные органические слои объединяли, сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали, в результате чего получали метил 4,6-дибромникотинат.
ЭС/МС: 296.182 ($M+H^+$).

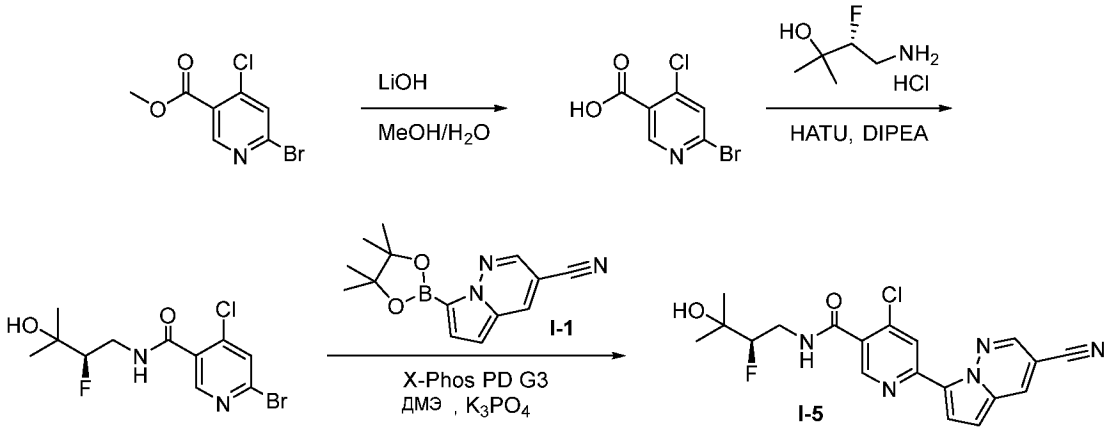
Получение промежуточного соединения I-4:



Метил 6-бром-4-(изопропиламино)никотинат (I-4): К раствору метил-4,6-дибромникотината (7.16 г, 24.3 ммоль) в ацетонитриле (125 мл) и H_2O (3 мл) добавляли изопропиламин (15.3 мл, 177 ммоль). Реакционный сосуд запечатывали и нагревали до 80 °C в течение 2 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Полученное масло очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали метил 6-бром-4-(изопропиламино)никотинат.
ЭС/МС: 273.569 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (dq, J = 13.1, 6.5 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

Получение промежуточного соединения I-5:



6-бром-4-хлорникотиновая кислота. К раствору метил-6-бром-4-хлорникотината (15 г, 59.89 ммоль) в метаноле (240 мл) добавляли гидроксид лития (2.93 г, 119.77 ммоль) в воде (68 мл). Раствор нагревали до 43 °C в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры. Водный раствор хлороводородной кислоты (1M, 120 мл) добавляли и удаляли летучие вещества *под вакуумом*. Полученную жидкую массу фильтровали и промывали водой (H_2O), в результате чего получали 6-бром-4-хлорникотиновую кислоту.

ЭС/МС: 237.967 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).

(R)-6-бром-4-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид. К раствору 6-бром-4-хлорникотиновой кислоты (3 г, 12.69 ммоль) в ДМФА (42 мл) добавляли HATU (6.27 г, 16.49 ммоль), (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-ол гидрохлорид (2.4 г, 15.23 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (5.62 мл, 32.26 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли этилацетатом. Органический раствор промывали насыщенным водным раствором хлорида лития (3 раза), затем сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали (R)-6-бром-4-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид.

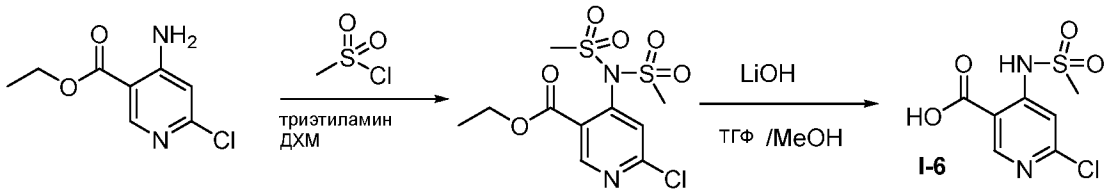
ЭС/МС: 341.089 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8.88 (t, J = 5.5 Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.28 (ddd, J = 49.3, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 3.84 – 3.63 (m, 1H), 3.40 – 3.22 (m, 1H), 1.13 (d, J = 7.0 Гц, 6H).

(R)-4-хлор-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (I-5). К раствору (R)-6-бром-4-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (0.2 г, 0.59 ммоль) в ДМЭ (3.9 мл) добавляли 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0.24 г, 0.9 ммоль), XPhos Pd G3 (0.05 г, 0.06 ммоль), и водный раствор трехосновного фосфата калия (2M, 0.59 мл, 1.18 ммоль). Полученный раствор дегазировали аргоном и нагревали до 120 °C в течение 12 минут в микроволновом реакторе. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали (R)-4-хлор-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид.

ЭС/МС: 402.220 ($M+H^+$).

<u>Получение промежуточного соединения I-6:</u>



Этил 6-хлор-4-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)никотинат: К раствору этил-4-амино-6-хлорникотината (334 мг, 1.67 ммоль) и триэтиламина (0.7 мл, 5 ммоль) в дихлорметане (5 мл), добавляли метансульфонилхлорид (0.39 мл, 5 ммоль) медленно. Смесь перемешивали в течение ночи. Разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. Смесь очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

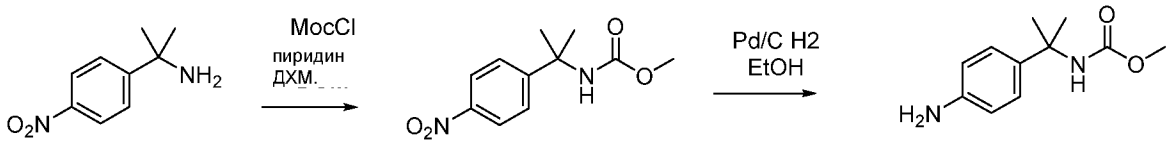
ЭС/МС: 357 $[M+H]^+$

6-хлор-4-(метилсульфонамидо)никотиновая кислота (I-6): К раствору этил-6-хлор-4-(N-(метилсульфонил)метилсульфонамидо)никотината (60 мг, 0.17 ммоль) в ТГФ/ MeOH (1 мл/ 0.5 мл), добавляли гидроксид лития (20 мг, 0.8 ммоль). Эту смесь нагревали до 50 ^{O}C в течение 3 ч. Подкисляли при помощи HCl (1н.) и

экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили и концентрировали, в результате чего получали **I-6**, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 251 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-7:



I-7A I-7B I-7

Метил(2-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)карбамат (I-7B):

К раствору 2-(4-нитрофенил)пропан-2-амина (**I-7A**, 250 мг, 1.15 ммоль) и пиридина (0.25 мл, 3.15 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 град добавляли метилхлорформиат (0.11 мл, 1.43 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали, промывали этилацетатом и промывали 1 н. раствором HCl три раза. Органический экстракт сушили при помощи сульфата натрия, в результате чего получали **I-7B**.

ЭС/МС: 239.0 $(M+H^+)$.

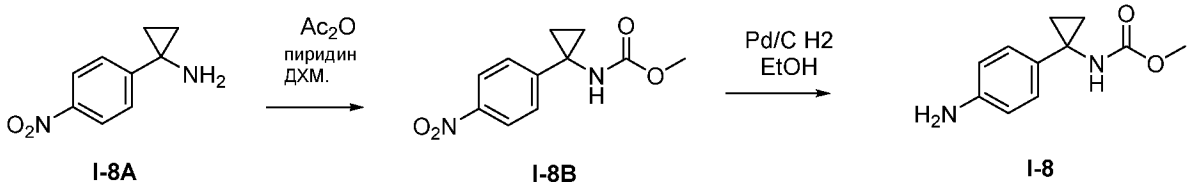
1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.18 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 7.56 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.66 (s, 6H).

Метил(2-(4-аминофенил)пропан-2-ил)карбамат (I-7):

Раствор метил(2-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)карбамата (**I-7B**, 101 мг, 0.424 ммоль) в EtOH (10 мл) дегазировали аргоном и вакуумом. Pd/C (10%, 26 мг, 0.0248 ммоль) добавляли и перемешивали смесь с применением баллона H_2 в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита, смывали этилацетатом и концентрировали фильтрат, в результате чего получали **I-7**.

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.70 - 6.57 (m, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 1.63 (s, 6H).

Получение промежуточного соединения I-8:



I-8A I-8B I-8

Метил(1-(4-нитрофенил)циклопропил)карбамат (I-8B):

К раствору 1-(4-нитрофенил)циклопропан-1-амина (**I-8A**, 250 мг, 1.16 ммоль) и пиридина (0.3 мл, 3.72 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 град. добавляли метилхлорформиат (0.1 мл, 1.30 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали, промывали этилацетатом и промывали 1 нормальным раствором HCl три раза. Органический экстракт сушили при помощи сульфата натрия, в результате чего получали **I-8B**.

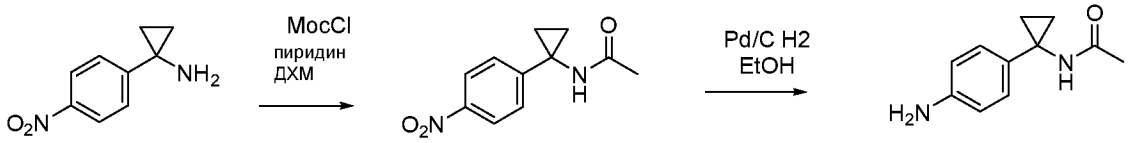
1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.14 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 7.33 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 5.44 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.40 (m, 4H).

Метил(1-(4-аминофенил)циклопропил)карбамат (I-8):

Раствор (1-(4-нитрофенил)циклопропил)карбамата (**I-8B**, 227 мг, 0.961 ммоль) в EtOH (15 мл) дегазировали аргоном и вакуумом. К этому добавляли Pd/C (10%, 60 мг, 0.0564 ммоль) и перемешивали смесь с использованием баллона H_2 в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита, смывали этилацетатом и концентрировали фильтрат, в результате чего получали **I-8**.

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.08 (dd, J = 33.4, 8.0 Гц, 2H), 6.72 - 6.56 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 3.62 (d, J = 4.8 Гц, 3H), 3.09 (d, J = 47.9 Гц, 2H), 1.22 (t, J = 7.0 Гц, 4H).

<u>Получение промежуточного соединения I-9:</u>



I-9A I-9B I-9

Метил(1-(4-нитрофенил)циклопропил)ацетамид (I-9B):

К раствору 1-(4-нитрофенил)циклопропан-1-амина (**I-9A**, 250 мг, 1.16 ммоль) и пиридина (0.3 мл, 3.72 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C добавляли уксусный

ангидрид (0.12 мл, 1.27 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали, промывали этилацетатом и промывали 1н. раствором HCl три раза. Органический экстракт сушили при помощи сульфата натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали **I-9B**.

ЭС/МС: 221.0 ($M+H^+$).

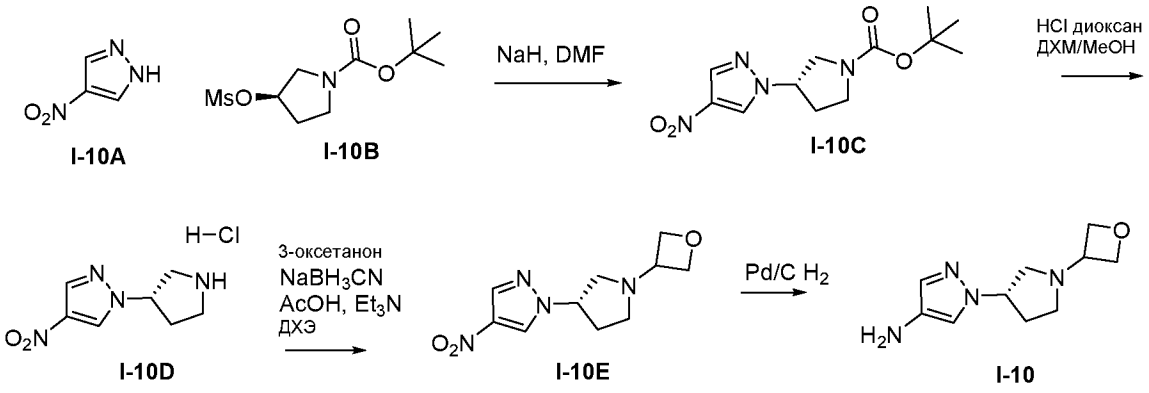
1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.13 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 7.30 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 6.15 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.40 (s, 4H).

Метил(1-(4-аминофенил)циклопропил)ацетамид (I-9):

Раствор (1-(4-нитрофенил)циклопропил)ацетамида (**I-9B**, 217 мг, 0.985 ммоль) в EtOH (15 мл) дегазировали аргоном и вакуумом, затем добавляли Pd/C (10%, 60 мг, 0.0564 ммоль) и перемешивали с использованием баллона H_2 в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита, смывали этилацетатом и концентрировали фильтрат, в результате чего получали **I-9**.

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.06 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 5.59 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 3.72 - 3.38 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 0.85 (t, J = 7.4 Гц, 4H).

Получение промежуточного соединения I-10:



Трет-бутил-(S)-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (I-10C):

К раствору 4-нитро-1H-пиразола (**I-10A**, 250 мг, 2.211 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °C, добавляли гидрид натрия, 60% дисперсия в масле (60%, 133 мг, 3.316 ммоль). После перемешивания в течение 1.5 ч добавляли раствор трет-бутил-(R)-3-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**I-10B**, 704 мг, 2.653 ммоль) в

5 мл ДМФА и нагревали смесь при 95 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и дважды промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили при помощи сульфата натрия и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали **I-10C**.

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.16 (s, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 1H), 4.89 (p, J = 5.7 Гц, 1H), 3.87 (dd, J = 12.0, 6.5 Гц, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.60 - 2.34 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

(S)-4-нитро-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразола гидрохлорид (I-10D):

К раствору трет-бутил-(S)-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**I-10C**, 248.3 мг, 0.880 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 750 мкл HCl (4.0M в диоксане). Через 4 ч добавляли HCl (1 мл) и MeOH (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 40 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, в результате чего получали **I-10D**.

ЭС/МС: 183.2 ($M+H^+$).

(S)-4-нитро-1-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол (I-10E):

К раствору (S)-4-нитро-1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразола гидрохлорида (**I-10D**, 186 мг, 0.851 ммоль), триэтиламина (0.12 мл, 0.861 ммоль) и 3-оксетанона (0.250 мл, 4.267 ммоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли AcOH (250 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли цианоборогидрид натрия (270 мг, 4.296 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 55 °C в течение ночи. Реакционную смесь разделяли дихлорметаном и солевым раствором. Органический экстракт сушили при помощи сульфата натрия и очищали полученный остаток хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали **I-10E**.

ЭС/МС: 239.2 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.39 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 5.01 - 4.86 (m, 1H), 4.72 (td, J = 6.6, 2.8 Гц, 2H), 4.67 (t, J = 6.1 Гц, 1H), 4.63 (t, J = 6.1 Гц, 1H), 3.77 (tt, J = 6.8, 5.8 Гц, 1H), 2.98 (ddd, J = 17.9, 9.1, 3.8 Гц, 2H), 2.86 (dd, J = 10.2, 6.7 Гц, 1H), 2.63 - 2.45 (m, 2H), 2.30 - 2.05 (m, 1H).

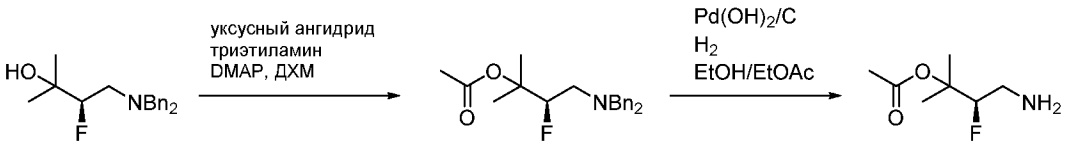
(S)-1-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин (I-10):

Раствор (S)-4-нитро-1-(1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразола (**I-10E**, 82.8 мг, 0.348 ммоль) в EtOH (5 мл) дегазировали аргоном и вакуумом, а затем добавляли Pd/C (10%, 22 мг, 0.021 ммоль) и перемешивали смесь с использованием баллона H_2 в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита, смывали этилацетатом и концентрировали фильтрат, в результате чего получали **I-10**.

ЭС/МС: 209.1 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.21 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 4.77 (ddt, J = 9.4, 7.2, 4.7 Гц, 1H), 4.69 (td, J = 6.6, 2.7 Гц, 2H), 4.63 (dt, J = 10.4, 6.0 Гц, 2H), 3.82 - 3.62 (m, 1H), 2.82 (pd, J = 8.8, 7.9, 3.9 Гц, 3H), 2.53 (td, J = 8.5, 6.3 Гц, 1H), 2.41 (dtd, J = 13.8, 8.6, 5.4 Гц, 1H), 2.25 - 2.04 (m, 1H).

Получение промежуточного соединения I-11:



I-11

(R)-4-(дибензиламино)-3-фтор-2-метилбутен-2-илацетат:

К раствору (R)-4-(дибензиламино)-3-фтор-2-метилбутен-2-ола (800.0 мг, 2.6 ммоль) и уксусного ангидрида (0.276 мл, 2.9 ммоль) добавляли DMAP (16.2 мг, 0.13 ммоль) триэтиламин (0.56 мл, 4.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C до тех пор, когда масс-спектрометрия показывала полное поглощение исходного материала. После завершения реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* и очищали хроматографией на колонке с силикагелам (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 344.2 ($M+H^+$).

(R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-илацетат (I-11):

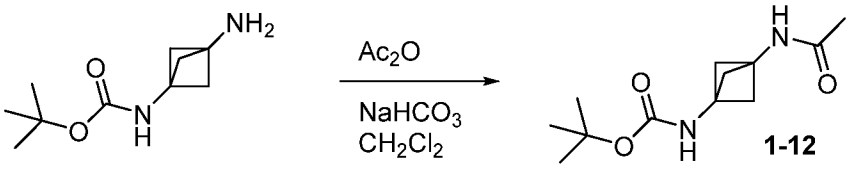
К раствору R)-4-(дибензиламино)-3-фтор-2-метилбутен-2-илацетата (748.0 мг, 2.2 ммоль) в EtOH (8.0 мл) и EtOAc (8.0 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ на угле. Откачивали атмосферу, трижды снова закачивали водород, а после чего в ходе реакции поддерживали водородную среду. Через ч реакционную смесь

фильтровали и концентрировали *под вакуумом*, в результате чего получали **I-11**, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 164.0 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-12:

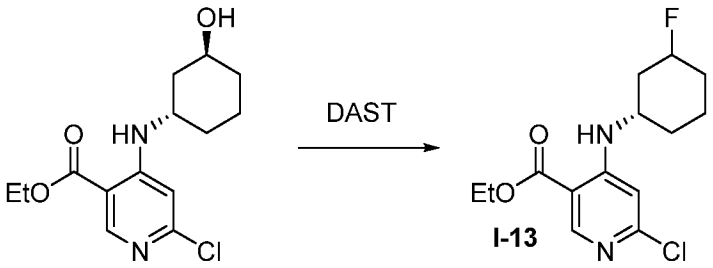
Трет-бутил-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат



Трет-бутил-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат: К раствору трет-бутил-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат (303 мг, 1.5 ммоль) в CH_2Cl_2 (7.5 мл) при 0 °C добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (15 мл) и уксусный ангидрид (0.73 мл, 7.7 ммоль). Двухфазный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 ч. Эту смесь экстрагировали дихлорметаном (CH_2Cl_2) (3 раза). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Полученный материал использовали без дальнейшей очистки.

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.80 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

Получение промежуточного соединения I-13:

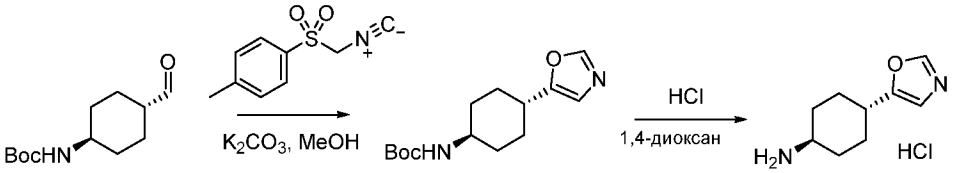


Этил 6-хлор-4-(((1S)-3-фторциклогексил)амино)никотинат: Этил-6-хлор-4-(((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинат (0.13 г, 0.44 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл) и доводили до 0 °C. Затем по каплям добавляли DAST (диэтиламиносеры трифторид) (0.069 мл, 0.52 ммоль) на протяжении 1 минуты. Через 5 минут реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора

$NaHCO_3$ (1 мл, вливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 5 мл). Органические слои объединяли, сушили при помощи MgSO4, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный остаток, который дополнительно очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 301.4 $[M+H^+]$.

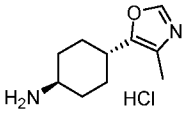
Получение промежуточного соединения I-14



(1r,4r)-4-(оксазол-5-ил)циклогексан-1-амин гидрохлорид (I-14): К раствору трет-бутил-((1r,4r)-4-формилциклогексил)карбамата (500 мг, 2.2 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли п-толуолсульфонилметилизоцианид (430 мг, 2.2 ммоль) и нагревали полученную смесь при 65 °C в течение 12 ч. Эту смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали 2 х 20мл EtOAc. Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали чистый трет-бутил-((1r,4r)-4-(оксазол-5-ил)циклогексил)карбамат. Его растворяли в HCl (4.0M в диоксане, 4 мл, 16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего сразу концентрировали реакционную смесь досуха , в результате чего получали **I-14** в виде соли HCl, которую использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 167.1 $[M+H]^+$

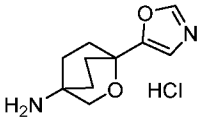
Получение промежуточного соединения I-15



(1r,4r)-4-(4-метилоксазол-5-ил)циклогексан-1-амин гидрохлорид (I-15): (1r,4r)-4-(4-метилоксазол-5-ил)циклогексан-1-амин гидрохлорид получали так же как соединение **I-14**, с заменой п-толуолсульфонилметилизоцианид 1-метил-1-тозилметилизоцианидом.

ЭС/МС: 181.1 $[M+H]^+$

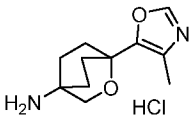
Получение промежуточного соединения I-16



1-(оксазол-5-ил)-2-косабицикло[2.2.2]октан-4-амин гидрохлорид (I-16): 1-(оксазол-5-ил)-2-косабицикло[2.2.2]октан-4-амингидрохлорид получали так же как соединение **I-14**, с заменой трет-бутил-((1r,4r)-4-формилциклогексил)карбамат трет-бутил-(1-формил-2-косабицикло[2.2.2]октан-4-ил)карбаматом.

ЭС/МС: 195.1 $[M+H]^+$

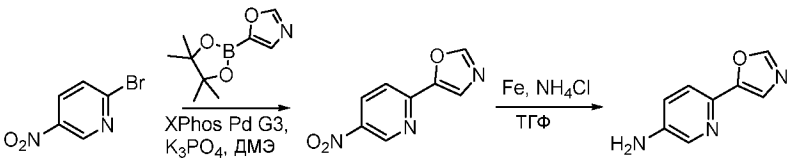
Получение промежуточного соединения I-17



1-(4-метилоксазол-5-ил)-2-косабицикло[2.2.2]октан-4-амин гидрохлорид (I-17): 1-(4-метилоксазол-5-ил)-2-косабицикло[2.2.2]октан-4-амин гидрохлорид получали так же как соединение **I-16,** используя вместо п-толуолсульфонилметилизоцианида 1-метил-1-тозилметилизоцианид.

ЭС/МС: 209.1 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-18



5-(5-нитропиридин-2-ил)оксазол: К раствору 2-бром-5-нитропиридина (125 мг, 0.62 ммоль) в ДМЭ (2.5 мл) добавляли XPhos Pd G3 (43 мг, 0.051 ммоль), 5-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (132 мг, 0.68 ммоль) и K_3PO_4 (0.5М в воде, 1.5 мл, 0.77 ммоль). Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 20 минут, после чего ее вливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 15 мл)). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле

LiHMDS/ТГФ/-78°С

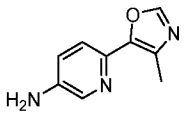
(элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали 5-(5-нитропиридин-2-ил)оксазол.

ЭС/МС: 192.0 $[M+H]^+$

6-(оксазол-5-ил)пиридин-3-амин (I-18): 5-(5-нитропиридин-2-ил)оксазол (178 мг, 0.093 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл), после чего добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (1 мл) и железо (312 мг, 5.6 ммоль) и нагревали полученную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем эту смесь фильтровали через слой целита, который споласкивали метанолом (MeOH) (5 мл), добавляли к воде (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали **I-18**, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 162.1 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-19



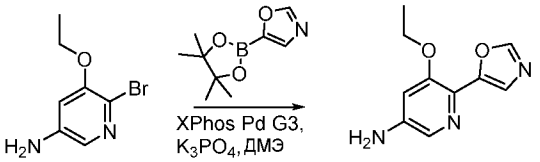
4-метил-5-(5-нитропиридин-2-ил)оксазол: К раствору 5-нитропиколинальдегида (500 мг, 3.3 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 1-метил-1-тозилметилизоцианид (825 мг, 3.9 ммоль) и нагревали полученную смесь при 65 °C в течение 12 ч. Эту смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали при помощи 2 x 20 мл EtOAc. Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 206.1 $[M+H]^+$

6-(4-метилоксазол-5-ил)пиридин-3-амин (I-19): 4-метил-5-(5-нитропиридин-2-ил)оксазол (200 мг, 0.098 ммоль) растворяли в ТГФ (3 мл), после чего добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (1 мл) и железо (327 мг, 5.8 ммоль) и нагревали полученную смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем эту смесь фильтровали через слой целита, который споласкивали метанолом (MeOH) (5 мл), добавляли к воде (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали **I-19**, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 176.1 $[M+H]^+$

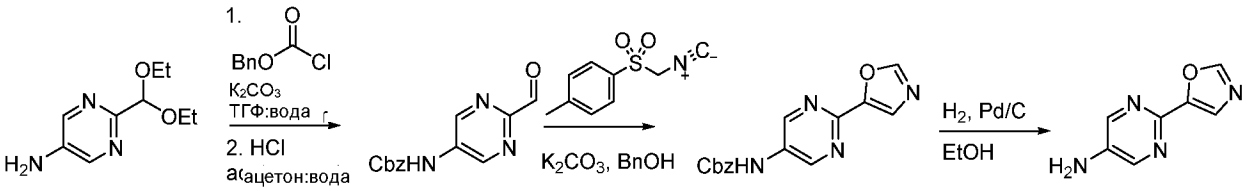
Получение промежуточного соединения I-20



5-этокси-6-(оксазол-5-ил)пиридин-3-амин (I-20): К раствору 6-бром-5-этоксипиридин-3-амина (100 мг, 0.51 ммоль) в ДМЭ (2 мл) добавляли XPhos Pd G3 (33 мг, 0.038 ммоль), 5-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (99 мг, 0.51 ммоль) и K_3PO_4 (0.5М в воде, 1.2 мл, 0.58 ммоль). Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 20 минут, после чего ее вливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 15 мл)). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали целевой продукт, который использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 206.1 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-21



Бензил (2-формилпиримидин-5-ил)карбамат: К раствору 2-(диэтоксиметил)пиримидин-5-амина (1.00 г, 5.07 ммоль) в смеси 1:1 ТГФ:вода (12 мл) добавляли K_2CO_3 (1.40 г, 10.1 ммоль) и бензилхлорформиат (0.79 мл, 5.58 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 30 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт, который затем растворяли в ацетоне (10 мл) и 1 н. HCl (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Ацетон удаляли роторным испарением и разделяли полученную смесь между насыщенным водным

раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и EtOAc (25 мл), водный слой еще раз экстрагировали этилацетатом (25 мл), объединенные органические вещества сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали бензил (2-формилпиримидин-5-ил)карбамат, который использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 258.1 $[M+H]^+$

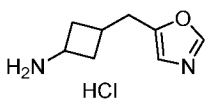
Бензил-(2-(оксазол-5-ил)пиримидин-5-ил)карбамат: К раствору бензил-(2-формилпиримидин-5-ил)карбамата (225 мг, 0.88 ммоль) в BnOH (4 мл) добавляли п-толуолсульфонилметилизоцианид (171 мг, 0.88 ммоль) и нагревали полученную смесь при 65 °C в течение 16 ч. Эту смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали с использованием 2 x 30 мл EtOAc. Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток, все еще содержащий значительное количество BnOH, очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 297.2 $[M+H]^+$

2-(оксазол-5-ил)пиримидин-5-амин (I-21): К раствору бензил (2-(оксазол-5-ил)пиримидин-5-ил)карбамата (225 мг, 0.076 ммоль) в EtOH (10 мл) в 50 мл круглодонной колбе добавляли 10% Pd/C (323 мг, 0.015 ммоль). В свободное пространство закачивали газообразный H_2, а затем присоединяли к реакционной колбе баллон с H_2. Через 13 ч реакционную смесь фильтровали через целит, споласкивали EtOH (2 x 15 мл) и концентрировали полученный раствор в EtOH досуха, в результате чего получали неочищенное соединение **I-21**, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 163.1 $[M+H]^+$

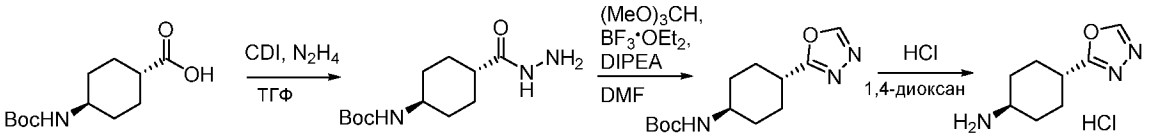
<u>Получение промежуточного соединения I-22</u>



3-(оксазол-5-илметил)циклобутен-1-амин гидрохлорид (I-22): 3-(оксазол-5-илметил)циклобутен-1-амина гидрохлорид получали так же как соединение **I-14**, используя вместо трет-бутил-((1r,4r)-4-формилциклогексил)карбамата известное соединение трет-бутил-(3-(2-оксоэтил)циклобутил)карбамат.

ЭС/МС: 153.1 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-23



Трет-бутил-((1r,4r)-4-(гидразинкарбонил)циклогексил)карбамат: К раствору (1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (1.5 г, 6.2 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли CDI (1.25 г, 7.7 ммоль) одной твердой порцией и оставляли полученную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли гидразин гидрат (1.05 г, 21 ммоль) одной порцией и оставляли перемешиваться в течение 30 минут, после чего реакционную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали тетрагидрофураном (1 x 50 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт, который использовали далее без дополнительной очистки.

ЭС/МС: 258.0 $[M+H]^+$

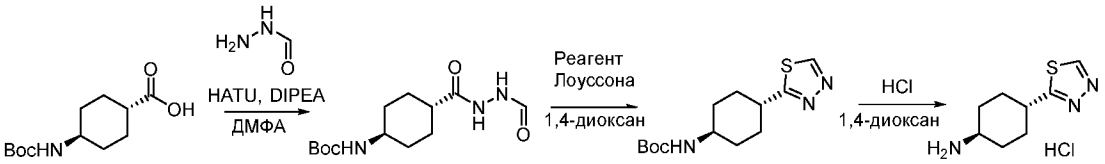
трет-бутил-((1r,4r)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклогексил)карбамат: К раствору трет-бутил-((1r,4r)-4-(гидразинкарбонил)циклогексил)карбамата (556 мг, 2.2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли триметилортоформиат (1.3 мл, 12 ммоль) и $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.01 мл, 0.011 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение 4 ч, после чего давали остыть ей до комнатной температуры, добавляли DIPEA (0.23 мл, 1.3 ммоль) и оставляли смесь перемешиваться в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь вливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 268.0 $[M+H]^+$

(1r,4r)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклогексан-1-амин гидрохлорид (I-23): трет-бутил-((1r,4r)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклогексил)карбамат (100 мг, 0.37 ммоль) растворяли в HCl (4.0M в диоксане, 4 мл, 16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего сразу концентрировали реакционную смесь досуха , в результате чего получали **I-23** в виде соли HCl, которую использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 168.1 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-24



трет-бутил-((1r,4r)-4-(2-формилгидразин-1-карбонил)циклогексил)карбамат: К раствору (1r,4r)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (250 мг, 1.0 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли муравьиный кислотагидразид (80 мг, 1.3 ммоль), HATU (469 мг, 1.2 ммоль) и наконец DIPEA (0.45 мл, 2.6 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. После завершения реакционную смесь вливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 15 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 285.9 $[M+H]^+$

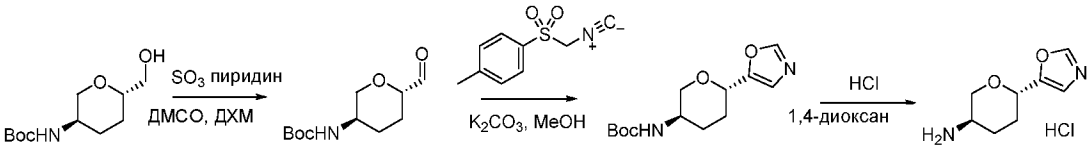
трет-бутил-((1r,4r)-4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклогексил)карбамат: К раствору трет-бутил-((1r,4r)-4-(2-формилгидразин-1-карбонил)циклогексил)карбамата (193 мг, 0.68 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли реагент Лоуссона (301 мг, 0.74 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь вливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 15 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 284.0 $[M+H]^+$

(1r,4r)-4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклогексан-1-амин гидрохлорид (I-24): затем трет-бутил-((1r,4r)-4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклогексил)карбамат (59 мг, 0.21 ммоль) растворяли в HCl (4.0M в диоксане, 4 мл, 16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч, после чего сразу концентрировали реакционную смесь досуха, в результате чего получали **I-24** в виде соли HCl, которую использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 184.1 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-25



трет-бутил-((3R,6S)-6-формилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат: К раствору трет-бутил-((3R,6S)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (200 мг, 0.87 ммоль) в ДХМ (5 мл) при -10 °C одной порцией добавляли DIPEA (2.3 мл, 13 ммоль), а затем раствор комплекса пиридин-SO_3 (1:1) (2.1 г, 13 ммоль) в ДМСО (7 мл) по каплям на протяжении 2 минут. Реакционный сосуд переносили в ванну с температурой 0 °C и перемешивали в течение 1.5 ч, затем давали нагреться до комнатной температуры на протяжении 2.5 ч. Затем реакционную смесь доводили до -10 °C, добавляли одной порцией комплекс пиридин-SO_3 (1:1) (400 мг, 2.4 ммоль) и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры на протяжении 2 ч. После завершения реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 30 мл), сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и использовали полученный неочищенный альдегид на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 230.0 $[M+H]^+$

трет-бутил-((3R,6S)-6-(оксазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат: К трет-бутил-((3R,6S)-6-формилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (200 мг, 0.87 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли п-толуолсульфонилметилизоцианид (170 мг, 0.87 ммоль) и нагревали полученную смесь при 65 °C в течение 14 ч. Эту смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали при помощи 2 x 20 мл EtOAc. Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

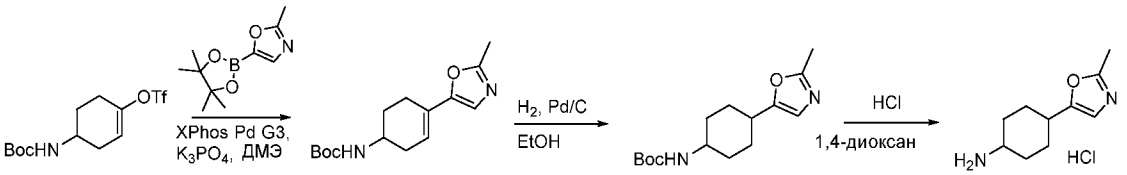
ЭС/МС: 269.1 $[M+H]^+$

(3R,6S)-6-(оксазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорид (I-25): затем трет-бутил-((3R,6S)-6-(оксазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (73 мг, 0.27 ммоль) растворяли в HCl (4.0M в диоксане, 4 мл, 16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, после чего сразу концентрировали

реакционную смесь досуха , в результате чего получали **I-25** в виде соли HCl, которую использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 169.1 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-26



трет-бутил-(4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамат: К раствору 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогекс-1-ен-1-ила трифторметансульфоната (150 мг, 0.43 ммоль) в ДМЭ (3 мл) добавляли XPhos Pd G3 (18 мг, 0.022 ммоль), 2-метил-5-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)оксазол (109 мг, 0.52 ммоль) и K_3PO_4 (0.5M в воде, 1.3 мл, 0.65 ммоль). Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120 °C в течение 20 минут, после чего ее вливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл)). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 279.2 $[M+H]^+$

трет-бутил-(4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогексил)карбамат: К раствору трет-бутил-(4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамата (140 мг, 0.50 ммоль) в EtOH (6 мл) в 50 мл круглодонной колбе добавляли 10% Pd/C (107 мг, 0.10 ммоль). Свободное пространство заполняли газом H_2, а затем баллон с H_2 подсоединяли к реакционной колбе. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали через целит, споласкивали этанолом (EtOH) (2 x 15 мл) и концентрировали полученный раствор в EtOH досуха, в результате чего получали целевой продукт, который использовали без дальнейшей очистки.

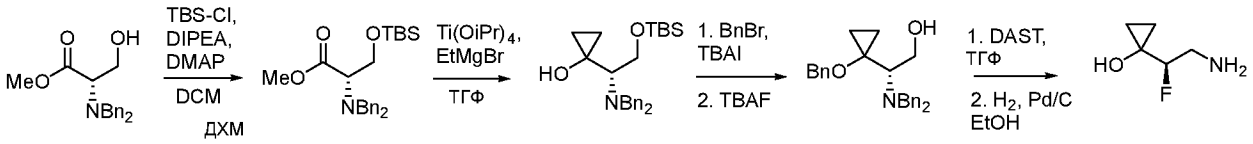
ЭС/МС: 281.2 $[M+H]^+$

4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогексан-1-амин гидрохлорид (I-26): затем трет-бутил-(4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогексил)карбамат (141 мг, 0.50 ммоль) растворяли в HCl (4.0M в диоксане, 4 мл, 16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего сразу концентрировали

реакционную смесь досуха , в результате чего получали **I-26** в виде соли HCl, которую использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 181.1 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-27



Метил-N,N-дибензил-O-(трет-бутилдиметилсилил)-L-серинат: К раствору метил дибензил-L-серината (2.0 г, 10 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TBS-Cl (1.7 г, 11 ммоль), DMAP (61 мг, 0.50 ммоль) и DIPEA (3.5 мл, 20 ммоль) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 414.4 $[M+H]^+$

(S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(дибензиламино)этил)циклопропан-1-ол: К раствору метил N,N-дибензил-O-(трет-бутилдиметилсилил)-L-серината (500 мг, 1.1 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0 °C добавляли $Ti(OEt)_4$ (0.11 мл, 0.36 ммоль), а затем по каплям добавляли раствор EtMgBr (3.0M в Et_2O, 1.2 мл, 3.6 ммоль), разбавленный ТГФ до конечного объема 4 мл. После 16 ч перемешивания добавляли $Ti(OEt)_4$ (0.29 мл, 0.97 ммоль), а затем по каплям добавляли раствор EtMgBr (3.0M в Et_2O, 1.2 мл, 3.6 ммоль), разбавленный ТГФ до конечного объема 4 мл. После 20 минут исходный эфир полностью поглощался и реакцию гасили, аккуратно добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl (5 мл), добавляли EtOAc (20 мл) и перемешивали реакционную смесь интенсивно в течение 20 минут. Реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 412.5 $[M+H]^+$

(S)-2-(1-(бензилокси)циклопропил)-2-(дибензиламино)этан-1-ол: К раствору (S)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(дибензиламино)этил)циклопропан-1-ола (349 мг, 0.85 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0 °С добавляли NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 102 мг, 2.5 ммоль), затем бензилбромид (0.12 мл, 1.0 ммоль), после чего реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры не протяжении 2 ч. Добавляли единственными порциями бензилбромид (1.0 мл, 8.5 ммоль) и TBAI (63 мг, 0.17 ммоль) добавляли и перемешивали полученную реакционную смесь в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 40 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали (S)-N,N-дибензил-1-(1-(бензилокси)циклопропил)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амин (425 мг, 0.85 ммоль), который затем растворяли в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре и обрабатывали TBAF (1.0М в ТГФ, 1.0 мл, 1.0 ммоль). Через 24 ч реакционную смесь вливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 15 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

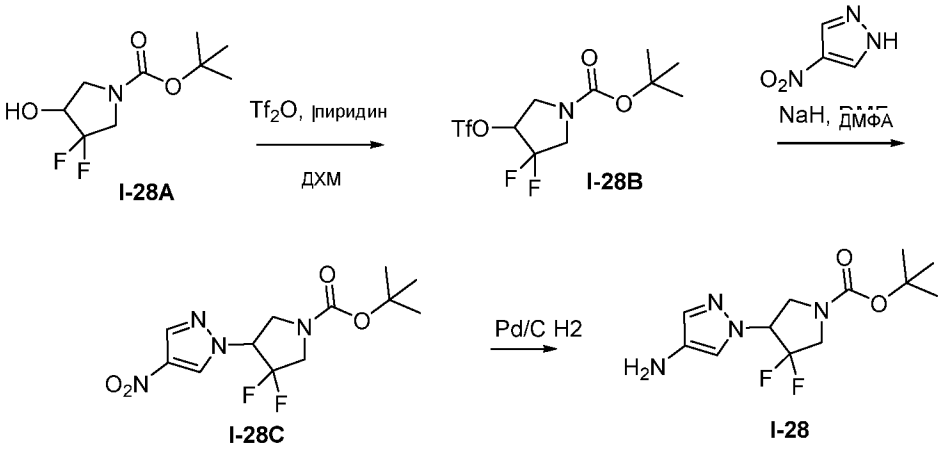
ЭС/МС: 388.4 $[M+H]^+$

(R)-1-(2-амино-1-фторэтил)циклопропан-1-ол (I-27): К раствору (S)-2-(1-(бензилокси)циклопропил)-2-(дибензиламино)этан-1-ола (328 мг, 0.85 ммоль) в ТГФ (6 мл) в тефлоновом сосуде по каплям при 0 °С добавляли (диэтиламино)серы трифторид (0.14 мл, 1.0 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры не протяжении 4 ч, после чего ее вливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 25 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали (R)-N,N-дибензил-2-(1-(бензилокси)циклопропил)-2-фторэтан-1-амин. К раствору (R)-N,N-дибензил-2-(1-(бензилокси)циклопропил)-2-фторэтан-1-амина (330 мг, 0.85 ммоль) в EtOH (8 мл) и EtOAc (2 мл) в 50 мл круглодонной колбе добавляли 10% Pd/C (270 мг, 0.25 ммоль). Свободное пространство заполняли газообразны H_2, и затем

подсоединяли реакционной колбе баллон с H_2. Через 16 ч реакционную смесь фильтровали через целит, смывали этанолом (EtOH) (2 x 15 мл) и концентрировали полученный раствор в EtOH досуха, в результате чего получали **I-27**, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 120.1 $[M+H]^+$

Получение промежуточного соединения I-28



трет-бутил 3,3-дифтор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (I-28B):

К раствору трет-бутил 3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (**I-28A,** 939 мг, 4.188 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -10 °C, добавляли пиридин (2.2 мл, 21.35 ммоль). Трифторметансульфоновый ангидрид (1М раствор в метиленхлориде, 10.5 мл) добавляли при помощи капельной воронки на протяжении ~10 мин. Перемешивали еще 2 ч при -10 °C. Реакцию гасили 1 М лимонной кислотой до pH 4.5 (~5 мл). Органический слой отделяли, и экстрагировали водный слой дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили при помощи сульфата натрия, в результате чего получали **I-28B.**

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5.16 (s, 1H), 4.05 - 3.65 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)
19F-ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -75.01 (d, J = 33.7 Гц), -78.87, -108.16 (dd, J = 246.8, 81.5 Гц), -120.31 (dd, J = 308.9, 247.6 Гц).

трет-бутил 3,3-дифтор-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат (I-28C):

К раствору 4-нитро-1H-пиразола (**I-28C** , 250 мг, 2.211 ммоль) в ДМФА (5 мл) при

0 °C добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в масле (138 мг, 3.45 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли раствор трет-бутил 3,3-дифтор-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**I-28B**, 943 мг, 2.653 ммоль) в 5 мл ДМФА и нагревали при 95 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором дважды. Органический экстракт сушили при помощи сульфата натрия и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали **I-28C**.

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.16 (s, 1H), 8.13 - 8.01 (m, 1H), 4.89 (p, J = 5.7 Гц, 1H), 3.87 (dd, J = 12.0, 6.5 Гц, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.60 - 2.34 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

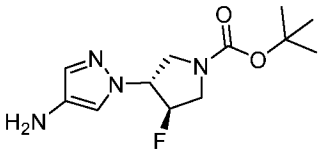
трет-бутил 4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат (I-28):

Раствор трет-бутил-3,3-дифтор-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (**I-28C**, 165 мг, 0.518 ммоль) в EtOH (15 мл) дегазировали аргоном и вакуумом. Добавляли Pd/C (10%, 28 мг, 0.026 ммоль) и перемешивали с использованием баллона с водородом в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита, смывали этилацетатом и концентрировали фильтрат, в результате чего получали **I-28**.

ЭС/МС: 288.9 (M^+).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 4.92 - 4.69 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 13.6, 6.5 Гц, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 2H), 1.47 (d, J = 3.8 Гц, 9H).

<u>Получение промежуточного соединения I-29</u>



I-29

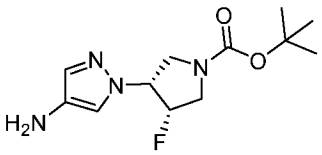
трет-бутил-(3R,4R)-3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали аналогично **I-28**, но используя на первом этапе вместо трет-бутил-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата трет-бутил-(3R,4S)-3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат.

ЭС/МС: 270.9 (M^+).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.29 (s, 1H), 7.13 (d, J = 15.0 Гц, 1H), 5.26 (dd, J = 50.9, 21.6 Гц, 1H), 4.82 (d, J = 14.0 Гц, 1H), 4.06 - 3.38 (m, 6H), 1.49 (s, 9H).

19F-ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -177.64, -182.29 (m)

Получение промежуточного соединения I-30



I-30

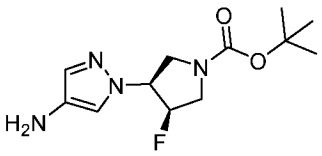
трет-бутил-(3R,4S)-3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали аналогично **I-28**, но используя на первом этапе вместо трет-бутил 3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата трет-бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат.

ЭС/МС: 271.9 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.21 (d, J = 14.5 Гц, 2H), 5.23 (ddd, J = 53.9, 7.0, 3.6 Гц, 1H), 4.84 (d, J = 27.9 Гц, 1H), 4.04 (dt, J = 15.3, 9.5 Гц, 1H), 3.99 - 3.59 (m, 3H), 2.73 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

19F-ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -179.08. -204.08 (m)

Получение промежуточного соединения I-31



I-31

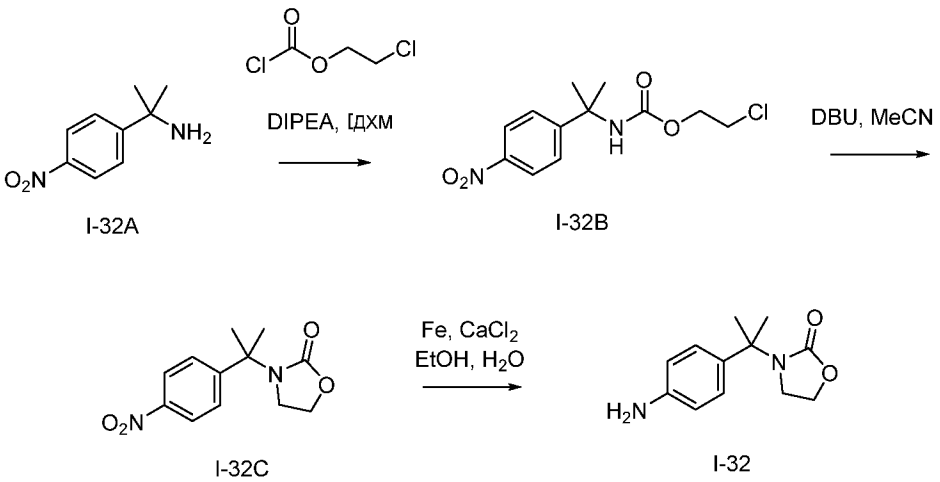
трет-бутил-(3S,4R)-3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат получали аналогично **I-28**, но используй вместо трет-бутил 3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата трет-бутил-(3R,4R)-3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат на первом этапе.

ЭС/МС: 270.9 (M^+).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.21 (d, J = 14.1 Гц, 2H), 5.47 - 5.04 (m, 1H), 5.00 - 4.71 (m, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 1H), 3.99 - 3.52 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

19F-ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -193.69 (ddd, J = 60.6, 32.8, 24.6 Гц).

Получение промежуточного соединения I-32



2-хлорэтил (2-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)карбамат (ЕС-I-5B):

К раствору 2-(4-нитрофенил)пропан-2-амина (250 мг, 1.154 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0.5 мл, 2.87 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли 2-хлорэтилкарбонхлоридат (0.15 мл, 1.45 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до кт и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1н. раствором HCl и солевым раствором. Органический экстракт сушили при помощи сульфата натрия, в результате чего получали **I-32B**.

3-(2-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)оксазолидин-2-он (I-32C):

К раствору 2-хлорэтил-(2-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)карбамата (**I-32B**, 330.8 мг, 1.154 ммоль) в CH3CN (5 мл), добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (0.85 мл, 5.69 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1н. раствором HCl и солевым раствором. Органический экстракт сушили при помощи сульфата натрия, в результате чего получали **I-32C**.

ЭС/МС: 251.0 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.24 - 8.15 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 8.5, 7.2 Гц, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 1.74 (s, 6H).

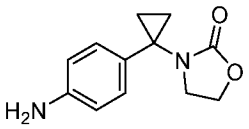
3-(2-(4-аминофенил)пропан-2-ил)оксазолидин-2-он (I-32):

К суспензии 3-(2-(4-нитрофенил)пропан-2-ил)оксазолидин-2-она (**I-32C**, 278 мг, 1.111 ммоль) в EtOH (20 мл), добавляли хлорид кальция (185 мг, 1.667 ммоль) и

порошок железа (326 мг, 5.838 ммоль). Добавляли 2 мл воды и нагревали Реакционную смесь до 60 °C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором и сушили с использованием сульфата натрия, в результате чего получали продукт - **I-32**

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.19 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 6.65 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 4.26 - 4.07 (m, 2H), 3.47 - 3.23 (m, 2H), 1.74 (s, 6H).

Получение промежуточного соединения I-33



I-33

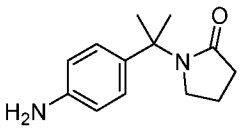
3-(1-(4-аминофенил)циклопропил)оксазолидин-2-он (I-33):

3-(1-(4-аминофенил)циклопропил)оксазолидин-2-он получали аналогично **I-32**, но используя вместо-(4-нитрофенил)пропан-2-амина 1-(4-нитрофенил)циклопропан-1-амин на первом этапе.

ЭС/МС: 219.1 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.68 - 6.58 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 8.8, 7.3 Гц, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 1.06 (m, 2H).

Получение промежуточного соединения I-34



I-34

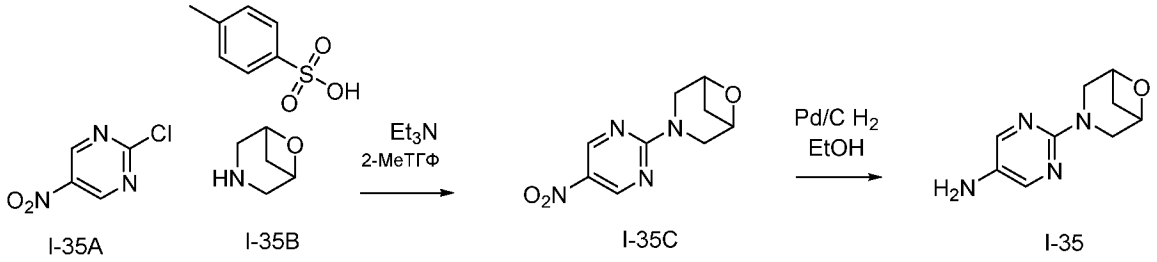
1-(2-(4-аминофенил)пропан-2-ил)пирролидин-2-он (I-34):

1-(2-(4-аминофенил)пропан-2-ил)пирролидин-2-он получали аналогично **I-32**, но используя вместо хлорэтилкарбонхлоридата 4-хлорбутаноила хлорид на первом этапе.

ЭС/МС: 218.9 (M^+).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.12 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 6.63 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 3.69 (d, J = 20.0 Гц, 2H), 3.30 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 2.36 (t, J = 8.1 Гц, 2H), 1.89 (tt, J = 7.7, 6.8 Гц, 2H), 1.72 (s, 6H).

Получение промежуточного соединения I-35



I-35A I-35B I-35C I-35

3-(5-нитропиримидин-2-ил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан (I-35C):

К раствору 2-хлор-5-нитропиримидина (0.200 г, 1.254 ммоль) и 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан 4-метилбензолсульфоната (0.394 г, 1.452 ммоль) в 2Ме-ТГФ (6 мл), добавляли триэтиламин (0.4 мл, 2.870 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разделяли дихлорметаном и водой. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили с использованием сульфата натрия, в результате чего получали **I-35C**.

ЭС/МС: 223.0.9 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.18 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 4.08 (d, J = 13.8 Гц, 2H), 3.97 (d, J = 13.9 Гц, 2H), 3.37 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 1.95 (d, J = 9.2 Гц, 1H).

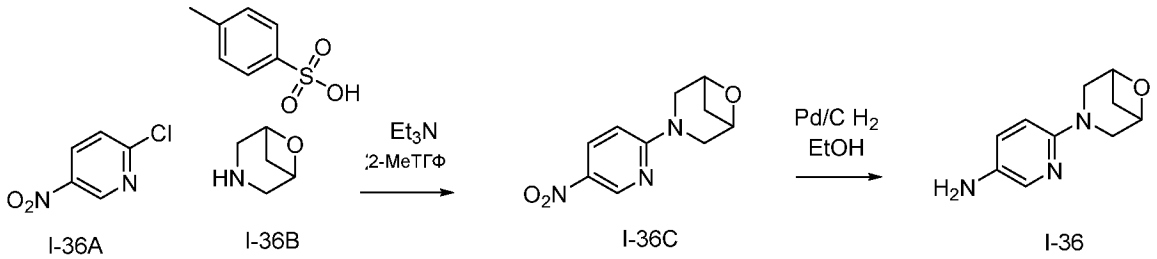
2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-амин (I-35)

Раствор 3-(5-нитропиримидин-2-ил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептана (**I-35C**, 264 мг, 1.263 ммоль) в EtOH (15 мл) дегазировали аргоном и вакуумом. Добавляли Pd/C (10%, 66 мг, 0.062 ммоль) и перемешивали с использованием баллона с водородом в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита, смывали этилацетатом и концентрировали фильтрат, в результате чего получали **I-35**.

ЭС/МС: 193.1 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.05 (s, 2H), 4.74 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 3.98 - 3.69 (m, 5H), 3.26 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 3.18 (s, 2H), 1.99 (d, J = 8.7 Гц, 1H).

Получение промежуточного соединения I-36



I-36A I-36B I-36C I-36

3-(5-нитропиридин-2-ил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан (I-36C):

К раствору 2-хлор-5-нитропиридина (**I-36A**, 0.200 г, 1.261 ммоль) и 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан 4-метилбензолсульфоната (**I-36B**, 0.396 г, 1.461 ммоль) в 2Ме-ТГФ (6 мл), добавляли триэтиламин (0.4 мл, 2.870 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. Добавляли 321 мг соединения **I-36B** и триметиламин (0.4 мл) и нагревали при 50 °C в течение 2 дней.

Реакционную смесь разделяли дихлорметаном и водой. Органический экстракт промывали солевым раствором и сушили с использованием сульфата натрия, в результате чего получали **I-36C**.

ЭС/МС: 222.1 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.14 (d, J = 2.7 Гц, 1Н), 8.31 (dd, J = 9.5, 2.7 Гц, 1Н), 6.55 (d, J = 9.5 Гц, 1Н), 4.83 (d, J = 6.6 Гц, 2Н), 4.34 - 3.52 (m, 4Н), 3.37 (dt, J = 9.4, 6.8 Гц, 1Н), 1.98 (d, J = 9.1 Гц, 1Н).

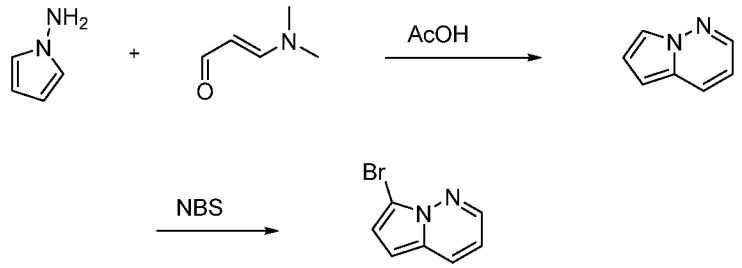
6-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-амин (I-36):

Раствор 3-(5-нитропиридин-2-ил)-6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептана (**I-36C**, 245 мг, 1.108 ммоль) в EtOH (15 мл) дегазировали аргоном и вакуумом. Добавляли Pd/C (10%, 60 мг, 0.056 ммоль) и перемешивали с использованием баллона с водородом в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через пробку из целита, смывали этилацетатом и концентрировали фильтрат, в результате чего получали **I-36**.

ЭС/МС: 192.2 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.84 (d, J = 2.9 Гц, 1Н), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.9 Гц, 1Н), 6.46 (d, J = 8.9 Гц, 1Н), 4.76 (d, J = 6.6 Гц, 2Н), 3.80 - 3.61 (m, 5Н), 3.26 (q, J = 7.1 Гц, 1Н), 2.05 (d, J = 8.6 Гц, 1Н).

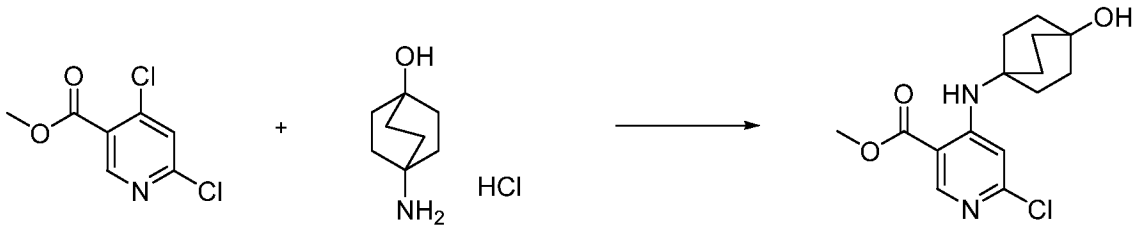
Получение промежуточного соединения I-37



Пирроло[1,2-b]пиридазин: К раствору 1H-пиррол-1-амина (500 мг, 6.09 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) добавляли (E)-3-(диметиламино)акрилальдегид (0.7 мл, 7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и разбавляли дихлорметаном (CH_2Cl_2). Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водные слои подвергали обратной экстракции дихлорметаном CH_2Cl_2, а полученные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и аккуратно концентрировали. Полученное желтое масло очищали методом дистилляции «колба-в-колбу», в результате чего получали продукт.
ЭС/МС: 119.0 ($M+H^+$).
1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 4.3, 2.7 Гц, 1H), 6.52 (dd, J = 9.2, 4.3 Гц, 2H).

7-бромпирроло[1,2-b]пиридазин (I-37) К раствору пирроло[1,2-b]пиридазина (100 мг, 0.85 ммоль) в CH_2Cl_2 (1.5 мл) и ацетонитриле (0.5 мл) при 0 °C добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (150 мг, 0.84 ммоль). Эту смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин и без дополнительной обработки загружали на колонку с SiO_2 для очистки (элюент: EtOAc / гексаны) с получением целевого продукта.
ЭС/МС: 199.0 ($M+H^+$).

<u>Получение промежуточного соединения I-38</u>

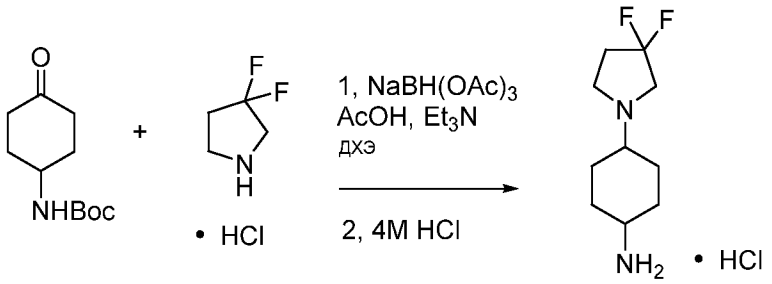


Метил 6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинат (I-38): К раствору метил- 4,6-дихлорникотината (870 мг, 4.22 ммоль) и 1-

аминобицикло[2.2.2]октан-4-ола гидрохлорид (500 мг, 2.81 ммоль) в бутиронитриле (12 мл) добавляли карбонат цезия (1.98 г, 6.08 ммоль). Полученную жидкую массу нагревали до 120 °C в течение 24 ч. Эту смесь охлаждали, промывали этилацетатом и фильтровали. Твердые вещества промывали этилацетатом и объединенные фильтраты концентрировали и очищали хроматографией на SiO_2 (элюент: 2-5% $MeOH/CH_2Cl_2$) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 311.3 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-39

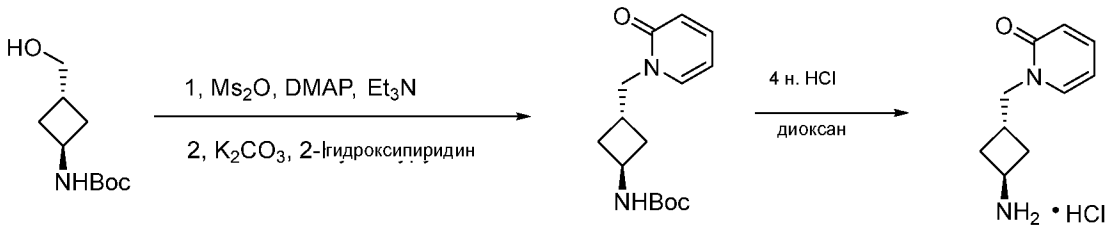


4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексан-1-амин гидрохлорид (I-39):

К суспензии трет-бутил-(4-оксоциклогексил)карбамата (0.5 г, 2.34 ммоль), 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (0.37 г, 2.56 ммоль), уксусной кислоты (0.21 г, 3.5 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (0.75 г, 3.5 ммоль) в MeOH (3 мл) и ДХЭ (6 мл) перемешивали в течение ночи. Разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили и концентрировали. Использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 205 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-40



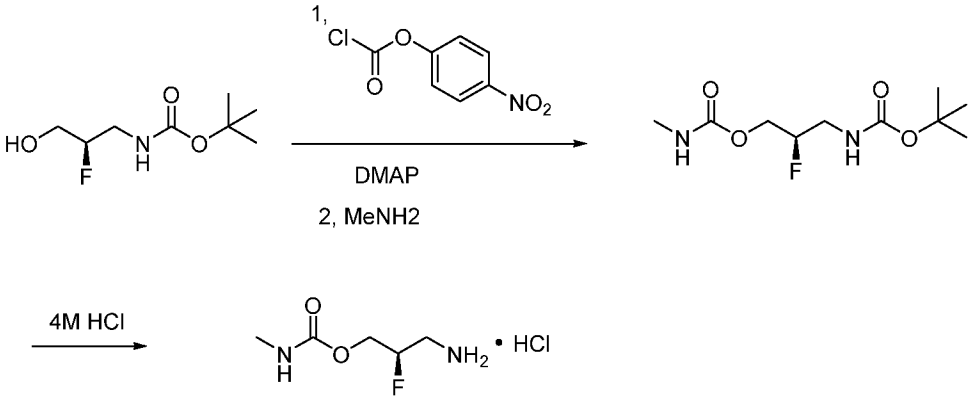
трет-бутил-((1r,3r)-3-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)циклобутил)карбамат:

К раствору трет-бутил-((1r,3r)-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамата (0.62 г, 3 ммоль), триметиламина (0.86 мл, 6 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (38 мг, 0.3 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метансульфоновый ангидрид (0.64 г, 4 ммоль)

добавляли. Раствор перемешивали в течение 16 ч, затем разбавляли этилацетатом и промывали гидрокарбонатом натрия ($NaHCO_3$, насыщ). Органический слой сушили и концентрировали. Неочищенную смесь, 2-гидроксипиридин и карбонат калия (0.74 г, 5 ммоль) растворяли в ДМСО. Смесь нагревали при 70 ^{O}C в течение 16 ч. Охлаждали ее до и фильтровали. Фильтрат очищали посредством ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт.
ЭС/МС: 279 ($M+H^+$).

1-(((1r,3r)-3-аминоциклобутил)метил)пиридин-2(1H)-она гидрохлорид (I-40):
трет-бутил-((1r,3r)-3-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)циклобутил)карбамат (250 мг, 0.9 ммоль) растворяли в 3 мл 4M HCl в диоксане. Через 2 ч, удаляли растворитель. Использовали без дальнейшей очистки.

Получение промежуточного соединения I-41

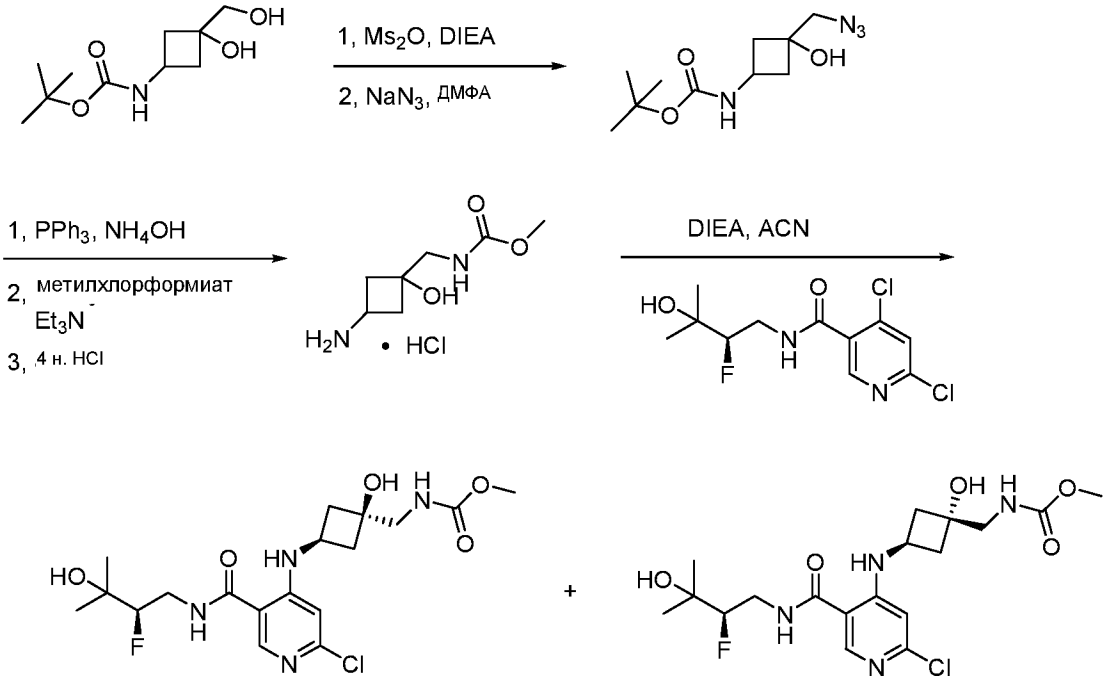


трет-бутил-(R)-(2-фтор-3-((метилкарбамоил)окси)пропил)карбамат:
К раствору трет-бутил-(R)-(2-фтор-3-гидроксипропил)карбамата (170 мг, 0.88 ммоль) 4-нитрофенила карбонхлоридата (710 мг, 3.5 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (430 мг, 3.5 ммоль) в ДХМ (5 мл) и пиридине (5 мл), перемешивали при к.т. в течение ночи. К этой смеси добавляли метиламин и перемешивали полученную смесь. После завершения удаляли растворитель и очищали неочищенный материал обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт.
ЭС/МС: 251 ($M+H^+$).

(R)-3-амино-2-фторпропилметилкарбамат гидрохлорид (I-41):

трет-бутил-(R)-(2-фтор-3-((метилкарбамоил)окси)пропил)карбамат растворяли в 4М HCl в диоксане, перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли и использовали полученный материал без дальнейшей очистки.

Получение промежуточного соединения I-42



трет-бутил-(3-(азидометил)-3-гидроксициклобутил)карбамат:

В колбу с трет-бутил-(3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбаматом (1.8 г, 8 ммоль) м N-этилдиизопропиламином (3.6 мл, 21 ммоль) в ДХМ (20 мл), добавляли метансульфоновый ангидрид (1.59 г, 9 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Эту смесь разбавляли этилацетатом и промывали несыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. Смесь растворяли в ДМФА и добавляли к суспензии азид натрия (1.58 г, 24 ммоль). Ее перемешивали при 65 ^{O}C в течение 8 ч, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. Использовпали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 243 ($M+H^+$).

метил((3-амино-1-гидроксициклобутил)метил)карбамат гидрохлорид:

К раствору трет-бутил-(3-(азидометил)-3-гидроксициклобутил)карбамата (2 г, 8.3 ммоль), трифенилфосфина (3.2 г, 12 ммоль) и гидроксида аммония (4.6 мл, 33моль) в ТГФ (15 мл)/ MeOH (15 мл)/ H_2O (3 мл), перемешивали в течение ночи при

комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали и концентрировали фильтрат . Остаток растворяли в 20 мл ДХМ, добавляли к смеси триметиламин (4.8 мл, 34 ммоль) и метилхлорформиат (1.1 мл, 14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли MeOH (3 мл) и удаляли растворитель. Смесь очищали при помощи флэш-колонки с SiO_2 (элюент: EtOAc/гексан). Продукт растворяли в 2 мл 4 н. соляной кислоты (HCl) в диоксане. Через 1 ч удаляли растворитель. Использовали без дальнейшей очистки.

метил(((1S,3s)-3-((2-хлор-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-гидроксициклобутил)метил)карбамат:

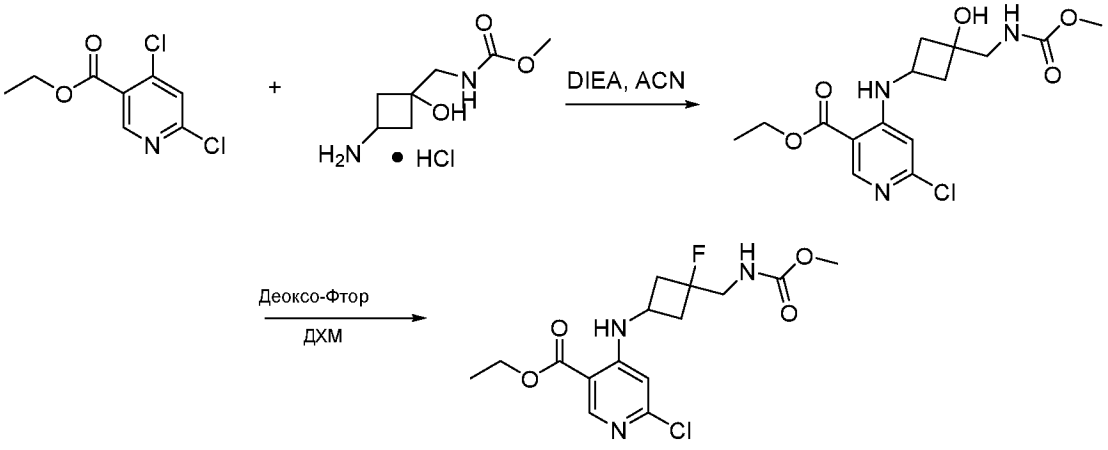
метил(((1R,3r)-3-((2-хлор-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-гидроксициклобутил)метил)карбамат:

(R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (25 мг, 0.09 ммоль), метил((3-амино-1-гидроксициклобутил)метил)карбамат гидрохлорид (36 мг, 0.17 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (0.06 мл, 0.34 ммоль) в 1 мл MeCN. Эту смесь нагревали при 80 °C в течение 24 ч. Растворитель удаляли, затем очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК).

ЭС/МС: 433.4 ($M+H^+$).

ЭС/МС: 433.4 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-43



этил-6-хлор-4-((3-гидрокси-3-(((метоксикарбонил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинат:

В колбу с этил-4,6-дихлорникотинатом (0.8 г, 3.6 ммоль) метил((3-амино-1-гидроксициклобутил)метил)карбамат гидрохлорид (1.25 г, 5.4 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (1.9 мл, 10.9 ммоль) в 10 мл MeCN. Эту смесь нагревали при 60 °C в течение 24 ч. Растворитель удаляли, затем очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и насыщенным раствором $NaHCO_3$, в результате чего получали продукт.

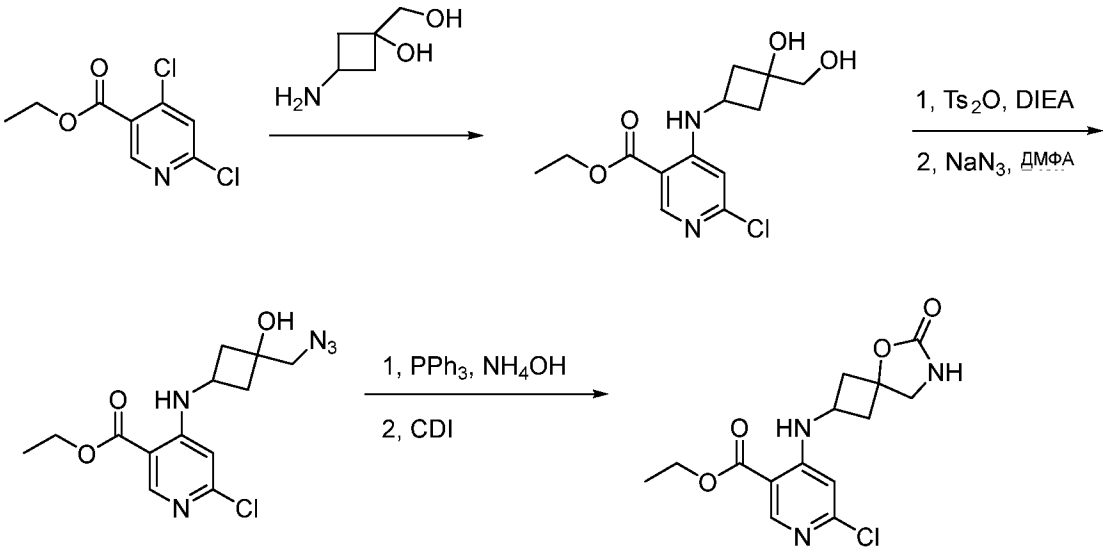
ЭС/МС: 358.7 ($M+H^+$).

этил-6-хлор-4-((3-фтор-3-(((метоксикарбонил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинат (I-43):

В колбу с этил-6-хлор-4-((3-гидрокси-3-(((метоксикарбонил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинатом (500 мг, 1.4 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляли бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (0.3 мл, 1.7 ммоль). Раствор перемешивали в течение 20 минут. Разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали, затем очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК).

ЭС/МС: 360.3 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-44

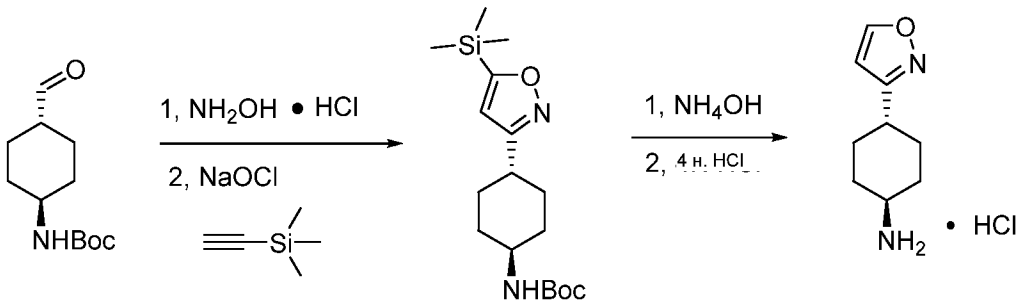


этил-6-хлор-4-((3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)никотинат:
В колбу с этил-4,6-дихлорникотинатом (0.58 г, 2.6 ммоль) и 3-амино-1-(гидроксиметил)циклобутен-1-ол (0.81 г, 5.3 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (1.8 мл, 10.5 ммоль) в 5 мл MeCN. Эту смесь нагревали при 80 °C в течение 48 ч. Растворитель удаляли, затем очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO3, в результате чего получали продукт.
ЭС/МС: 301.2 ($M+H^+$).

этил-4-((3-(азидометил)-3-гидроксициклобутил)амино)-6-хлорникотинат:
В колбу с раствором этил-6-хлор-4-((3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)никотината (0.75 г, 2 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (1.1 мл, 6 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли п-толуолсульфоновый ангидрид (1.63 г, 5 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи. Разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток растворяли в ДМФА и добавляли к суспензии азид натрия (0.53 г, 8 ммоль). Суспензию перемешивали при 65 ^{O}C в течение 8 ч. Разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. Использовали без дальнейшей очистки.
ЭС/МС: 326.3 ($M+H^+$).

этил-6-хлор-4-((6-оксо-5-окса-7-азаспиро[3.4]октан-2-ил)амино)никотинат (I-44):
К раствору этил 4-((3-(азидометил)-3-гидроксициклобутил)амино)-6-хлорникотината (0.6 г, 1.84 ммоль), трифенилфосфина (0.73 г, 2.8 ммоль) и гидроксида аммония (1 мл, 7моль) в ТГФ (5 мл)/ MeOH (5 мл)/ H2O (1 мл) перемешивали в течение ночи. Твердые вещества фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток растворяли в 10 мл ДХМ и добавляли к смеси 1,1'-карбонилдиимидазол (272 мг, 2 ммоль) добавляли. Ее перемешивали в течение 16 ч, промывали этилацетатом и дважды промывали 20 миллилитрами 0.5 н. HCl. Органический слой сушили и концентрировали. Смесь очищали на флэш-колонке (50% EtOAc/гексан).
ЭС/МС: 326.2 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-45



трет-бутил-((1r,4r)-4-(5-(триметилсилил)изоксазол-3-ил)циклогексил)карбамат:

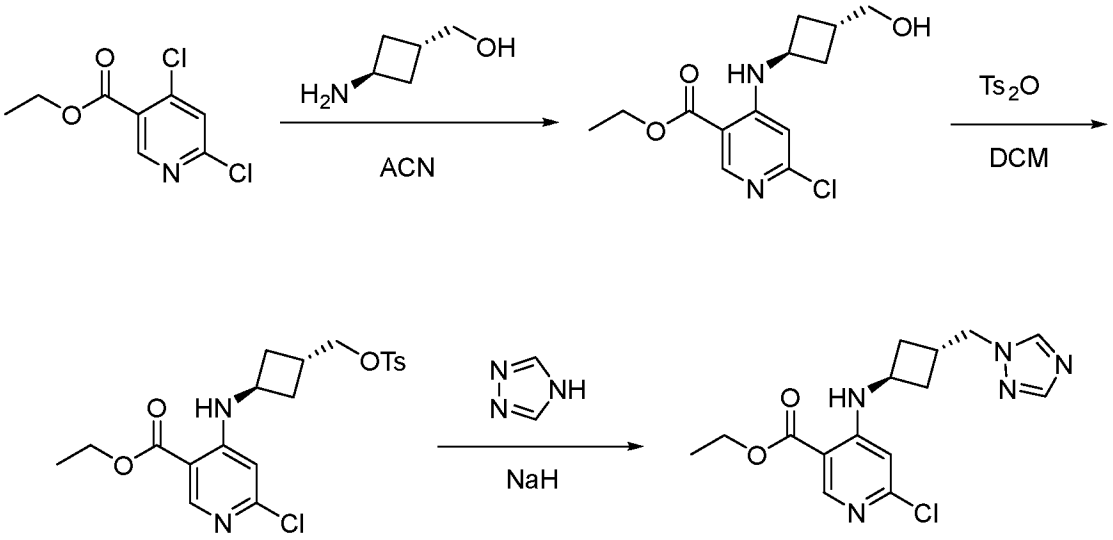
К раствору трет-бутил-((1r,4r)-4-формилциклогексил)карбаматf (0.5 г, 2.2 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (9 мл) добавляли NH_2OH-HCl (0.2 г, 2.9 ммоль). Затем добавляли 2.9 мл 1н. раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли воду (30 мл), остаток отфильтровывали и промывали водой, в результате чего получали белое твердое вещество. Это твердое вещество и триметилсилилацетилен (0.62 мл, 4.4 ммоль) в ТГФ, 2.1 мл 13% растворе гидрохлорита натрия добавляли к раствору. Раствор перемешивали в течение 16 ч. Разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным $Na_2S_2O_3$. Органический слой сушили и концентрировали и очищали при помощи флэш-колонки (элюент: EtOAc/гексан).

ЭС/МС: 338.9 ($M+H^+$).

(1r,4r)-4-(изоксазол-3-ил)циклогексан-1-амин гидрохлорид (I-45):

К раствору трет-бутил-((1r,4r)-4-(5-(триметилсилил)изоксазол-3-ил)циклогексил)карбамата (0.45 г, 1 ммоль) в 4 мл EtOH и 1.5 мл 28% NH4OH , перемешивали в течение 16 ч. Удаляли растворитель и очищали при помощи флэш-колонки (элюент: EtOAc/гексан). Продукт собирали и растворяли в 5 мл 4M HCl в диоксане. Смесь перемешивали в течение 3 ч. Удаляли растворитель и сушили в вакууме. Использовали без дальнейшей очистки.

Получение промежуточного соединения I-46



этил-6-хлор-4-(((1r,3r)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)никотинат:

Раствор этил-4,6-дихлорникотината (0.45 г, 2 ммоль) и ((1r,3r)-3-аминоциклобутил)метанола (0.56 г, 4 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (1.4 мл, 8 ммоль) в 5 мл MeCN нагревали при 80 °C в течение 16 ч. Растворитель удаляли, затем очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК).

ЭС/МС: 285.3 ($M+H^+$).

этил 6-хлор-4-(((1r,3r)-3-((тозилокси)метил)циклобутил)амино)никотинат:

В колбу с раствором этил-6-хлор-4-(((1r,3r)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)никотината (0.58 г, 2 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (0.89 мл, 5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли п-толуолсульфоновый ангидрид (1.33 г, 4 ммоль). Его перемешивали в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. Растворитель удаляли, затем очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$, в результате чего получали продукт.

ЭС/МС: 439.5 ($M+H^+$).

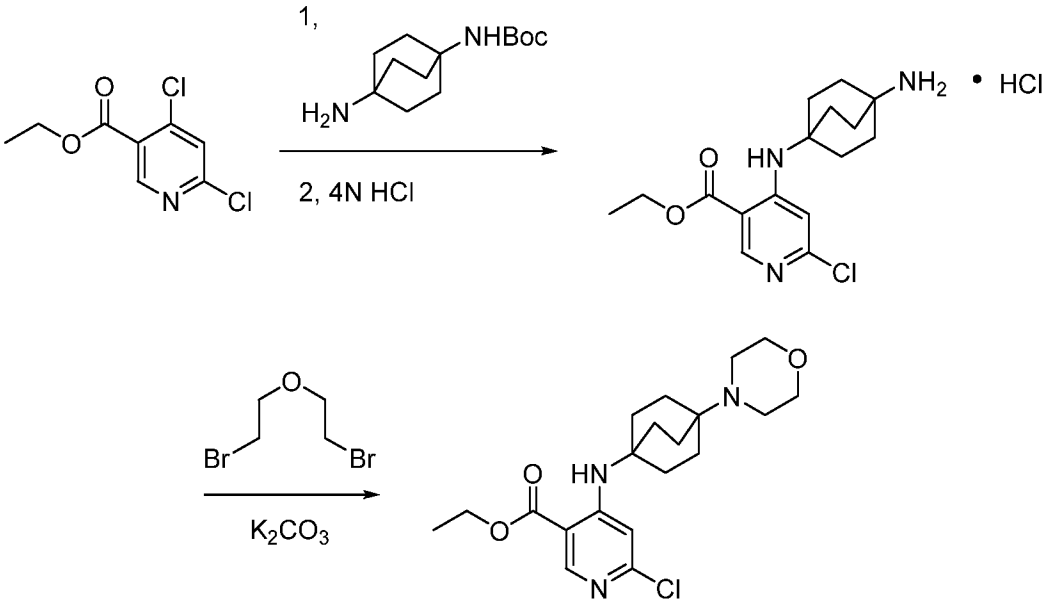
этил 4-(((1r,3r)-3-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)циклобутил)амино)-6-хлорникотинат (I-46):

К суспензии 1,2,4-триазола (28 мг, 0.4 ммоль) и 60% гидрида натрия(14.6 мг, 0.36 ммоль) в 1 мл NMP, этил 6-хлор-4-(((1r,3r)-3-((тозилокси)метил)циклобутил)амино)никотинат а (100 мг, 0.23 ммоль) добавляли

к суспензии через 10 минут. Смесь перемешивали в течение 16 ч, затем разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали. Смесь очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК).

ЭС/МС: 336.2 ($M+H^+$).

Получение промежуточного соединения I-47



этил 4-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-хлорникотинат гидрохлорид:

В колбу этил-4,6-дихлорникотинат (1 г, 5 ммоль) и трет-бутил-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (2.18 г, 9 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (1.58 мл, 9 ммоль) в 3 мл NMP. Эту смесь нагревали при 90 °C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и очищали при помощи флэш-колонки (элюент: EtOAc/Гексан). Продукт собирали и растворяли в 20 мл 4 M HCl в диоксане. Эту смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли и использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 324.3 ($M+H^+$).

этил 6-хлор-4-((4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинат (I-47):

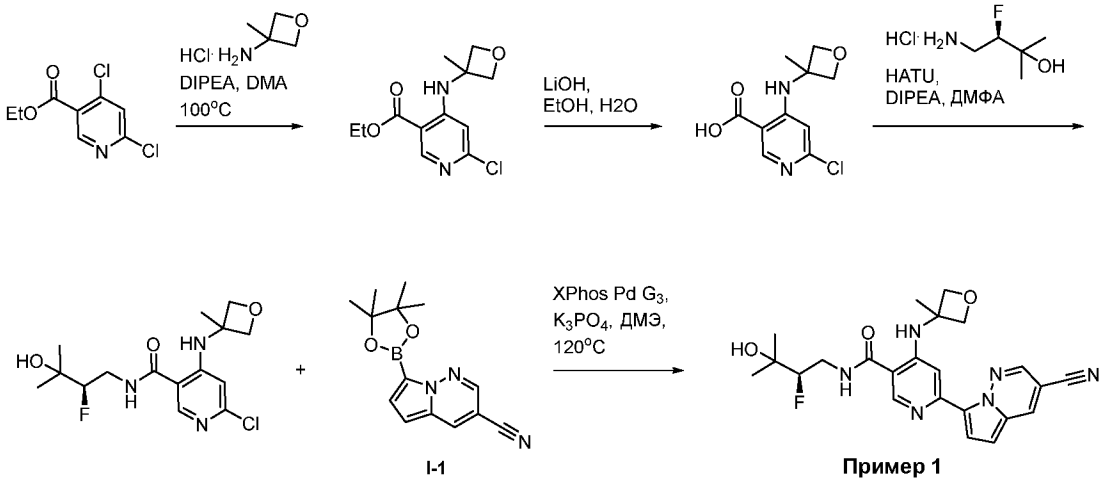
К раствору этил 4-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-хлорникотинат гидрохлорида (150 мг, 0.45 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (0.32 мл, 1.85

ммоль) в ACN, добавляли 2-бромэтиловый эфир (215 мг, 0.93 ммоль) добавляли . Раствор нагревали до 110 °C в запечатанной колбе в течение 16 ч. Растворитель удаляли, затем очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). ЭС/МС: 394.7 ($M+H^+$).

3. ПРИМЕРЫ ПРОЦЕДУР И ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

Процедура 1: Пример 1:

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамид



I-1 Пример 1

Этил 6-хлор-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинат: Смесь этил-4,6-дихлорникотината (150 мг, 0.68 ммоль), 3-метилоксетан-3-амина гидрохлориад (101 мг, 0.818 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0.3 мл, 1.7 ммоль) в диметилацетамиде (4 мл) нагревали при 100 °C в течение часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили при помощи сульфата натрия. После фильтрации и выпаривания растворителей получали неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны).

ЭС/МС: 271.4 ($M+H^+$).

6-хлор-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотиновая кислота: этил-6-хлор-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинат (113 мг, 0.42 ммоль) растворяли в 2 мл этанол. Добавляли воду (1 мл), а затем гидроксид лития (30 мг, 1.25 ммоль) и

перемешивали смесь при комнатной температуре. После завершения добавляли этанол удаляли при пониженном давлении и добавляли 2 н. HCl. Продукт экстрагировали в этилацетате. После удаления растворителя при пониженном давлении получали неочищенный продукт и использовали его без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 243.1 ($M+H^+$).

(R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамид: Смесь 6-хлор-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотиновой кислоты (40 мг, 0.17 ммоль), (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-ола гидрохлорида (31 мг, 0.20 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфата (75.21 мг, 0.20 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0.09 мл, 0.49 ммоль) в 0.6 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и экстрагировали продукт в этилацетат. Раствор в этилацетате концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны).

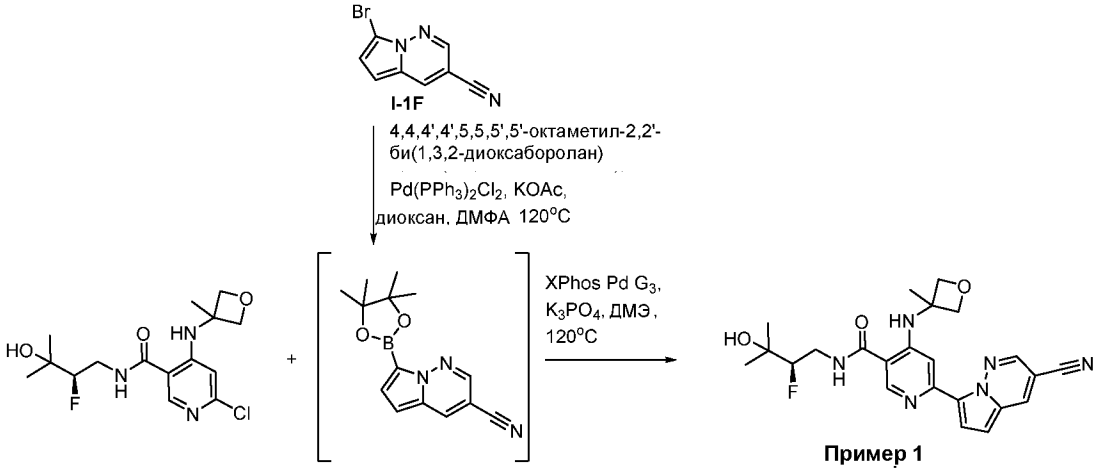
ЭС/МС: 346.2 ($M+H^+$).

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамид (Пример 1): Смесь (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамида (15 мг, 0.043 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (18 мг, 0.067 ммоль), XPhos Pd G3 (4 мг) и 2M трехосновного фосфата калия (0.07 мл) в 1 мл диметоксиэтана (DME, ДМЭ) дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 453.2 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.86 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 4.72 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.27 (d, J = 2.0 Гц, 6H).

В качестве альтернативы можно осуществить порилирование и кросс-сочетание Судзуки в тандеме :



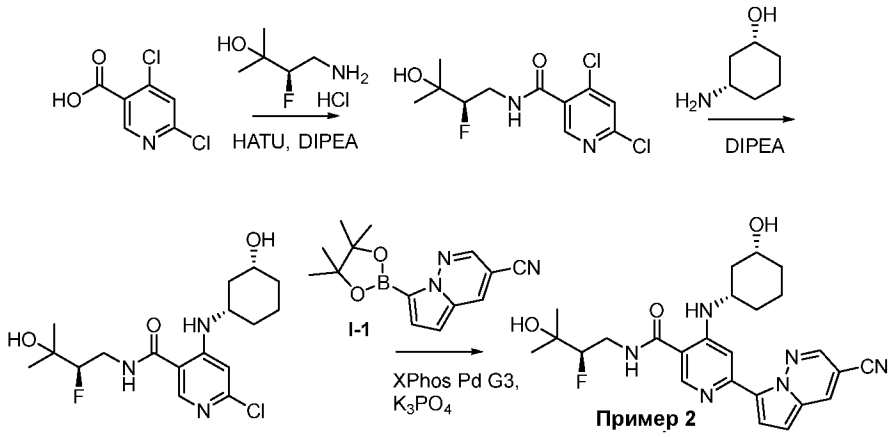
Пример 1

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамид (Пример 1):

Смесь 7-бромпирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (**I-1F**) (32 мг, 0.144 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (59 мг, 0.23 ммоль), ацетата калия (43 мг, 0.44 ммоль), транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) (5 мг, 0.01 ммоль), диоксана (0.32 мл) и ДМФА (0.16 мл) дегазировали аргоном в течение 3 минут. Сосуд закрывали крышкой и нагревали смесь микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Снимали крышку с сосуда и добавляли (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамид (28 мг, 0.14 ммоль), XPhos Pd G3 (11 мг, 0.013 ммоль), 2M трехосновный фосфат калия (0.13 мл) и 0.8 мл диметоксиэтана (DME, ДМЭ). Смесь дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

Процедура 2: Пример 2:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид



Пример 2

(R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: 4,6-дихлорникотиновую кислоту (3.0 г, 16 ммоль) и соль HCl (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-ола (2.7 г, 17 ммоль) суспендировали в ДМФА (60 мл) при комнатной температуре. К полученной суспензии добавляли одной порцией HATU (7.13 г, 18.8 ммоль) одной порцией, а затем DIPEA (2.7 мл, 16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Удаляли растворитель, а полученный остаток разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли, водный слой еще два раза экстрагировали этилацетатом. Затем органические слои объединяли, сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, а полученный неочищенный остаток затем очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 295.2 ($M+H^+$).

6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид: В сосуд для микроволновой обработки добавляли (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (0.53 г, 1.8 ммоль) и (1R,3S)-3-аминоциклогексан-1-ол добавляли , а затем диметилацетамид (DMA) (5 мл) и DIPEA (0.80 мл, 4.5 ммоль). Полученный раствор нагревали до 160 °C в микроволновом реакторе в течение 40 мин. Затем реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали 3 раза этилацетатом. Затем органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали ,а полученный неочищенный остаток затем очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны/MeOH), в результате чего получали целевой продукт. Примечание: В некоторых случаях необходимо нагревание при 160 °C в микроволновом реакторе в течение 3 ч.

ЭС/МС: 374.3 ($M+H^+$).

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид (Пример 2): 6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-В сосуд для микроволновой обработки добавляли гидроксициклогексил)амино)никотинамид (0.018 г, 0.048 ммоль) и 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0.023 г, 0.087 ммоль), а затем (0.8 мл), XPhos Pd G3 (4.1 мг, 0.005 ммоль) и K_3PO_4 (0.5М в воде, 0.19 мл, 0.096 ммоль). Полученную смесь продували аргоном в течение 2 минут, запечатывали и нагревали до 120 °С в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали, в результате чего получали конечный продукт в виде соли ТФУК.

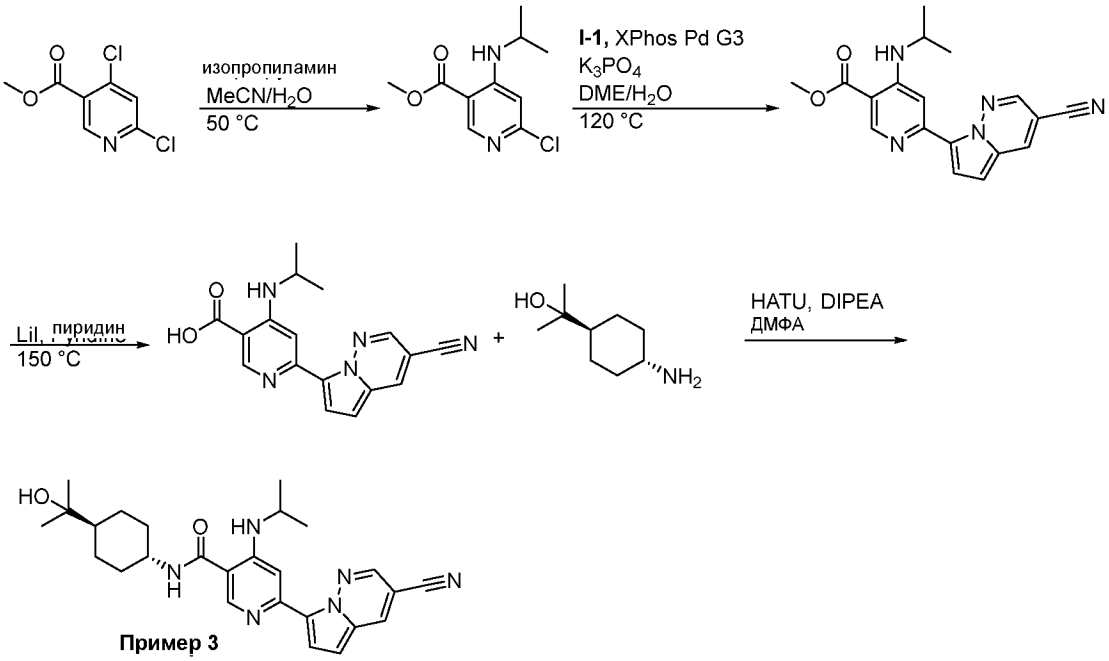
ЭС/МС: 481.4 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.61 - 4.28 (m, 1H), 4.14 - 3.75 (m, 3H), 3.48 (td, J = 15.6, 15.2, 9.4 Гц, 1H), 2.32 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 2.00 (d, J = 37.3 Гц, 3H), 1.70 - 1.34 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 1.6 Гц, 6H).

В качестве альтернативы, последний этап можно провести как борилирование 7-бромпирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1F**) в тандеме с последующим завершающим сочетанием по Судзуки как описано выше в **процедуре 1**.

Процедура 3: Пример 3:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид



Пример 3

Метил 6-хлор-4-(изопропиламино)никотинат: К метил-4,6-дихлорникотинату (2.0 г, 9.7 ммоль) в MeCN (40.0 мл) и воде (1.12 мл) добавляли изопропиламин (4.17 мл, 48.5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение 18 ч, затем охлаждали и концентрировали *под вакуумом*. Остаток разбавляли в EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили с использованием сульфата натрия, фильтровали, концентрировали *под вакуумом* и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 229.3 [$M+H^+$].

Метил 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинат: В склянку для микроволновой обработки загружали метил-6-хлор-4-(изопропиламино)никотинат (300.0 мг, 1.3 ммоль), **I-1** (459.0 ммоль, 1.7 ммоль), XPhos Pd G3 (111.0 мг, 0.13 ммоль) и K_3PO_4 (557.0 мг, 2.6 ммоль) и помещали в атмосферу аргона. В сосуд добавляли диметоксиэтан (DME, ДМЭ) (6.0 мл) и воду (5.2 мл) и дегазировали суспензию барботированием аргона в течение 60 секунд. Сосуд запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 120 °C в течение 10 минут. После охлаждения реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, разбавляли полученный остаток в EtOAc и фильтровали через слой целита. Раствор промывали солевым раствором, сушили с использованием сульфата натрия, фильтровали, концентрировали *под вакуумом* и

очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 336.2 [M+H$^+$].

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотиновая кислота: В склянку для микроволновой обработки загружали метил-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинат (100.0 мг, 0.30 ммоль) и йодид лития (399.1 мг, 3.0 ммоль), затем добавляли пиридин (3.0 мл). Сосуд запечатывали и нагревали до 150 °C в микроволновом реакторе в течение 60 минут. После охлаждения реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*. Остаток разбавляли в воде и подкисляли до ~4, медленно добавляя 2н. HCl. Полученное твердое вещество выделяли фильтрацией и промывали водой и минимальным количеством EtOAc. Твердое вещество сушили под вакуумом, в результате чего получали целевое соединение, которое использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 322.2 [M+H$^+$].

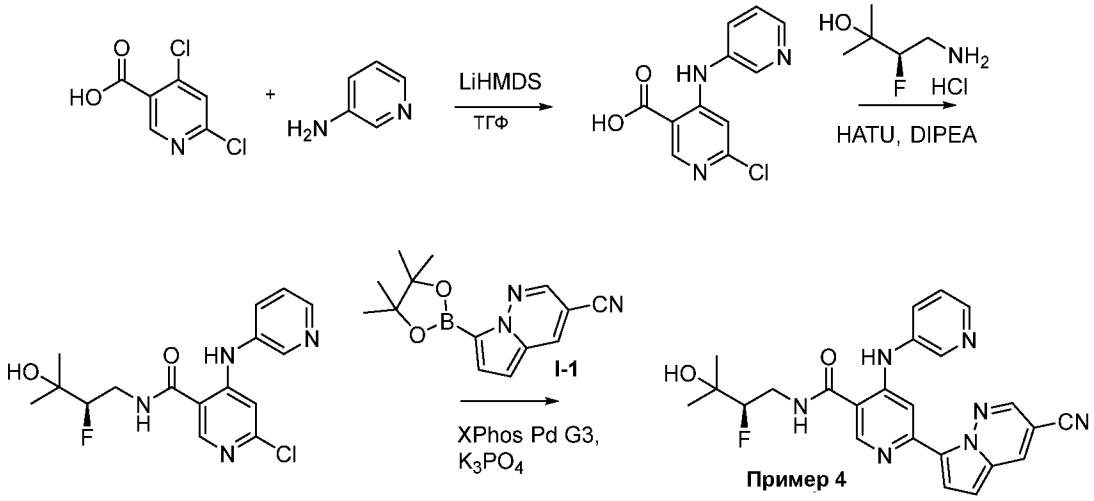
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид (Пример 3): В круглодонную колбу загружали 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотиновую кислоту (15.0 мг, 0.047 ммоль), транс-2-(4-амино-циклогексил)-пропан-2-ол (7.7 мг, 0.049 ммоль) и HATU (18.6 мг, 0.049 ммоль). Твердые вещества растворяли в ДМФА (1.0 мл), затем добавляли DIPEA (17.5 мкл, 0.098 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут. Реакционную смесь фильтровали и непосредственно очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 461.4 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.99 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.93 (h, J = 6.4 Гц, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 2.08 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 1.93 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.40 - 1.21 (m, 3H), 1.19 (s, 6H).

Процедура 4: Пример 4:

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиридин-3-иламино)никотинамид



6-хлор-4-(пиридин-3-иламино)никотиновая кислота: 3-аминопиридин (0.41 г, 4.4 ммоль) растворяли в ТГФ (7 мл) и доводили до -78 °C. Добавляли по каплям LiHMDS (1.0M в ТГФ, 6.3 мл, 6.3 ммоль) и перемешивали полученный раствор в течение 30 мин. при -78 °C. Затем по каплям добавляли 4,6-дихлорникотиновую кислоту (0.40 г, 2.1 ммоль), суспендированную в ТГФ (3 мл), и перемешивали полученную смесь при -78 °C в течение 5 мин., после чего удаляли холодную ванну и давали реакционной смеси нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакцию гасили 1.0M водным раствором HCl и удаляли органические растворители путем ротороного выпаривания. Полученный водный остаток разбавляли водой и доводили pH до pH 4-5 при помощи 1.0M водного раствора HCl и 1.0M водного раствора NaOH, после чего твердое вещество фильтровали, промывали метанолом (MeOH) и сушили, в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 250.0 [$M+H^+$].

(R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиридин-3-иламино)никотинамид: 6-хлор-4-(пиридин-3-иламино)никотиновая кислота (0.050 г, 0.20 ммоль) и соль HCl (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-ола (0.063 г, 0.40 ммоль) суспендировали в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре. К полученной суспензии добавляли HATU (0.16 г, 0.42 ммоль) одной порцией, а затем DIPEA (0.09 мл, 0.50 ммоль) одной порцией и перемешивали реакционную

смесь при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли, водный слой еще два раза экстрагировали этилацетатом. Затем органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали а полученный неочищенный остаток затем очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны/MeOH), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 353.1 [$M+H^+$].

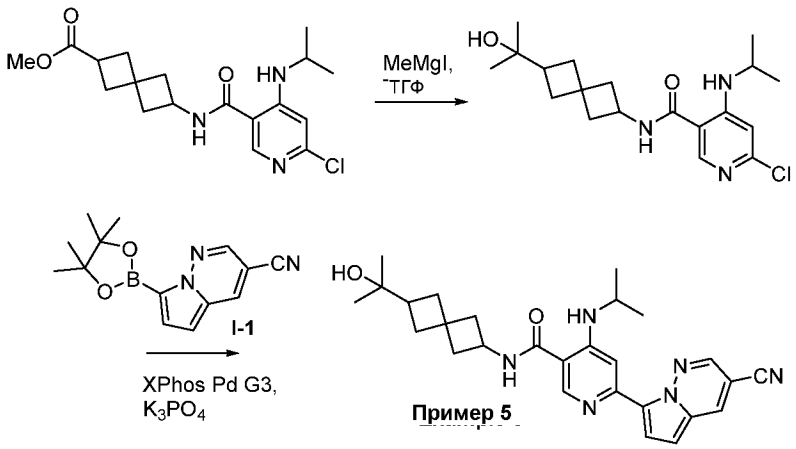
(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиридин-3-иламино)никотинамид (Пример 4): В сосуд для микроволновой обработки добавляли (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиридин-3-иламино)никотинамид (25 мг, 0.071 ммоль) и 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (34 мг, 0.13 ммоль), а затем диметоксиэтан (DME, ДМЭ) (0.8 мл), XPhos Pd G3 (6.0 мг, 0.007 ммоль) и K_3PO_4 (0.5M в воде, 0.28 мл, 0.14 ммоль). Полученную смесь продували аргоном в течение 2 минут, запечатывали и нагревали до 120 °C в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали, в результате чего получали конечный продукт.

ЭС/МС: 460.2 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (dd, J = 4.9, 1.4 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.4 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.2, 4.9, 0.8 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 5: Пример 5:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид



6-хлор-N-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид: Метил-6-(6-хлор-4-(изопропиламино)никотинамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат полученный, как описано в этапах 1 и 2 **Процедуры 2**) (50 мг, 0.14 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и доводили до 0 °C с применением ванны со смесью воды и льда. Затем по каплям добавляли MeMgI (3.0M в эфире, 0.14 мл, 0.41 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 15 мин. при 0 °C. Затем по каплям добавляли еще MeMgI (3.0M в эфире, 0.27 мл, 0.42 ммоль) при 0 °C и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин., после чего ее нейтрализовали, добавляя по каплям воду. Эту смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 366.3 [$M+H^+$].

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид (Пример 5): в сосуд для микроволновой обработки добавляли 6-хлор-N-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид (0.024 г, 0.066 ммоль) и 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0.032 мг, 0.12 ммоль), а затем диметоксиэтан (DME, ДМЭ) (0.8 мл), XPhos Pd G3 (5.6 мг, 0.007 ммоль) и Na_3PO_4 (0.5M в воде, 0.26 мл, 0.13 ммоль). Полученную смесь продували аргоном в течение 2 минут, запечатывали и нагревали до 120 °C в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1%

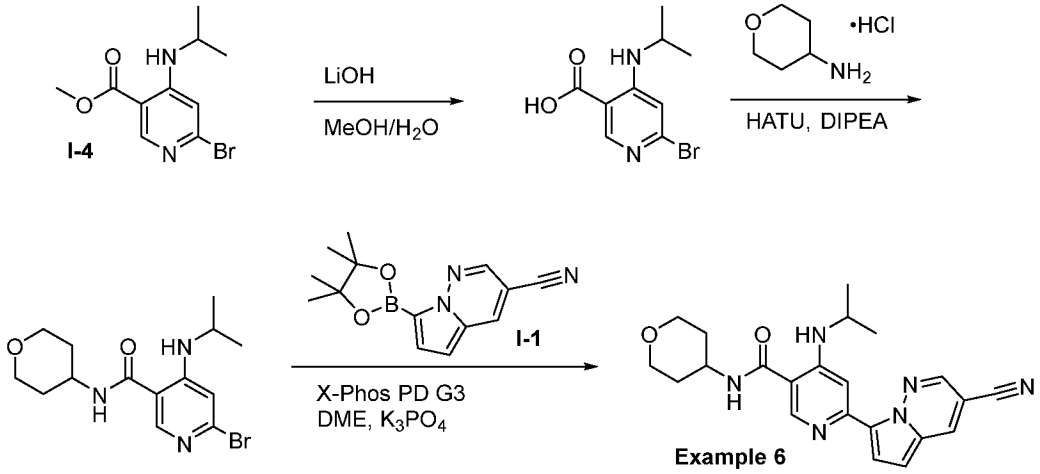
ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали, в результате чего получали конечный продукт.

ЭС/МС: 473.3 [M+H$^+$].

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.53 (s, 1Н), 7.97 (d, J = 5.0 Гц, 1Н), 7.81 (s, 1Н), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 4.44 - 4.28 (m, 1Н), 4.13 (гепт., J = 6.5 Гц, 1Н), 2.62 - 2.48 (m, 1Н), 2.37 - 2.20 (m, 2Н), 2.18 - 1.93 (m, 5Н), 1.90 - 1.78 (m, 1Н), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6Н), 1.08 (s, 3Н), 1.07 (s, 3Н).

Процедура 6: Пример 6:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)никотинамид



6-бром-4-(изопропиламино)никотиновая кислота: К раствору метил-6-бром-4-(изопропиламино)никотината (1.25 г, 4.58 ммоль) в метаноле (16 мл) добавляли водный гидроксид лития (2.5 М, 3.7 мл, 9.25 ммоль). Раствор нагревали до 45 °С в течение 2.5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли водный раствор хлороводородной кислоты (1М, 9.1 мл) и удаляли летучие вещества *под вакуумом*. Полученную жидкую массу фильтровали и промывали водой (H_2O), в результате чего получали 6-бром-4-(изопропиламино)никотиновую кислоту.

ЭС/МС: 259.419 (M+H$^+$).

6-бром-4-(изопропиламино)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)никотинамид: К раствору 6-бром-4-(изопропиламино)никотиновой кислоты (50 мг, 0.19 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли HATU (95 мг, 0.25 ммоль), тетрагидропиран-4-амин гидрохлорид (32 мг, 0.23 ммоль) и DIPEA (0.10 мл, 0.57 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли

дихлорметаном (CH_2Cl_2). Органический раствор промывали насыщенным водным хлоридом аммония (2 раза), затем сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали, в результате чего получали 6-бром-4-(изопропиламино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотинамид.

ЭС/МС: 344.139 ($M+H^+$).

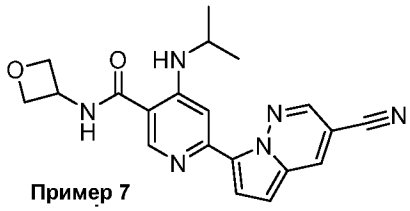
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотинамид: К раствору 6-бром-4-(изопропиламино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотинамиад (66 мг, 0.19 ммоль) в ДМЭ (2.5 мл) добавляли 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (73 мг, 0.27 ммоль), XPhos Pd G3 (15 мг, 0.018 ммоль) и трехосовный фосфат калия (2M, 0.25 мл, 0.50 ммоль). Полученный раствор дегазировали аргоном и нагревали до 150 °C в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли SiliaMetS® Тиол (50 мг), фильтровали полученную жидкую массу фильтровали и промывали диметилформамидом (ДМФА). Неочищенный раствор очищали препаративной ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотинамид в виде соли ТФУК.

ЭС/МС: 405.379 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.12 (ddt, J = 15.2, 11.0, 5.3 Гц, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 2H), 3.53 (td, J = 11.8, 2.1 Гц, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.67 (qd, J = 11.9, 4.4 Гц, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

<u>Процедура 7: Пример 7:</u>

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(оксетан-3-ил)никотинамид



Пример 7

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(оксетан-3-ил)никотинамид. Используя в качестве исходного материала бром-4-

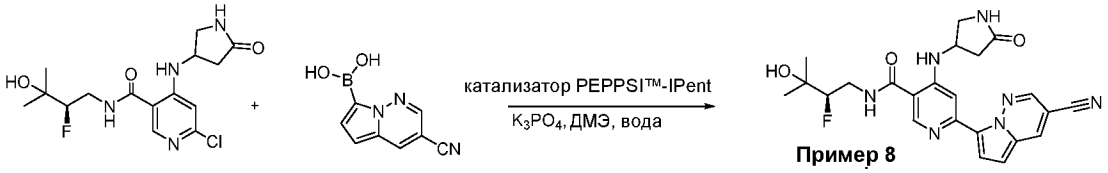
(изопропиламино)никотиновую кислоту (**I-4**) (30 мг, 0.12 ммоль) получали 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(оксетан-3-ил)никотинамид получали в соответствии с процедурами для примера **6**, используя оксетан-3-амин (14 мг, 0.19 ммоль) вместо тетрагидропиран-4-амина гидрохлорид. Полученную соль ТФУК нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили при помощи Na2SO4 и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны/MeOH), в результате чего получали продукт в виде свободного основания.

ЭС/МС: 377.235 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 5.09 (dt, J = 7.7, 6.7 Гц, 1H), 4.93 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 4.72 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.87 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 1.33 (d, J = 6.3 Гц, 6H).

Процедура 8: Пример 8:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-оксопирролидин-3-ил)амино)никотинамид



Пример 8

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-оксопирролидин-3-ил)амино)никотинамид (Пример 8): 6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-оксопирролидин-3-ил)амино)никотинамид (полученный как описано в **Процедуре 2** с заменой (1R,3S)-3-аминоциклогексан-1-ола 4-аминопирролидин-2-оном) (30 мг, 0.084 ммоль), (3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)бороновую кислоту (19 мг, 0.1 ммоль) и катализатор Pd-PEPPSI™-IPent (6.6 мг, 0.008 ммоль) загружали в пробирку для микроволновой обработки. Добавляли диметоксиэтан (1 мл) и водный раствор трехосновного фосфата калия (1 М, 0.25 мл). Реакционную смесь нагревали до 120 °C в микроволновом реакторе в течение 20 минут, а затем охлаждали до комнатной температуры. Ее очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент:

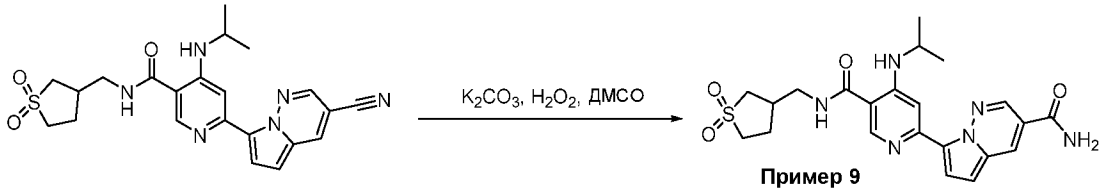
вода / MeCN *0.1% ТФУК) , в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде соли ТФУК.

ЭС/МС: 466.28 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.84 - 4.68 (m, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.07 - 3.72 (m, 2H), 3.61 - 3.40 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 17.1, 8.0 Гц, 1H), 2.48 (dd, J = 17.1, 4.7 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 9: Пример 9:

7-(5-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)карбамоил)-4-(изопропиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид



Пример 9

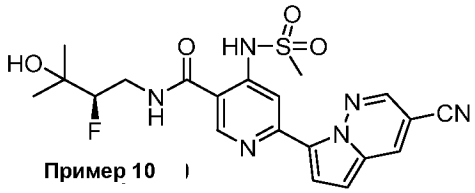
7-(5-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)карбамоил)-4-(изопропиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (Пример 9): К смеси 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)-4-(изопропиламино)никотинамида (полученного в соответствии со способом, описанным в **Процедуре 1**) (5 мг, 0.011 ммоль) и карбоната калия (15 мг, 0.11 ммоль) в ДМСО (0.5 мл) добавляли 8 капель 30 % раствора перекиси водорода. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 10 мин, смесь очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде соли ТФУК.

ЭС/МС: 471.21 $[M+H]^+$.

^{1}H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.91 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.54 (qd, J = 13.7, 6.4 Гц, 2H), 3.26 – 3.02 (m, 2H), 2.97 – 2.73 (m, 2H), 2.50 – 2.29 (m, 1H), 2.08 – 1.81 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

Процедура 10: Пример 10:

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метилсульфонамидо)никотинамид



Пример 10

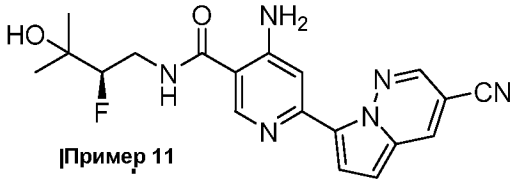
(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метилсульфонамидо)никотинамид (Пример 10): (R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метилсульфонамидо)никотинамид **(Пример 10)** получали как показано в **Процедуре 1,** с заменой 6-хлор-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотиновая кислота 6-хлор-4-(метилсульфонамидо)никотиновой кислотой (**I-6**).

Пример 10: ЭС/МС: 461.1 $[M+H]^+$.

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.84 (s, 1H), 8.55 (d, J = 11.5 Гц, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.52 - 4.25 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 35.5, 14.9 Гц, 1H), 3.50 (td, J = 14.8, 9.4 Гц, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.27 (s, 7H).

Процедура 11: Пример 11:

(R)-4-амино-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



Пример 11

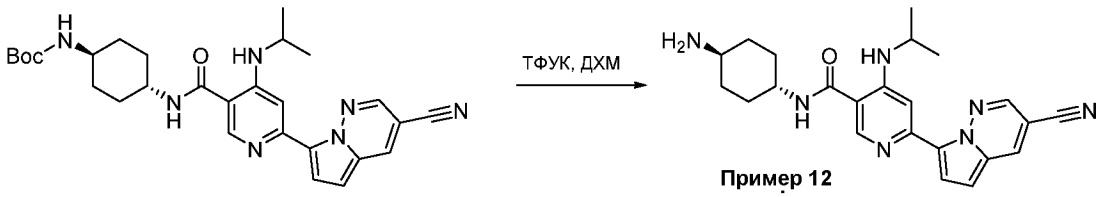
(R)-4-амино-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (Пример 11): (R)-4-амино-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид **(Пример 11)** получали как показано в **Процедуре** 1, с заменой этил-6-хлор-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотината 4-амино-6-хлорникотинатом.

Пример 11: ЭС/МС: 383.2 $[M+H]^+$.

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 12: Пример 12:

N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид



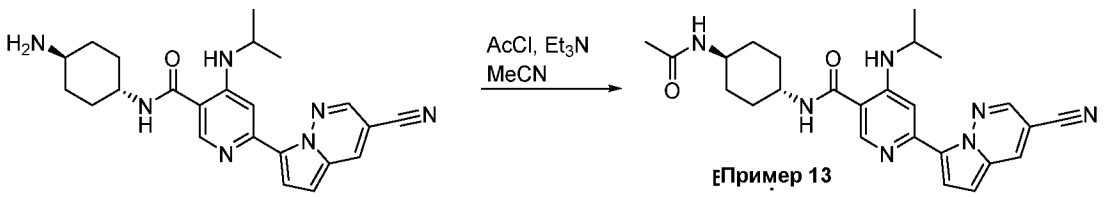
N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид (Пример 12): *Трет*-бутил-((1r,4r)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамидо)циклогексил)карбамат (полученный, как описано в **Процедуре 3** с заменой транс-2-(4-амино-циклогексил)-пропан-2-ола транс-N-Boc-1,4-циклогександиамином) (57.5 мг, 0.11 ммоль) разбавляли в ДХМ (1.0 мл), а затем добавляли трифторуксусную кислоту (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали *под вакуумом*. Остаток разбавляли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 418.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (гепт., J = 6.2 Гц, 1H), 3.89 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.15 (d, J = 10.2 Гц, 4H), 1.69 - 1.45 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.3 Гц, 6H).

Процедура 13: Пример 13

N-((1r,4r)-4-ацетамидоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид



N-((1r,4r)-4-ацетамидоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид: N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид (полученный, как описано в **Процедуре 12**) (15.0 мг, 0.04 ммоль) разбавляли в MeCN (1.0 мл). Добавляли триэтиламин (0.015 мл, 0.11 ммоль), а затем быстро по каплям добавляли ацетилхлорид (3 мкл, 0.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали *под вакуумом*. Остаток разбавляли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 460.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (гепт., J = 6.9, 6.4 Гц, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 8H).

Процедура 14: Пример 14:

4-(((1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



4-(((1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: (1R,3r,5S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (полученный, как описано в **Процедуре 2** с заменой (1R,3S)-3-аминоциклогексан-1-ола N-Boc-эндо-3-аминотропаном) (70.0 мг, 0.12 ммоль) разбавляли в ДХМ (1.0 мл), а затем добавляли трифторуксусную кислоту (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30

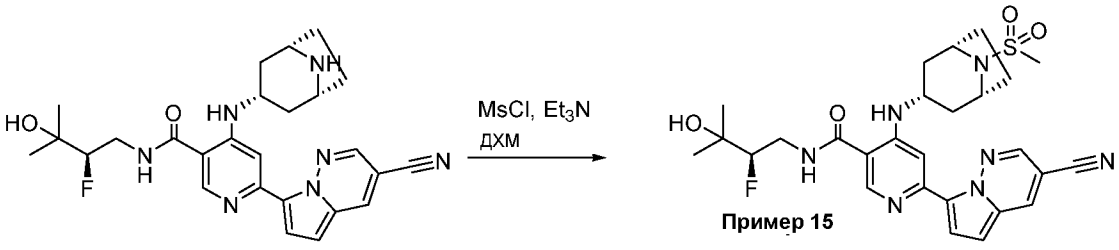
минут, затем концентрировали *под вакуумом*. Остаток разбавляли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 492.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.2, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

<u>Процедура 15: Пример 15:</u>

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,3r,5S)-8-(метилсульфонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)никотинамид



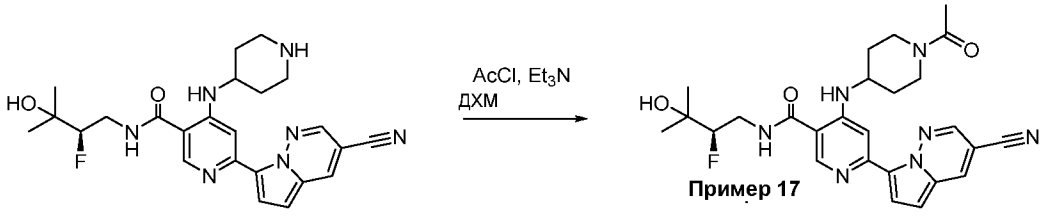
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,3r,5S)-8-(метилсульфонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)никотинамид: 4-(((1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (полученный, как описано в **Процедуре 14**) (7.0 мг, 0.014 ммоль) разбавляли в ДХМ (0.5 мл). Триэтиламин (9.9 мкл, 0.071 ммоль) добавляли, после чего быстро по каплям добавляли мезилхлорид (1.1 мкл, 0.014 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали *под вакуумом*. Остаток разбавляли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 570.2 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 3H), 4.24 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.2, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 13.0, 7.7 Гц, 2H), 2.31 - 2.11 (m, 4H), 2.05 (d, J = 14.6 Гц, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 16: Пример 16:

(R)-4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



(R)-4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: (R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиперидин-4-иламино)никотинамид (полученный, как описано в **Процедуре 14** с заменой (1R,3r,5S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата трет-бутил-(R)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилатом) (10.0 мг, 0.02 ммоль) разбавляли в ДХМ (1.0 мл). Добавляли триэтиламин (0.015 мл, 0.11 ммоль), а затем быстро по каплям добавляли цетилхлорид (1.5 мкл, 0.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали *под вакуумом*. Остаток разбавляли в ДМФА и очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

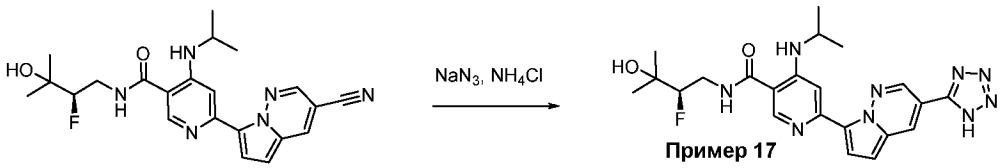
ЭС/МС: 508.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.31

(m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 34.6, 14.4 Гц, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.16 (s, 4H), 1.80 - 1.53 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 17: Пример 17

(R)-6-(3-(1H-тетразол-5-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(изопропиламино)никотинамид

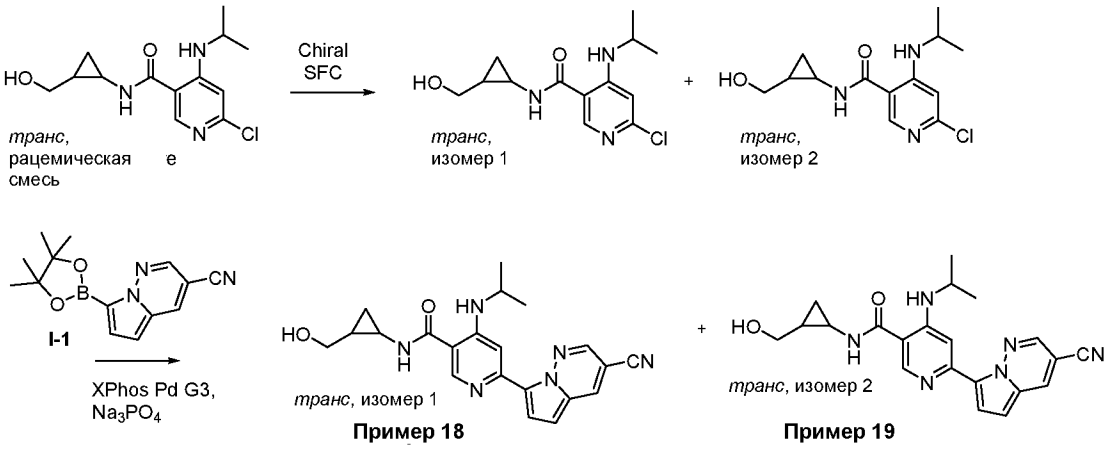


Пример 17

(R)-6-(3-(1H-тетразол-5-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(изопропиламино)никотинамид (Пример 17): К раствору (R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(изопропиламино)никотинамида (28 мг, 0.065 ммоль) в 0.13 мл ДМФА добавляли хлорид аммония (4 мг, 0.08 ммоль), а затем азид натрия (5 мг, 0.08 ммоль). Эту смесь нагревали при 120 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой метанолом и очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.
ES/MS 468.30 ($M+H^+$).
^{1}H-ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9.13 (s, 1H), 8.81 – 8.75 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.16 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.49 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 18: Примеры 18 (изомер 1) и 19 (изомер 2):

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(изопропиламино)никотинамид



6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(изопропиламино)никотинамид, изомер 1 (Пример 18) и изомер 2 (Пример 19): *транс,* рацемический 6-хлор-N-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(изопропиламино)никотинамид (полученный, как описано в **Процедуре 1** с использованием *транс*, рацемического (2-аминоциклопропил)метанола вместо (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-ола) разделяли на два различных энантиомера (*транс*, изомер 1 и *транс*, изомер 2). каждый изомер обрабатывали отдельно до получения конечных соединений (Пример **18** и **Пример 19**) как описано для финального этапа **Процедуры 1** с использованием 6-хлор-N-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(изопропиламино)никотинамида вместо (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамида.

Пример 18: ЭС/МС: 391.1 [$M+H^+$].

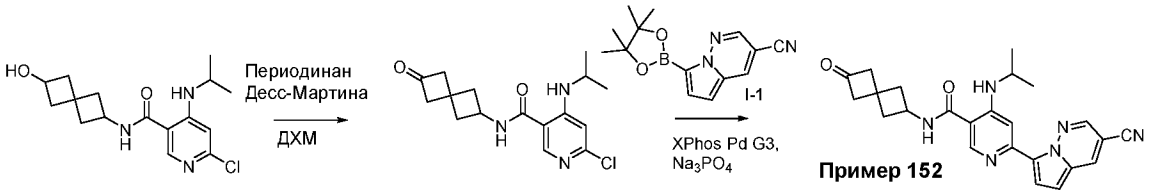
1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.54 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.38 – 1.26 (m, 1H), 0.94 – 0.79 (m, 2H).

Пример 19: ЭС/МС: 391.2 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.54 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 2.77 (dt, J = 7.6, 4.0 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.36 – 1.29 (m, 1H), 0.95 – 0.82 (m, 2H).

Процедура 19: Пример 152:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)никотинамид



6-хлор-4-(изопропиламино)-N-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)никотинамид: 6-хлор-N-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид (0.25 г, 0.77 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), после чего добавляли одной порцией периодинан Десс-Мартина (0.39 г, 0.93 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через 30 минут реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали дважды этилацетатом (2 x 25 мл). Органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта. ЭС/МС: 322.4 [$M+H^+$].

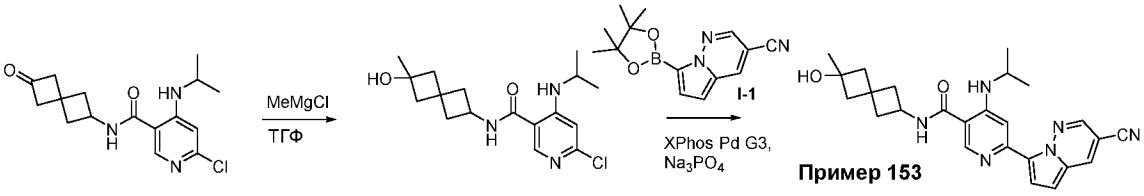
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)никотинамид (Пример 152): В сосуд для микроволновой обработки добавляли 6-хлор-4-(изопропиламино)-N-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)никотинамид (0.020 г, 0.062 ммоль) и 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0.021 г, 0.081 ммоль) добавляли, ДМЭ (0.8 мл), XPhos Pd G3 (5.3 мг, 0.006 ммоль) и Na_3PO_4 (0.5M в воде, 0.25 мл, 0.12 ммоль). Полученную смесь продували аргоном в течение 2 минут, запечатывали и нагревали до 120 °C в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Содержащие продукт фракции объединяли и лиофилизировали, в результате чего получали конечный продукт. ЭС/МС: 429.3 [$M+H^+$]

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 5.0, 0.5 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Гц, 1H),

4.59 - 4.43 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.66 (ddd, J = 9.3, 7.7, 2.8 Гц, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

Процедура 20: Пример 153:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид



6-хлор-N-(6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид: 6-хлор-4-(изопропиламино)-N-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)никотинамид (0.10 г, 0.31 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и доводили до 0 °C с применением ванны со смесью воды и льда. MeMgCl (3.0M в ТГФ, 0.36 мл, 1.1 ммоль) Затем по каплям добавляли при 0 °C. Через 30 минут реакционную смесь осторожно гасили водой (1 мл), давали нагреться до комнатной температуры и вливали в воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл), объединенные органические вещества сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 338.5 [$M+H^+$]

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид (Пример 153): В сосуд для микроволновой обработки добавляли 6-хлор-N-(6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид (0.020 г, 0.059 ммоль) и 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0.021 г, 0. 77 ммоль), а затем ДМЭ (0.8 мл), XPhos Pd G3 (5.0 мг, 0.006 ммоль) и Na_3PO_4 (0.5M в воде, 0.24 мл, 0.12 ммоль). Полученную смесь продували аргоном в течение 2 минут, запечатывали и нагревали до 120 °C в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Содержащую

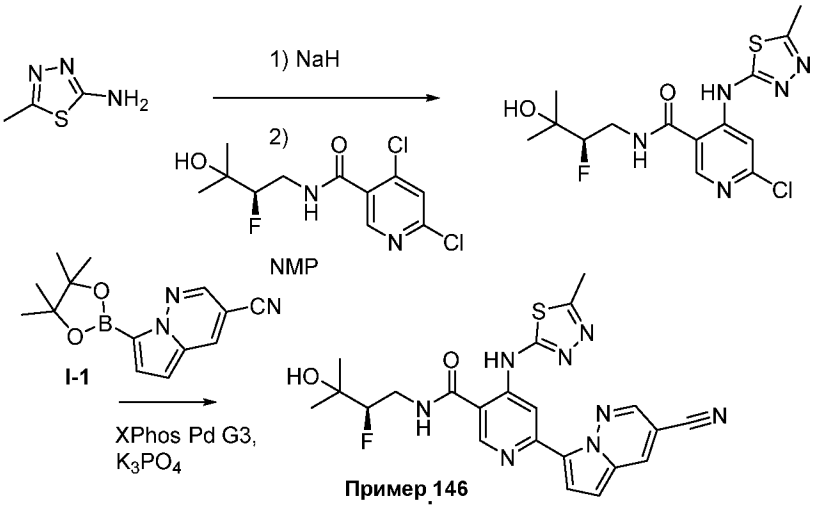
продукт фракцию бъединяли и лиофилизировали, в результате чего получали конечный продукт.

ЭС/МС: 445.3 [M+H$^+$]

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.36 (p, J = 8.2 Гц, 1H), 4.13 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 2.52 (ddd, J = 11.8, 7.4, 5.0 Гц, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 1.97 (m, 6H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.31 (s, 3H).

Процедура 21: Пример 146:

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)никотинамид



(R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)никотинамид: К перемешиваемому раствору 2-Амино-5-метил-1,3,4-тиадиазола (0.03 г, 0.27 ммоль) в 1-метилпирролидин-2-оне (0.4 мл) добавляли при комнатной температуре гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, 0.01 г, 0.27 ммоль). (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (0.05 г, 0.17 ммоль) разбавляли в 1-метилпирролидин-2-оне (0.4 мл) и добавляли к раствору депротонированного амина Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через пробку из силикагеля (элюент: этилацетат), концентрировали, а затем очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Объединенные фракции, содержащие продукт, подщелачивали раствором

бикарбоната натрия (вод.) и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои сушили при помощи сульфата натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали целевой продукт.
ЭС/МС: 374.1 ($M+H^+$).

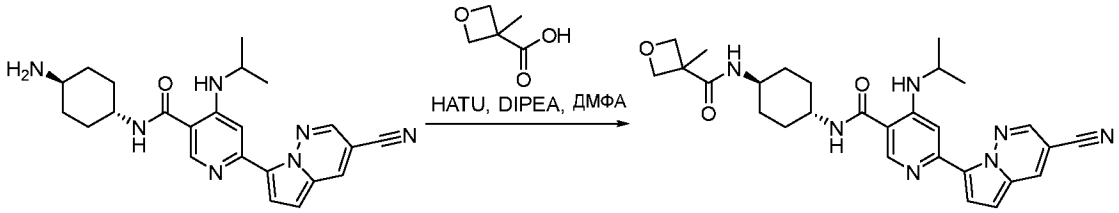
(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)никотинамид (Пример 146): В сосуд для микроволновой обработки добавляли (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)никотинамид (0.02 г, 0.06 ммоль) и 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0.02 г, 0.08 ммоль), а затем ДМЭ (0.3 мл), XPhos Pd G3 (0.005 г, 0.006 ммоль) и K_3PO_4 (2М в воде, 0.058 мл, 0.116 ммоль). Полученную смесь продували аргоном в течение 2 минут, запечатывали и нагревали до 120 °С в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали, в результате чего получали конечный продукт в виде соли ТФУК.

ЭС/МС: 481.1 ($M+H^+$).
1Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12.06 (s, 1H), 9.42 (d, J = 22.2 Гц, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Гц, 6H), 1.12 (d, J = 1.8 Гц, 3H).

В качестве альтернативы, конечный этап можно осуществить как тандемное борилирование 7-бромпирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1F**) с последующим завершающим сочетанием Судзуки как описано выше в **Процедуре 1**.

Процедура 22: Пример 134:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-((1r,4r)-4-(3-метилоксетан-3-карбоксамидо)циклогексил)никотинамид



Пример 134

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-((1r,4r)-4-(3-метилоксетан-3-карбоксамидо)циклогексил)никотинамид (Пример 134): 3-метилоксетан-3-карбоновую кислоту (7.2 мг, 0.062 ммоль) и HATU (24.9 мг, 0.065 ммоль) разбавляли в ДМФА (0.5 мл). Добавляли DIPEA (16.7 мкл, 0.093 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 минут. Через 5 минут быстро по каплям добавляли раствор N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамида (полученный, как описано в **Процедуре 12**) (13.0 мг, 0.031 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) и DIPEA (22.2 мкл, 0.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем фильтровали и очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

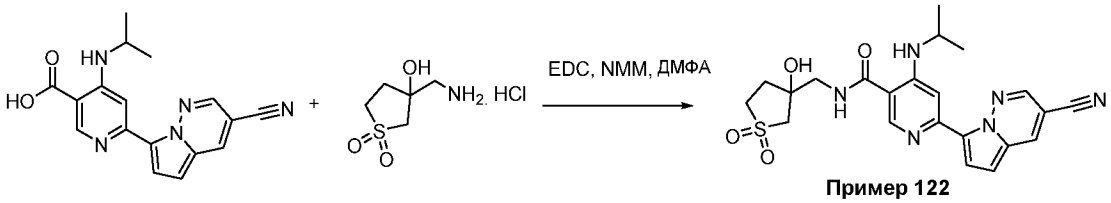
ЭС/МС: 516.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 2H), 4.39 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.55 - 1.38 (m, 9H).

Процедура 23: Пример 122:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((3-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)-4-

(изопропиламино)никотинамид



Пример 122

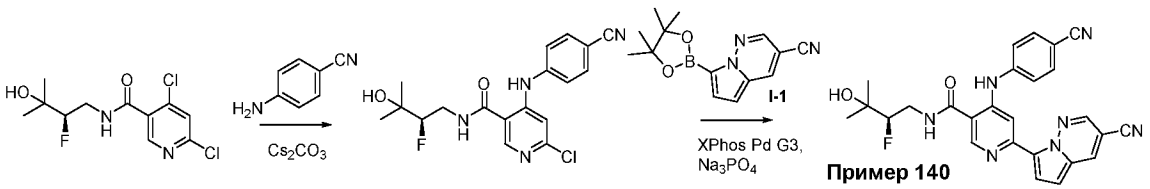
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((3-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)-4-(изопропиламино)никотинамид (Пример 122): К смеси 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотиновой кислоты (10.0 мг, 0.031 ммоль) (полученной как описано в **Процедуре 3**), 3-(аминометил)-3-гидрокситетрагидротиофен 1,1-диоксида гидрохлорида (6.0 мг, 0.04 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (7.5 мг, 0.039 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (0.4 мг, 0.003 ммоль) добавляли ДМФА (0.5 мл), а затем N-метилморфолин (8 мкл, 0.072 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и сразу очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 469.13 [M+H$^+$].

^{1}H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.50 - 3.09 (m, 4H), 2.46 - 2.19 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H)

<u>Процедура 24: Пример 140:</u>

(R)-4-((4-цианофенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



Пример 140

(R)-6-хлор-4-((4-цианофенил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: К смеси (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (150 мг, 0.5 ммоль), п-аминобензонитрила (90 мг, 0.76

ммоль) и карбоната цезия (331 мг, 1.0 ммоль) добавляли 1.5 мл диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 5 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили при помощи Na_2SO_4. Фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

ЭС/МС: 377.16 [$M+H^+$].

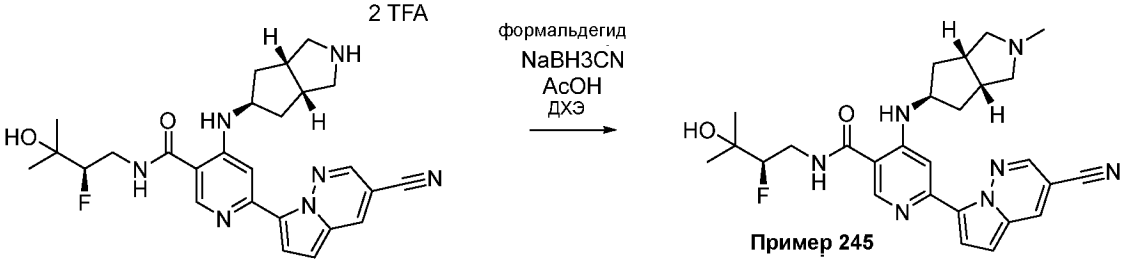
(R)-4-((4-цианофенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (Пример 140): (R)-4-((4-цианофенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид синтезировали так же, как описано в конечном этапе для **Процедуры 1,** используя (R)-6-хлор-4-((4-цианофенил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид вместо (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамида.

ЭС/МС: 484.17 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 9.6 Гц, 2H), 8.51 (dd, J = 21.6, 2.2 Гц, 2H), 7.96 - 7.68 (m, 3H), 7.61 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.1, 2.2 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 35.8, 14.5, 2.3 Гц, 1H), 3.65 - 3.41 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

<u>Процедура 25: Пример 245:</u>

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)амино)никотинамид:



Пример 245

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)амино)никотинамид:

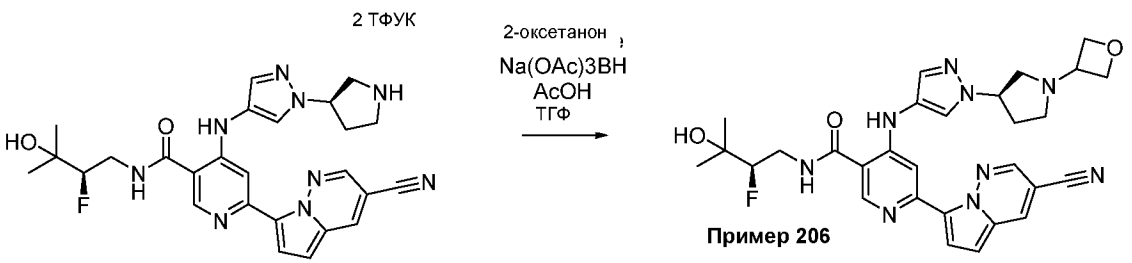
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3aR,5s,6aS)-октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)амино)никотинамида бис(2,2,2-трифторацетат) (30.5 мг, 0.042 ммоль) разбавляли в ДХЭ (3.0 мл), а затем добавляли раствор формальдегида (0.040 мл, 0.402 ммоль) и уксусной кислоты (5 капель). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли цианоборогидрид натрия (9.18 мг, 0.145 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили при помощи сульфата натрия и очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 506.3 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.3, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 2H), 3.64 – 3.44 (m, 3H), 3.16 – 3.07 (m, 0H), 2.97 (d, J = 10.7 Гц, 6H), 2.25 (s, 2H), 2.02 (t, J = 18.2 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 26: Пример 206:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((R)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид:



6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((R)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид:

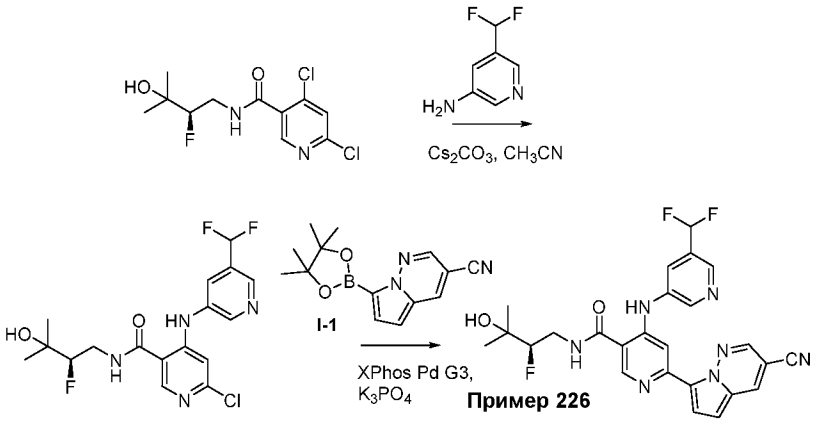
К раствору 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамида (41.1 мг, 0.06 ммоль) и оксетанона (0.02 мл, 0.341 ммоль) в ДХМ (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли AcOH (5 капель). Через 5 ч добавляли триацетоксиборогидрид натрия (22 мг, 0.104 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1н. раствором NaOH. Органический экстракт сушили при помощи сульфата натрия и очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 574.3 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 2H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.96 (td, J = 7.7, 3.2 Гц, 2H), 4.83 – 4.72 (m, 2H), 4.70 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.10 – 3.70 (m, 3H), 3.66 – 3.42 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 14.7, 7.7 Гц, 1H), 2.61 – 2.45 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 27: Пример 226:

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5-(дифторметил)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид:



(R)-6-хлор-4-((5-(дифторметил)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид:

В сосуд добавляли (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (0.050 г, 0.169 ммоль) и 5-(дифторметил)пиридин-3-амин (0.046 мг, 0.315 ммоль) добавляли, а затем MeCN (1 мл) и Cs_2CO_3 (0.11 г, 0.339 ммоль). Полученный раствор нагревали до 90 °C в течение ночи. Затем

реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали а полученный неочищенный остаток затем очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны/MeOH), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 403.1 (M^+).

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5-(дифторметил)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид:

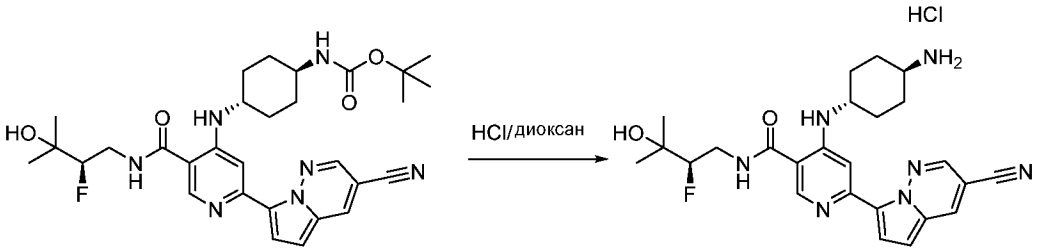
В сосуд для микроволновой обработки добавляли (R)-6-хлор-4-((5-(дифторметил)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (0.020 г, 0.05 ммоль) и 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0.027 г, 0.099 ммоль), а затем ДМЭ (1.5 мл), XPhos Pd G3 (5.8 мг, 0.007 ммоль) и K_3PO_4 (0.5M в воде, 0.25 мл, 0.125 ммоль). Полученную смесь продували аргоном в течение 2 минут, запечатывали и нагревали до 120 °C в микроволновом реакторе в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ОФ-ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали, в результате чего получали конечный продукт в виде соли ТФУК.

ЭС/МС: 510.2 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.91 – 8.84 (m, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.06 (t, J = 55.2 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 28: Пример 316:

4-(((1r,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид гидрохлорид



Пример 316

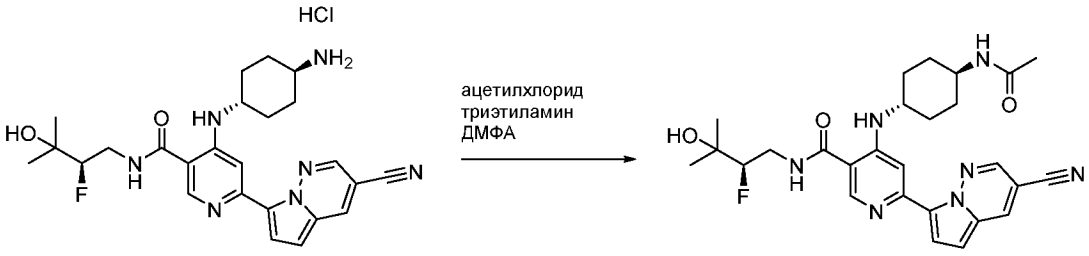
4-(((1r,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид гидрохлорид: К трет-бутил-((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамату (полученному, как описано в **Процедуре 2** с заменой (1R,3S)-3-аминоциклогексан-1-ола транс-N-Boc-1,4-циклогександиамином) (493.8 мг, 0.85 ммоль) добавляли HCl (4M в 1,4-диоксане, 3.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 15 минут. После завершения реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*. Остаток растирали с диэтиловым эфиром в течение 1 ч, и выделяли полученное твердое вещество вакуумной фильтрацией с получением целевого продукта. Материал для последующих реакций использовали без дополнительно очистки. Материал для биологического исследования очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 480.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.50 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.23 (tt, J = 11.4, 3.6 Гц, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 1.79 - 1.54 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 29: Пример 326:

4-(((1r,4R)-4-ацетамидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



Пример 326

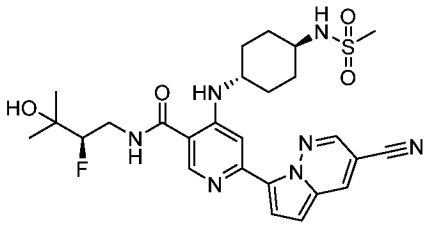
4-(((1r,4R)-4-ацетамидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: К раствору неочищенного 4-(((1r,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида гидрохлорида (полученного, как описано в **Процедуре 28**) (30.0 мг, 0.063 ммоль) в ДМФА (1.0 мл) добавляли триэтиламин (52.3 мкл, 0.38 ммоль), а затем ацетилхлорид (35.7 мкл. 0.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем фильтровали и сразу очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 522.3 [$M+H^+$].

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.99 (t, J = 5.4 Гц, 1Н), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.64 (d, J = 2.1 Гц, 1Н), 8.57 (s, 1Н), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 7.86 (s, 1Н), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.0 Гц, 1Н), 4.04 - 3.80 (m, 2Н), 3.79 - 3.67 (m, 1Н), 3.57 - 3.41 (m, 1Н), 2.22 (d, J = 11.2 Гц, 2Н), 2.05 (d, J = 11.7 Гц, 2Н), 1.95 (s, 3Н), 1.65 - 1.45 (m, 4Н), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6Н).

Процедура 30: Пример 315:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)амино)никотинамид



Пример 315

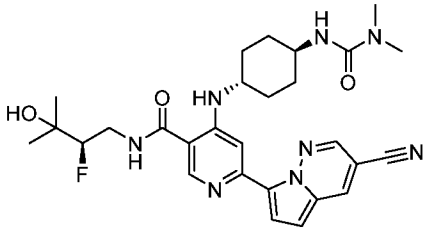
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)амино)никотинамид: 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)амино)никотинамид получали как описано в **Процедуре 29,** используя вместо ацетилхлорида метансульфонил хлорид.

ЭС/МС: 558.2 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (dd, J = 49.0, 7.6 Гц, 1H), 4.02 - 3.79 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.30 - 2.09 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 31: Пример 286:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-диметилуреидо)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



Пример 286

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-диметилуреидо)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-диметилуреидо)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид получали как описано в **Процедуре 29**, используя вместо ацетилхлорида диметилкарбамоил хлорид.

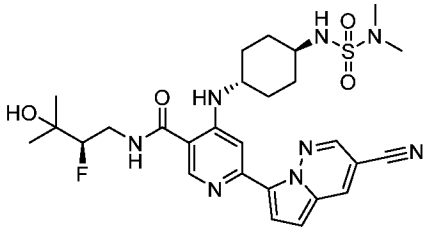
ЭС/МС: 551.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H),

3.55 - 3.41 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 32: Пример 285:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-((N,N-диметилсульфамоил)амино)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



Пример 285

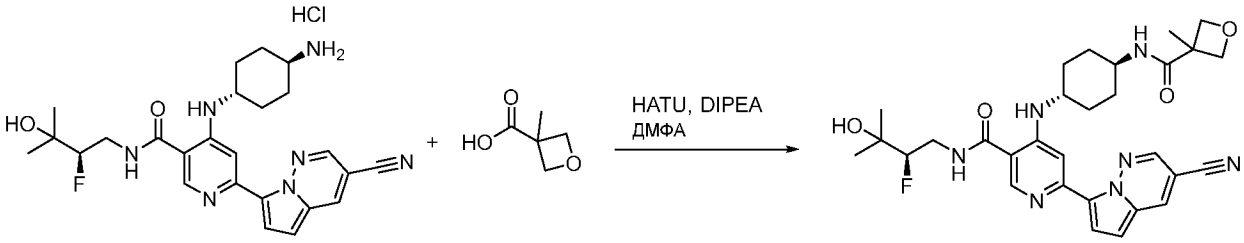
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-((N,N-диметилсульфамоил)амино)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-((N,N-диметилсульфамоил)амино)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид получали как описано в **Процедуре 29,** используя всесто ацетилхлорида диметилсульфамоилхлорид.

ЭС/МС: 587.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 1H), 4.03 - 3.71 (m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.28 - 2.07 (m, 4H), 1.67 - 1.49 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 33: Пример 282:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(3-метилоксетан-3-карбоксамидо)циклогексил)амино)никотинамид



Пример 282

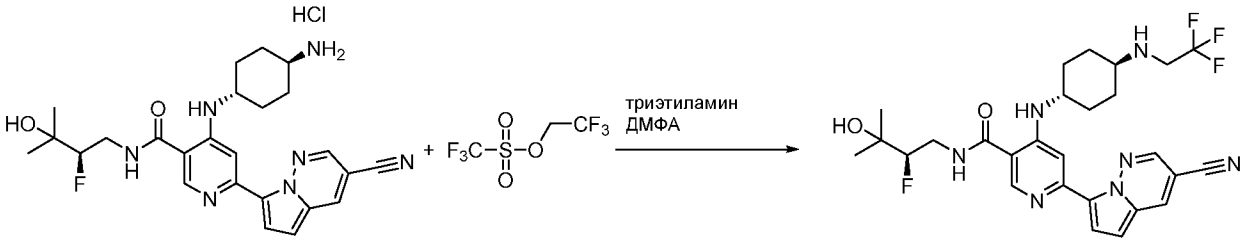
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(3-метилоксетан-3-карбоксамидо)циклогексил)амино)никотинамид: В колбу помещали 4-(((1r,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида гидрохлорид (полученный, как описано в **Процедуре 28**) (8.0 мг, 0.017 ммоль), 3-метилоксетан-3-карбоновую кислоту (3.9 мг, 0.033 ммоль) и HATU (13.3 мг, 0.035 ммоль). Твердые вещества растворяли в ДМФА (1.0 мл), а затем добавляли DIPEA (8.9 мкл, 0.050 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем фильтровали и сразу очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 578.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.87 - 4.86 (m, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 3H), 4.03 - 3.73 (m, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.69 - 1.48 (m, 7H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 34: Пример 289:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)амино)никотинамид



Пример 289

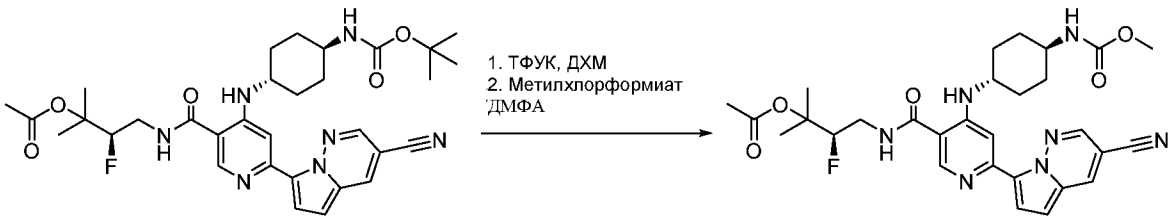
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)амино)никотинамид: К раствору 4-(((1r,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида гидрохлорида (полученного, как описано **Процедуре 28**) (8.0 мг, 0.017 ммоль) в ДМФА добавляли триэтиламин (9.3 мкл, 0.067 ммоль), а затем 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем фильтровали и сразу очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 562.2 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.66 - 1.47 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 35: Пример 293:

(R)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-((метоксикарбонил)амино)циклогексил)амино)никотинамидо)-3-фтор-2-метилбутен-2-илацетат



Пример 239

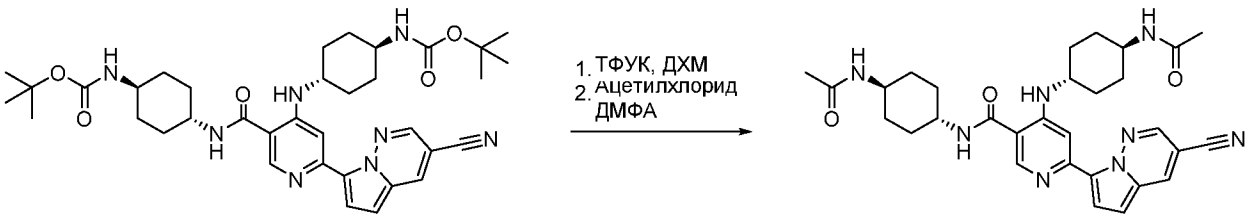
(R)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-((метоксикарбонил)амино)циклогексил)амино)никотинамидо)-3-фтор-2-метилбутен-2-илацетат: К раствору (R)-4-(4-(((1r,4R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамидо)-3-фтор-2-метилбутен-2-илацетата (полученного как описано в **Процедуре 2** с использованием вместо (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-ола (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-илацетата) (103.0 мг, 0.17 ммоль) в ДХМ (2.0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали *под вакуумом* досуха. К раствору сырого остатка в ДМФА (1.5 мл) добавляли триэтиламин (138.6 мкл, 0.99 ммоль), а затем метилхлорформиат (38.4 мкл, 0.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем фильтровали и сразу очищали обращенно-фазовой хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 580.3 [$M+H^+$].

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1Н), 8.58 (s, 1Н), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 7.88 (s, 1Н), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1Н), 4.83 (ddd, J = 49.0, 9.3, 1.9 Гц, 1Н), 4.02 - 3.79 (m, 2Н), 3.64 (s, 3Н), 3.59 - 3.42 (m, 2Н), 2.27 - 2.16 (m, 2Н), 2.13 - 2.03 (m, 2Н), 2.03 (s, 3Н), 1.66 - 1.44 (m, 10Н).

Процедура 36: Пример 301:

N-((1s,4S)-4-ацетамидоциклогексил)-4-(((1r,4R)-4-ацетамидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамид



Пример 301

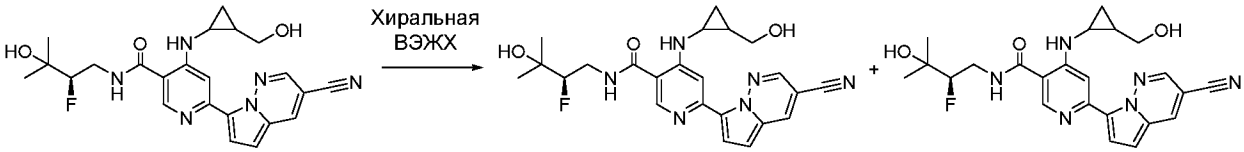
N-((1s,4S)-4-ацетамидоциклогексил)-4-(((1r,4R)-4-ацетамидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамид: К раствору трет-бутил-((1R,4r)-4-((5-(((1s,4S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамата (полученному как описано в **Процедуре 2** с заменой (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-ола транс-N-Boc-1,4-циклогександиамином) (75.5 мг, 0.11 ммоль) в ДХМ (1.0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, концентрировали *под вакуумом* досуха. К раствору неочищенного остатка в ДМФА (1.0 мл) добавляли триэтиламин (61.4 мкл, 0.44 ммоль), а затем ацетилхлорид (15.7 мкл, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем фильтровали и напрямую очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 557.2 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.64 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1, 0.4 Гц, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.79 - 3.60 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 3H), 1.99 (d, J = 14.0 Гц, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.65 - 1.29 (m, 8H).

Процедура 37: Пример 302 (изомер 1) и Пример 303 (изомер 2):

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(гидроксиметил)циклопропил)амино)никотинамид



транс,
рацемическая смесь

транс, изомер 2
Пример 301

транс, изомер 2
Пример 303

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(гидроксиметил)циклопропил)амино)никотинамид изомер 1 (Пример 302) и изомер 2 (Пример 303): *транс*, рацемический 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(гидроксиметил)циклопропил)амино)никотинамид (полученный как описано в **Процедуре 2** с заменой (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-ола *транс*, рацемическим (2-аминоциклопропил)метанолом) отделяли на два отдельных энантиомера (*транс*, изомер 1 и *транс*, изомер 2) посредством обращенно-фазовой жидкостной хроматографией высокого давления (элюент: Изопропиловый спирт / MeCN) с получением конечного соединений.

Пример 302: ЭС/МС: 453.3 [M+H$^+$].

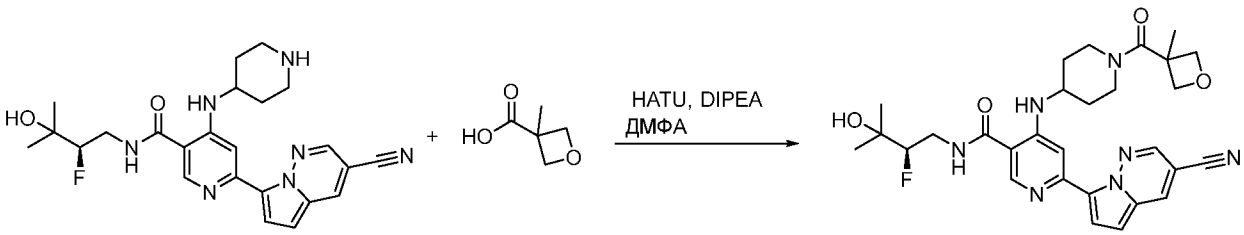
1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.03 (dd, J = 11.4, 4.9 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 11.4, 9.2 Гц, 1H), 2.73 (dt, J = 7.3, 3.7 Гц, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.14 - 0.99 (m, 2H).

Пример 303: ЭС/МС: 453.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.03 (dd, J = 11.4, 4.9 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 11.4, 9.2 Гц, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.14 - 0.99 (m, 2H).

Процедура 38: Пример 325:

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)никотинамид



Пример 325

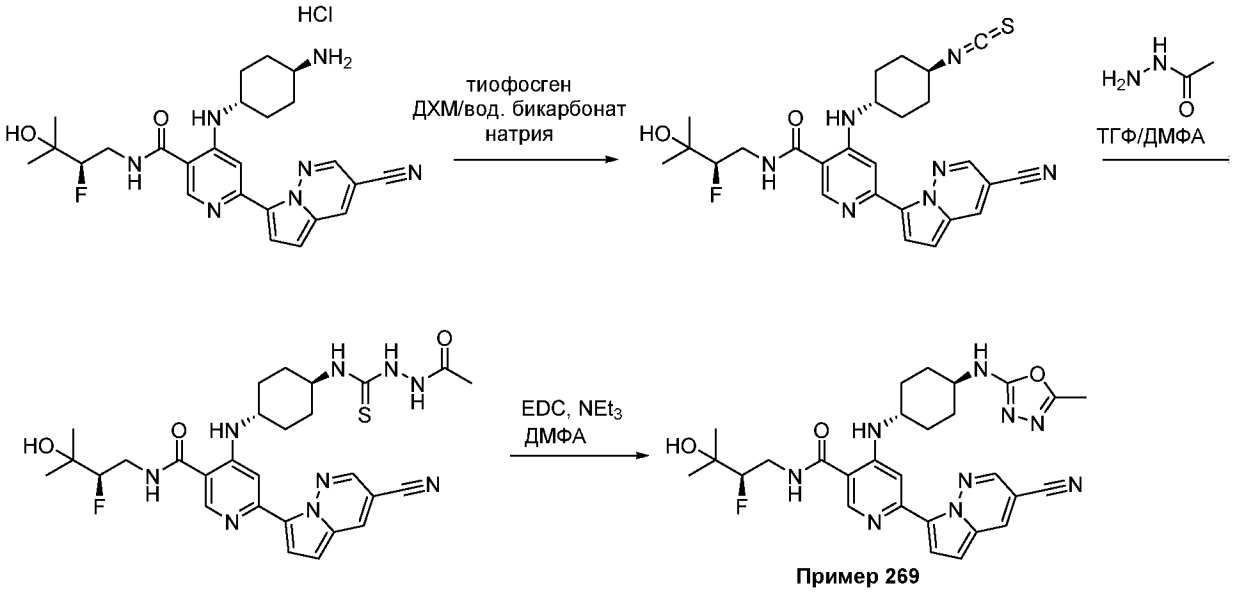
(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)никотинамид: К раствору неочищенного (R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиперидин-4-иламино)никотинамида (полученного как описано в **Процедуре 14**) (16.0 мг, 0.034 ммоль), 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты (8.0 мг, 0.069 ммоль), и HATU (27.4 мг, 0.072 ммоль) в ДМФА (2.0 мл) добавляли DIPEA (43.0 мкл, 0.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем фильтровали и напрямую очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 564.3 [$M+H^+$].

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.98 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 4H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 36.2, 14.4 Гц, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 5H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 39: Пример 269:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,4R)-4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)циклогексил)амино)никотинамид



Пример 269

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,4R)-4-изотиоцианатоциклогексил)амино)никотинамид: К раствору 4-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид гидрохлорида (полученный как описано в **Процедуре 28**) (20.0 мг, 0.039 ммоль) в двухфазном растворе ДХМ (1.0 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (1.0 мл) добавляли тиофосген (3.3 мкл, 0.043 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали *под вакуумом* с получением неочищенного целевого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

ЭС/МС: 522.3 [M+H$^+$].

4-(((1R,4R)-4-(2-ацетилгидразин-1-карботиоамидо)циклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: К раствору неочищенного 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,4R)-4-изотиоцианатоциклогексил)амино)никотинамида (20.2 мг, 0.039 ммоль) в ТГФ (2.0 мл) и ДМФА (0.1 мл) добавляли ацилгидразин (4.8 мг, 0.058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем концентрировали *под вакуумом* с получением неочищенного целевого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

ЭС/МС: 596.1 [M+H$^+$].

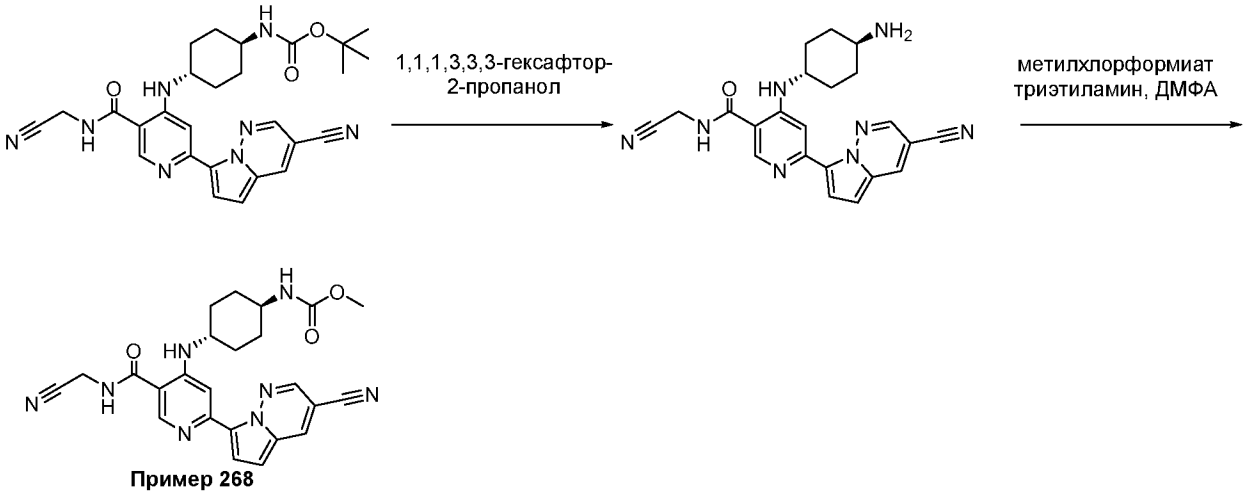
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,4R)-4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)циклогексил)амино)никотинамид: К раствору неочищенного 4-(((1R,4R)-4-(2-ацетилгидразин-1-карботиоамидо)циклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (23.1 мг, 0.039 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) добавляли EDC (24.1 мг, 0.16 ммоль) и триэтиламин (43.3 мкл, 0.31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч, затем фильтровали и напрямую очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением конечного соединения.

ЭС/МС: 562.3 [$M+H^+$].

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.57 (s, 1Н), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 7.87 (s, 1Н), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 4.43 (ddd, J = 49.2, 9.5, 2.0 Гц, 1Н), 4.04 - 3.81 (m, 2Н), 3.59 - 3.41 (m, 2Н), 2.37 (s, 3Н), 2.31 - 2.15 (m, 4Н), 1.72 - 1.53 (m, 4Н), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6Н).

Процедура 40: Пример 268:

Метил((1R,4R)-4-((5-((цианометил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат



Пример 268

4-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамид: трет-бутил-((1R,4R)-4-((5-((цианометил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат (14 мг, 0.02 ммоль) разбавляли в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (0.1 мл). Реакционную смесь нагревали при 150 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали *под вакуумом* с получением неочищенного целевого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

ЭС/МС: 415.2 [$M+H^+$].

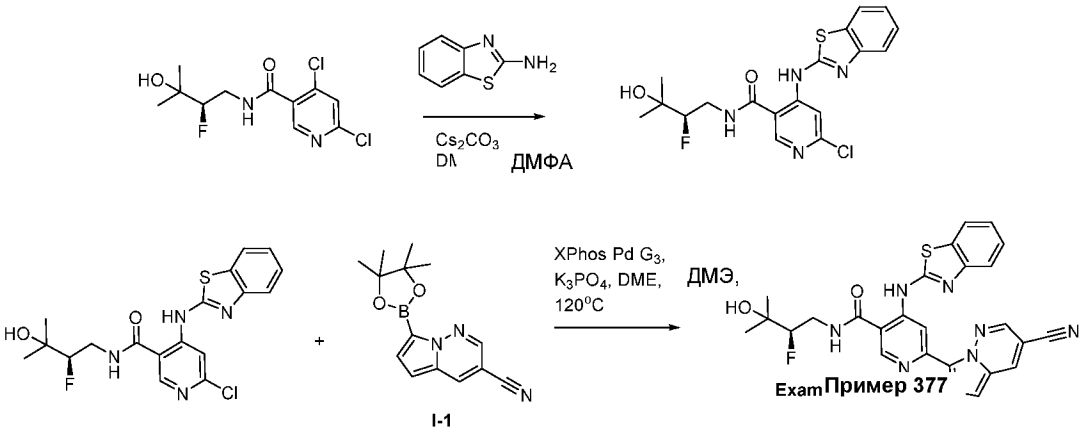
метил((1R,4R)-4-((5-((цианометил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат: метил((1R,4R)-4-((5-((цианометил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат получали как описано в **Процедуре 29** с заменой 4-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида гидрохлорида 4-(((1R,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамидоми, ацетилхлорида - метилхлорформиатом.

ЭС/МС: 473.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (499 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 2.22 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 2.08 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 1.56 (tt, J = 24.3, 12.1 Гц, 4H).

Процедура 41: Пример 377:

(R)-4-(бензо[b]тиофен-2-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



(R)-4-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: Смесь (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (50 мг, 0.17 ммоль), 2-аминобензотиазола (77 мг, 0.51 ммоль), и карбоната цезия (195 мг, 0.60 ммоль) в диметилформамиде (1.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. EtOAc добавляли, а твердые частицы удаляли посредством фильтрации через целит. Фильтрат концентрировали и полученное результате масло очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Целевые фракции концентрировали и растворяли в EtOAc. После промывания насыщенным бикарбонатом натрия, органический слой сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали с получением продукта.

ЭС/МС: 409.3 ($M+H^+$).

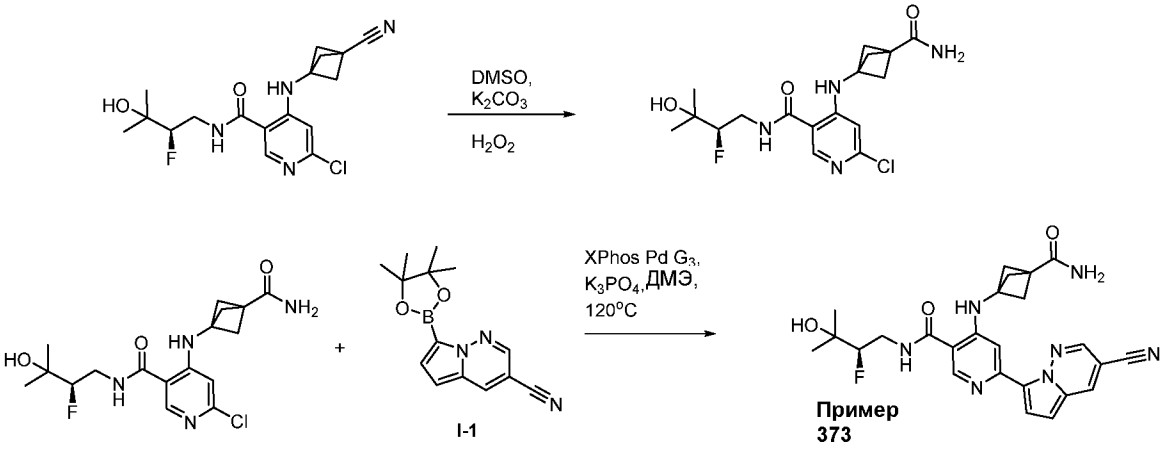
(R)-4-(бензо[b]тиофен-2-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: Смесь (R)-4-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (29 мг, 0.07 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (25 мг, 0.09 ммоль), XPhos Pd G3 (6 мг), и 2М трехосновного фосфата калия (0.15 мл) в 1 мл ДМЭ дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 516.1 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.85 (s, 1H), 8.66 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 36.0, 14.6 Гц, 1H), 3.58 (dd, J = 15.3, 9.4 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 42: Пример 373:

(R)-4-((3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



(R)-6-хлор-4-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: (R)-6-хлор-4-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид приготовлен в соответствии с Примером 2 с использованием подходящего исходного материала (материалов).

(R)-4-((3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: Смесь (R)-6-хлор-4-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (36 мг, 0.10 ммоль), карбоната калия (135 мг, 0.98 ммоль), и 30% водного раствора перекиси водорода (0.1 мл, 0.98 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный раствор фильтровали и очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Целевые фракции лиофилизировали с получением продукта.

ЭС/МС: 385.1 ($M+H^+$).

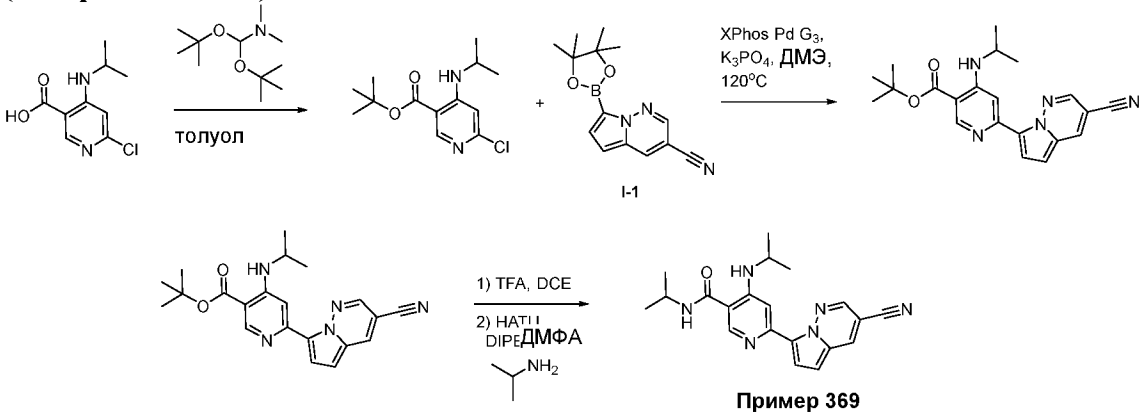
(R)-4-((3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: Смесь (R)-4-((3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (35 мг, 0.07 ммоль), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (25 мг, 0.09 ммоль), XPhos Pd G3 (5 мг), и 2М трехосновного фосфата калия (0.064 мл) в 1 мл ДМЭ дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 492.1 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.84 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.47 (td, J = 15.8, 9.4 Гц, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 43: Пример 369:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-изопропил-4-(изопропиламино)никотинамид



6-хлор-4-(изопропиламино)никотиновая кислота: 6-хлор-4-(изопропиламино) никотиновую кислоту получали в соответствии с **Процедурой 1** с использованием подходящего исходного материала (материалов).

Трет-бутил 6-хлор-4-(изопропиламино)никотинат: Раствор 6-хлор-4-(изопропиламино) никотиновой кислоты (1.35 г, 6.23 ммоль) в толуоле (11 мл) нагревали до 90 °C. N,N-диметилформамид ди-трет-бутил ацеталь (7.63 г, 37.5 ммоль) в толуоле (11 мл) добавляли по каплям более 2 ч. Полученный раствор перемешивали при 90 °C в течение 12 ч и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 5% водным раствором хлоридом лития (3 раза). Водные слои снова экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические слои сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на SiO_2 (элюент: EtOAc / гексаны) с получением целевого сложного эфира.

ЭС/МС: 271.4 ($M+H^+$).

Трет-бутил 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинат: Смесь трет-бутил 6-хлор-4-(изопропиламино)никотината (300 мг, 1.1 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (374 мг, 1.4 ммоль), XPhos Pd G3 (76 мг), и 2M трехосновного фосфата калия (1.0 мл) в 10 мл ДМЭ дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Водные слои снова экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на SiO_2 (элюент: EtOAc / гексаны) с получением целевого сложного эфира.

ЭС/МС: 378.0 ($M+H^+$).

Трет-бутил 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинат: К раствору трет-бутил 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотината (399 мг, 1.06 ммоль) в ДХЭ (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0.8 мл, 10.5 ммоль) и нагревали полученный раствор до 80 °C в течение 6ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и концентрировали. Полученные твердые частицы фильтровали, промывали водой и растворяли в смеси

дихлорметан и метанол. Раствор затем сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Полученный неочищенный продукт затем использовали без дальнейшей очистки. ЭС/МС: 322.2 ($M+H^+$).

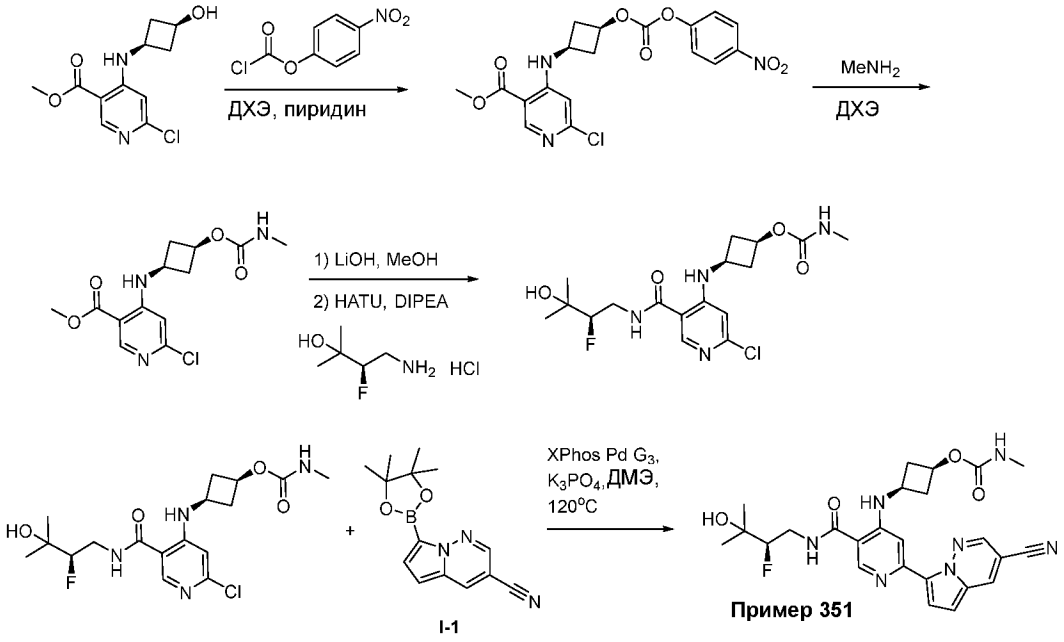
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-изопропил-4-(изопропиламино)никотинамид: К раствору трет-бутил 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотината (10 мг, 0.03 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (14.6 мг, 0.04 ммоль) и изопропиламин (0.02 мл, 0.23 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 363.3 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 0.5 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.21 (td, J = 7.4, 6.6, 5.6 Гц, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 6.6 Гц, 6H).

<u>Процедура 44: Пример 351</u>:

(1S,3S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутилметилкарбамат



Метил 6-хлор-4-(((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)никотинат: Метил-6-хлор-4-(((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)амино)никотинат получали в соответствии с **Процедурой 1** с использованием подходящего исходного материала (материалов).

Метил 6-хлор-4-(((1S,3S)-3-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)циклобутил)амино)никотинат: К раствору метил 6-хлор-4-(((1S,3S)-3-гидроксициклобутил)амино)никотината (151 мг, 0.58 ммоль) в ДХЭ (3 мл) и пиридина (0.5 мл) добавляли 4-нитрофенил хлорформиат (142 мг, 0.70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, а затем фильтровали через целит. Затем фильтрат концентрировали и очищали полученный материал хроматографией на SiO_2 (элюент: EtOAc / гексаны) с получением целевого карбоната.
ЭС/МС: 422.2 ($M+H^+$).

Метил 6-хлор-4-(((1S,3S)-3-((метилкарбамоил)окси)циклобутил)амино)никотинат: К раствору метил 6-хлор-4-(((1S,3S)-3-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)циклобутил)амино)никотината (60 мг, 0.14 ммоль) в ДХЭ (1 мл) добавляли метиламин (2М в ТГФ, 0.15 мл, 0.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч и разбавляли дихлорметаном. После промывания водным раствором бикарбонатом натрия, органический слой сушили при помощи Ns_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO_2 (элюент: EtOAc / гексаны) с получением целевого карбамата.
ЭС/МС: 314.2 ($M+H^+$).

(1S,3S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутилметилкарбамат: Используя в качестве исходного материала метил 6-хлор-4-(((1s,3s)-3-((метилкарбамоил)окси)циклобутил)амино)никотинат, получали (1S,3s)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-

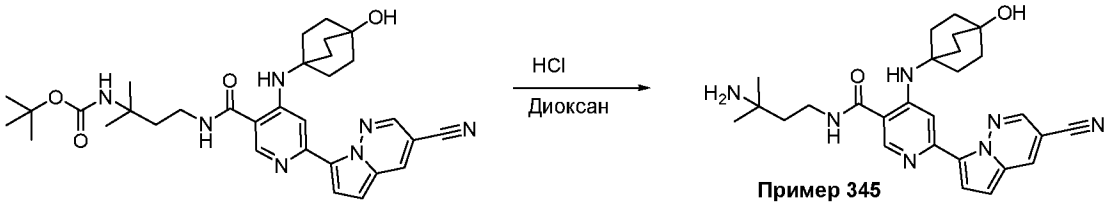
метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутилметилкарбамат в соответствии с **Процедурой 1** с использованием подходящего исходного материала (материалов).

ЭС/МС: 510.3 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.07 (p, J = 7.8 Гц, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 1H), 3.58 – 3.40 (m, 1H), 3.19 – 3.05 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.19 (q, J = 9.3 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H). (1H скрытый растворителем)

<u>Процедура 45: Пример 345</u>:

N-(3-амино-3-метилбутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид



Трет-бутил-(4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2-метилбутен-2-ил)карбамат: Трет-бутил-(4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2-метилбутен-2-ил)карбамат получали в соответствии с **Процедурой 1** с использованием подходящего исходного материала (материалов).

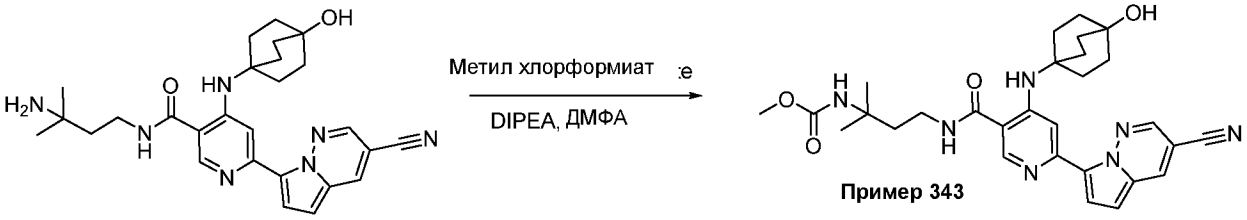
N-(3-амино-3-метилбутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид: К раствору трет-бутил-(4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2-метилбутен-2-ил)карбамата (205 мг, 0.35 ммоль) в ДХЭ (1.4 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 0.9 мл, 3.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 488.6 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1Н), 8.53 (s, 1Н), 8.30 (s, 1Н), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1Н), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 3.52 – 3.43 (m, 2Н), 2.32 – 2.18 (m, 6Н), 2.02 – 1.83 (m, 8Н), 1.41 (s, 6Н).

Процедура 46: Пример 343:

Метил(4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2-метилбутен-2-ил)карбамат



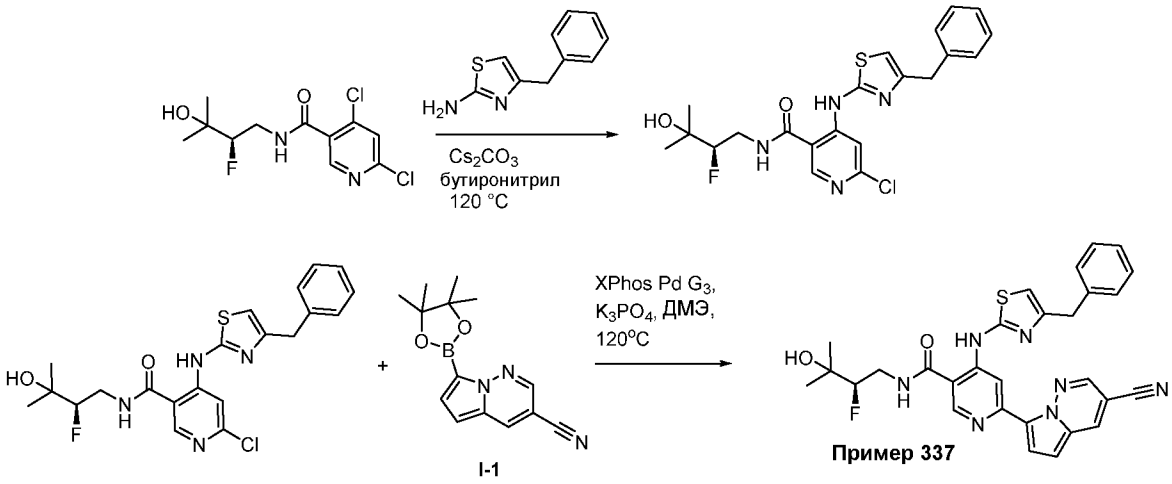
Метил(4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2-метилбутен-2-ил)карбамат: К раствору N-(3-амино-3-метилбутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамида (25 мг, 0.045 ммоль), в ДМФА (0.5 мл) добавляли н-этилдиизопропиламин (0.075 мл, 0.43 ммоль) и метилхлорформиат (0.006 мл, 0.078 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 546.4 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1Н), 8.47 (s, 1Н), 8.25 (s, 1Н), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1Н), 3.56 (s, 3Н), 3.42 – 3.35 (m, 2Н), 2.25 (t, J = 7.8 Гц, 6Н), 2.05 – 1.96 (m, 2Н), 1.90 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6Н), 1.31 (s, 6Н).

Процедура 47: Пример 337:

(R)-4-((4-бензилтиазол-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



(R)-4-((4-бензилтиазол-2-ил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: К раствору (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (50 мг, 0.17 ммоль) в бутиронитриле (2 мл) добавляли 4-бензилтиазол-2-амин (50 мг, 0.26 ммоль) и карбонат цезия (110 мг, 0.34 ммоль). Полученную жидкую массу нагревали до 120 °C в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Водные слои снова экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Неочищенный материал затем очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Полученные фракции продукта концентрировали, растворяли в MeOH и нейтрализовали через колонку PL-HCO3-MP SPE. Концентрация фильтрата обеспечивает получение целевого продукта. ЭС/МС: 450.0 ($M+H^+$).

Метил(4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2-метилбутен-2-ил)карбамат: Смесь (R)-4-((4-бензилтиазол-2-ил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (29 мг, 0.06 ммоль), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (23 мг, 0.08 ммоль), XPhos Pd G3 (4 мг), и 2М трехосновного фосфата калия (0.1 мл) в 1 мл ДМЭ дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут, разбавляли MeOH и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали

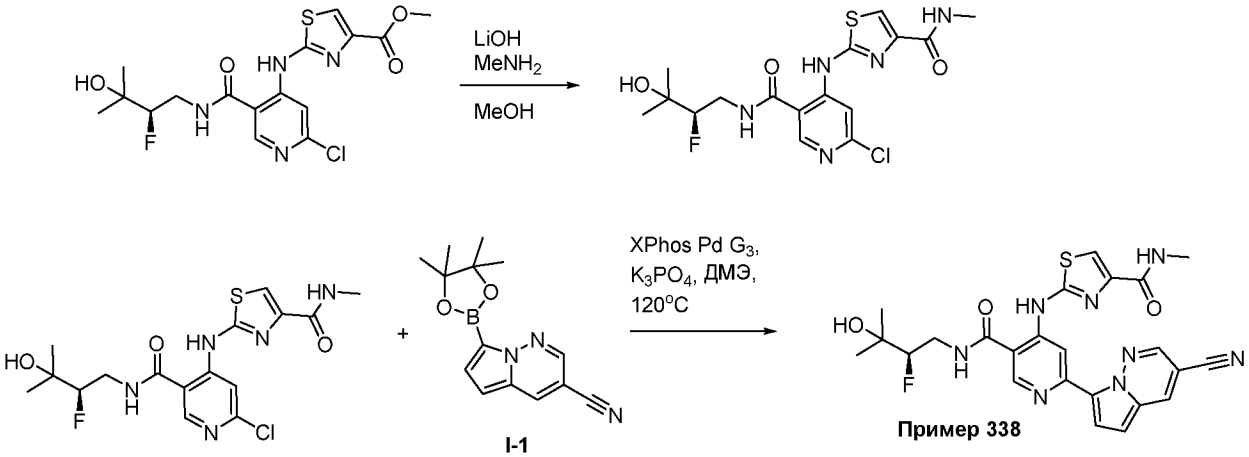
хроматографией на SiO_2 (элюент: MeOH /CH_2Cl_2). Полученный материал затем очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 566.2 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.68 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, J = 3.4 Гц, 4H), 7.26 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.47 (ddd, J = 48.9, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.98 (ddd, J = 36.1, 14.5, 2.3 Гц, 1H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 48: Пример 338:

(R)-2-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-N-метилтиазол-4-карбоксамид



Метил(R)-2-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат: Метил(R)-2-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат получали в соответствии с **Процедурой 48** с использованием подходящего исходного материала (материалов).

(R)-2-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-N-метилтиазол-4-карбоксамид: К раствору метил(R)-2-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)тиазол-4-карбоксилата (44 мг, 0.1 ммоль) в MeOH (0.5 мл) добавляли метиламин (2М в ТГФ, 0.3 мл, 0.6 ммоль) и водный раствор гидроксид лития (2.5 М, 0.1 мл, 0.25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали обращенно-

фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), целевые фракции концентрировали досуха. Полученную соль-трифторацетат нейтрализовали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3x). Объединенные органические слои сушили при помощи сульфата магния и концентрировали, в результате чего получали целевой амид.

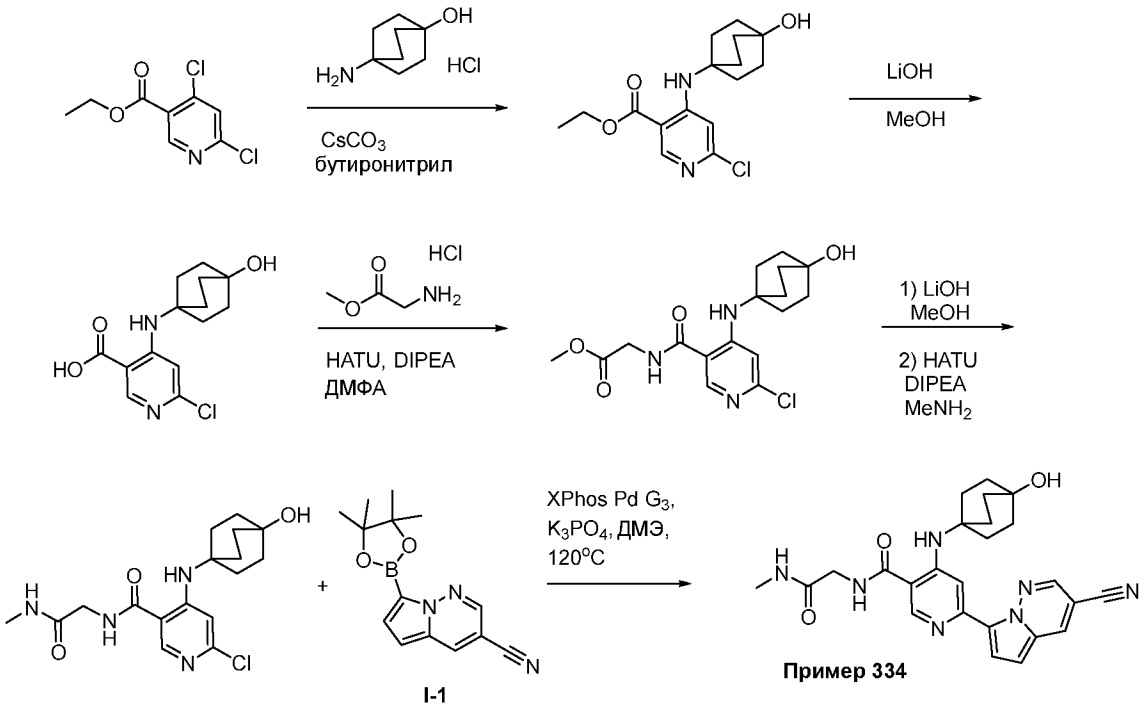
(R)-2-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-N-метилтиазол-4-карбоксамид: Смесь (R)-2-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-N-метилтиазол-4-карбоксамида (10 мг, 0.02 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (12 мг, 0.05 ммоль), XPhos Pd G3 (3 мг), и 2М трехосновного фосфата калия (0.05 мл) в 0.5 мл ДМЭ дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут, разбавляли MeOH, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный материал затем очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 523.1 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 – 4.32 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 35.4, 13.6 Гц, 1H), 3.61 – 3.39 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

<u>Процедура 49: Пример 334</u>:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)никотинамид



Этил 6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинат: К раствору этил 4,6-дихлорникотинат (1.86 г, 8.45 ммоль) в бутиронитриле (24 мл) добавляли 1-аминобицикло[2.2.2]октан-4-ол гидрохлорид (1 г, 5.63 ммоль) и карбонат цезия (3.67 г, 11.3 ммоль). Полученную жидкую массу герметизировали и нагревали до 120 °C в течение 24 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Водные слои снова экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO_2 (элюент: MeOH /CH_2Cl_2) с получением целевого продукта.
ЭС/МС: 325.6 ($M+H^+$).

6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотиновая кислота: К раствору этил 6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотината (1.37 г, 4.22 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли гидроксид лития (2.5 М в H_2O, 4.25 мл, 10.6 ммоль). Полученный раствор нагревали до 50 °C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали 2М хлороводородной кислотой (5.3 мл). Полученный раствор концентрировали досуха и разбавляли водой при 0 °C. Полученные твердые частицы фильтровали и промывали водой. Полученный продукт сушили *под вакуумом* и использовали без дальнейшей очистки.
ЭС/МС: 297.5 ($M+H^+$).

Метил(6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотиноил)глицинат: К раствору 6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотиновой кислоты (300 мг, 1.0 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли глицин метиловый эфир гидрохлорид (190 мг, 1.5 ммоль), HATU (577 мг, 1.5 ммоль), и DIPEA (0.5 мл, 2.9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и разбавляли этилацетатом. Полученный раствор промывали 50% водным раствором NH_4Cl (2 раза). Полученные водные слои снова экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO_2 (элюент: MeOH /CH_2Cl_2) с получением целевого продукта.
ЭС/МС: 368.6 ($M+H^+$).

6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)никотинамид: К раствору метил(6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотиноил)глицината (343 мг, 0.93 ммоль) в MeOH (9 мл) добавляли 2.5 М водный раствор гидроксида лития (0.95 мл, 2.38 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и нейтрализовали 2М соляной кислотой. Полученный раствор концентрировали досуха и использовали без дальнейшей очистки.
К раствору неочищенной кислоты (38 мг, 0.1 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) добавляли метиламин (2М в ТГФ, 0.2 мл, 0.4 ммоль), HATU (62 мг, 0.16 ммоль) и DIPEA (0.05 мл, 0.32 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, промывали этилацетатом, и промывали 50% водным раствором NH_4Cl (2 раза). Полученные водные слои снова экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали хроматографией на SiO_2 (элюент: MeOH /CH_2Cl_2) с получением целевого продукта.
ЭС/МС: 367.1 ($M+H^+$).

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)никотинамид: Смесь 6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(метиламино)-2-

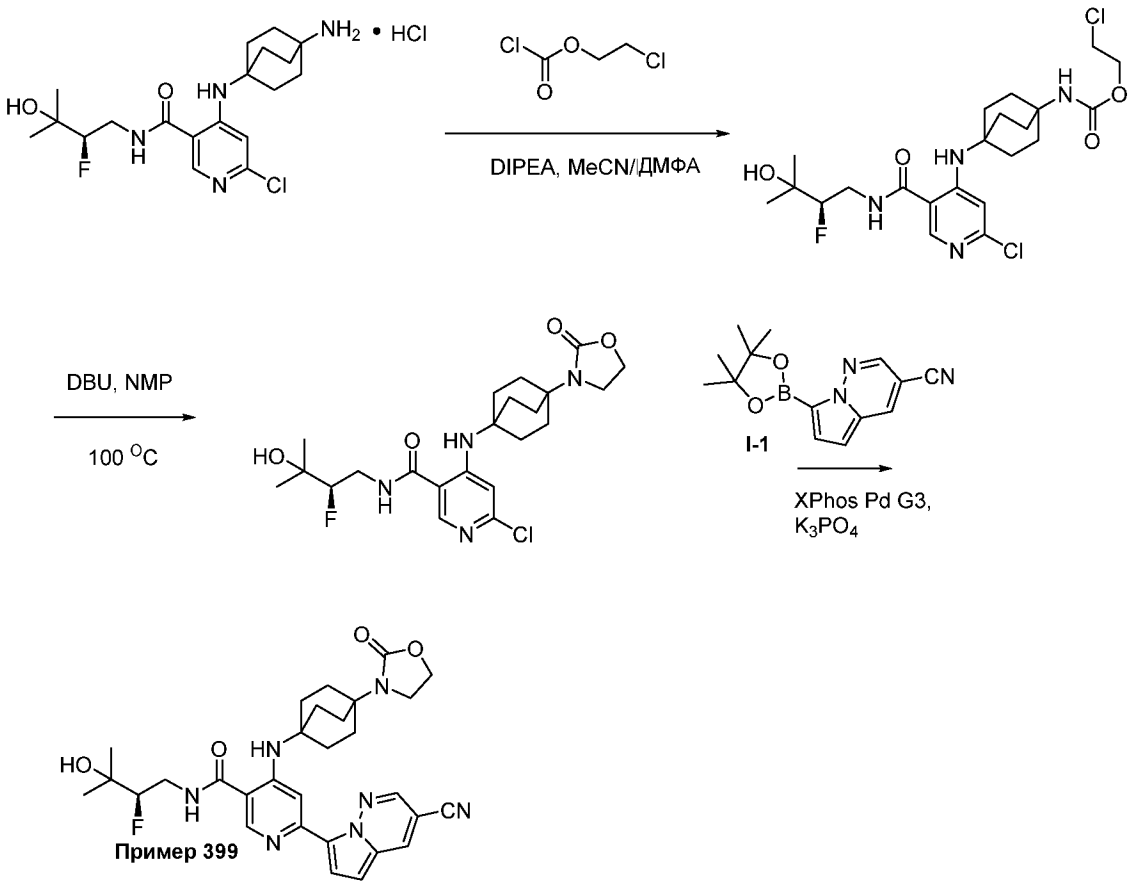
оксоэтил)никотинамида (15 мг, 0.04 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (10 мг, 0.04 ммоль), XPhos Pd G3 (3 мг), и 2М трехосновного фосфата калия (0.04 мл) в 0.75 мл ДМЭ дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °С в течение 20 минут, разбавляли MeOH, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 474.2 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.30 – 2.17 (m, 6H), 1.90 (dd, J = 10.1, 5.9 Гц, 6H).

Процедура 50: Пример 399:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид



2-хлорэтил-(R)-(4-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат:

К суспензии (R)-4-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида гидрохлорида (150 мг, 0.34 ммоль) и DIPEA (1.57 мл, 9 ммоль) в MeCN (3 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли 2-хлорэтилхлорформиат (98.5 мг, 0.69 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, промывали этилацетатом (30 мл) и промывали раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. Органический слой концентрировали с получением целевого продукта, который использовали далее без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 505.2 (M+H+).

(R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид:

2-хлорэтил (R)-(4-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (40 мг, 0.08 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл)и добавляли к раствору DBU (60.3 мг, 0.4 ммоль) добавляли. Затем его нагревали до 100 ^{O}C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 469.2 (M+H+).

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

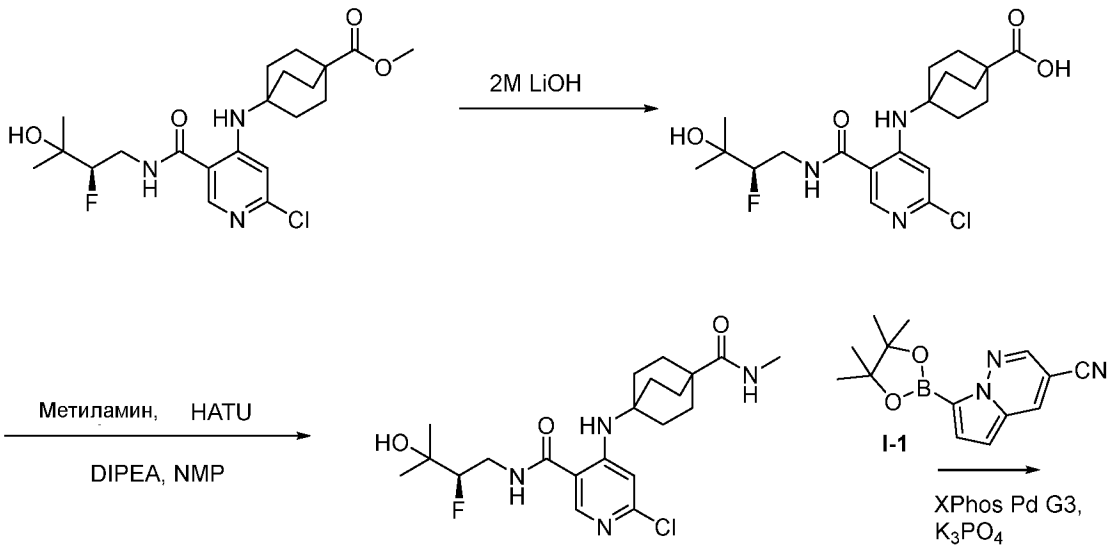
Смесь (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамида (37 мг, 0.08 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитриал (**I-1**) (43 мг, 0.16 ммоль), XPhos Pd G3 (7 мг) и 2M трехосновного фосфата калия (0.08 мл) в 1 мл диметоксиэтана (DME, ДМЭ) дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

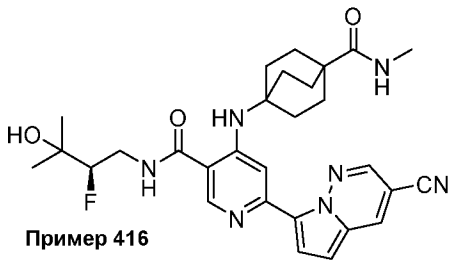
ЭС/МС: 453.2 (M+H+).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.38 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 8.32 – 8.25 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 2.3, 0.9 Гц, 1H), 7.73 (dd, J = 4.8, 1.0 Гц, 1H), 6.93 (dd, J = 4.8, 0.9 Гц, 1H), 4.46 – 4.24 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 8.9, 6.8 Гц, 2H), 3.85 (ddd, J = 30.8, 14.6, 3.0 Гц, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 2.11 (s, 12H), 1.28 – 1.19 (m, 6H).

Процедура 51: Пример 416:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид





Пример 416

(R)-4-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота:

Метил(R)-4-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (800 мг, 2 ммоль) растворяли в 2 мл ТГФ и 1 мл MeOH. Добавляли гидроксид лития (43.5 мг, 2 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 1н. HCl. Продукт экстрагировали в этилацетате. После удаления растворителя при пониженном давлении получали неочищенный продукт и использовали его без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 428.4 (M+H+).

(R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид:

Смесь (R)-4-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (30 мг, 0.07 ммоль), метиламина (2M в ТГФ, 11 мг, 0.35 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксидгексафторфосфата (53.3 мг, 0.14 ммоль) и

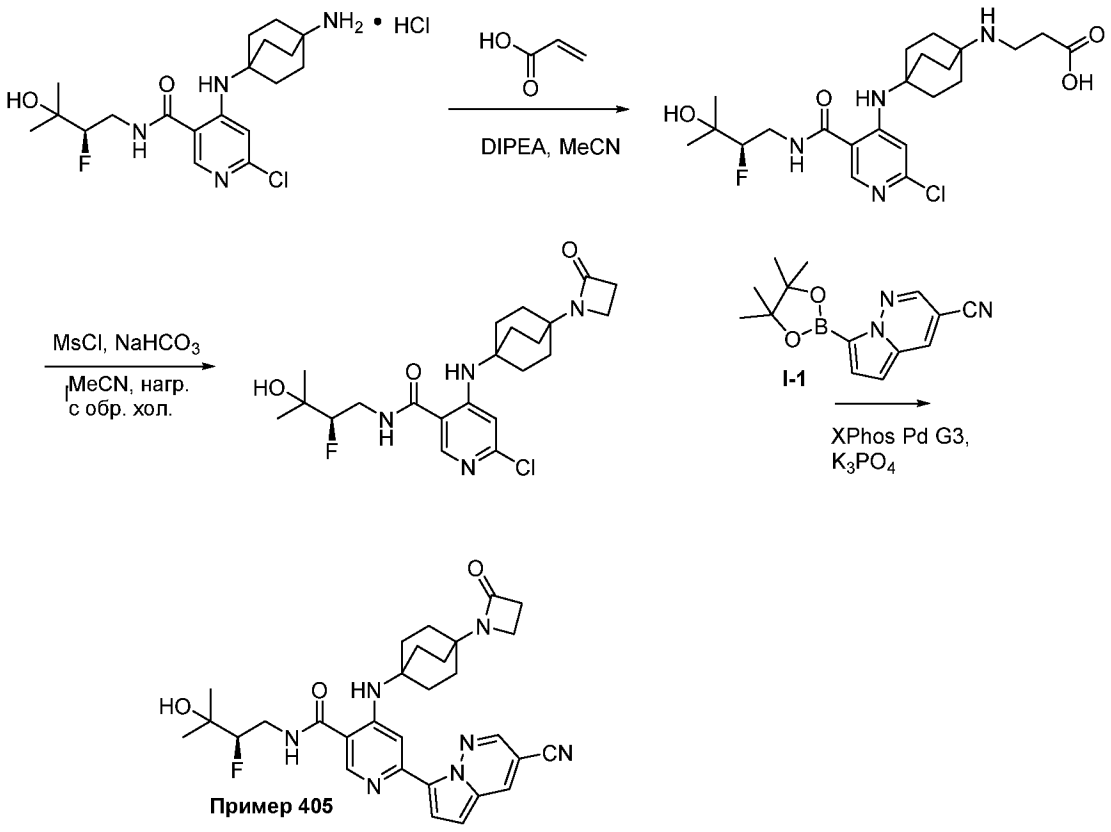
N,N-диизопропилэтиламина (0.09 мл, 0.49 ммоль) в 1 мл диметилформамида перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным раствором бикарбоната натрия (2x). Органический слой сушили при помощи сульфата натрия и концентрировали досуха. Неочищенный материал использовали напрямую на следующем этапе. ЭС/МС: 441.3 (M+H+).

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

Смесь (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамида (31 мг, 0.07 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (38 мг, 0.14 ммоль), XPhos Pd G3 (7 мг) и 2M трехосновного фосфата калия (0.07 мл) в 1 мл диметоксиэтана (DME, ДМЭ) дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.
ЭС/МС: 548.4 (M+H+).
1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (dd, J = 48.7, 9.0 Гц, 1H), 3.91 (dd, J = 36.5, 14.5 Гц, 1H), 3.72 (p, J = 6.6 Гц, 1H), 3.56 – 3.40 (m, 1H), 2.73 (d, J = 3.8 Гц, 3H), 2.18 (t, J = 7.8 Гц, 6H), 2.02 (t, J = 7.4 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 52: Пример 405:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксоазетидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид



(R)-3-((4-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пропановая кислота:

К раствору (R)-4-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида гидрохлорида (300 мг, 0.69 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляли акриловую кислоту (497 мг, 6.9 ммоль) и диизопропилэтиламин (891 мг, 6.9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 ^{O}C в течение 4 ч. Растворитель удаляли *под вакуумом* и сушили неочищенный материал в высоком вакууме в течение ночи с получением целевого продукта, который использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 471.2 (M+H+).

(R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксоазетидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид:

К суспензии (R)-3-((4-((2-хлор-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пропановой кислоты (250 мг, 0.53 ммоль) и бикарбоната натрия (1646 мг, 26.5 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли метансульфонилхлорид (608 мг, 5.3 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали

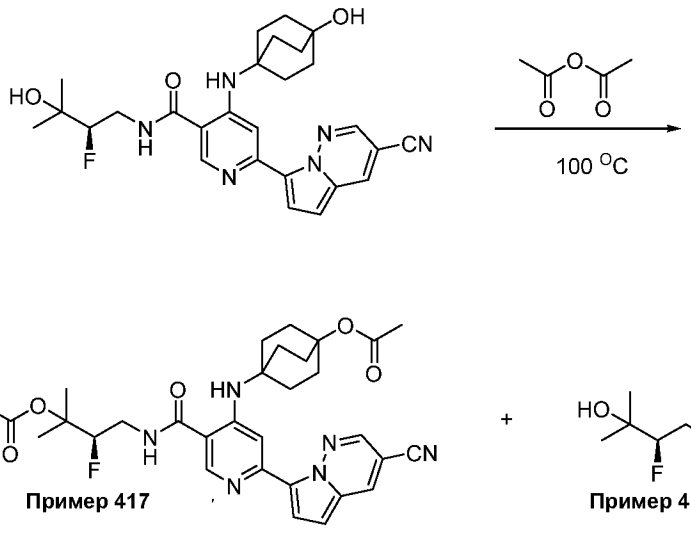
до комнатной температуры и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.
ЭС/МС: 453.3 (M+H+).

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксоазетидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид:

Смесь (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксоазетидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамида (12 мг, 0.026 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (14.3 мг, 0.053 ммоль), XPhos Pd G3 (3 мг) и 2M трехосновного фосфата калия (0.03 мл) в 1 мл диметоксиэтана (DME, ДМЭ) дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.
ЭС/МС: 560.4 (M+H+).
1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.85 – 8.69 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.46 (ddd, J = 15.7, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 2.79 (t, J = 4.0 Гц, 2H), 2.19 (dt, J = 24.1, 6.2 Гц, 12H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 53: Пример 417 и Пример 418:

4-((3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илацетат и 4-((5-(((R)-3-ацетокси-2-фтор-3-метилбутил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илацетат



4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илацетат и 4-((5-(((R)-3-ацетокси-2-фтор-3-метилбутил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илацетат:

6-(**3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил**)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид (130 мг, 0.26 ммоль) в уксусном ангидриде (3 мл) нагревали до 100 °C в течение 8 ч. Растворитель удаляли *под вакуумом* и очищали неочищенный материал обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукты в виде солей-трифторацетатов.

4-((5-(((R)-3-ацетокси-2-фтор-3-метилбутил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илацетат:

Пример 417: ЭС/МС: 591.4 (M+H+).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.74 (dd, J = 9.4, 2.0 Гц, 1H), 3.88 (ddd, J = 36.8, 14.6, 2.0 Гц, 1H), 3.50 (ddd, J = 16.3, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 2.28 (s, 12H), 2.01 (s, 3H), 1.56 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

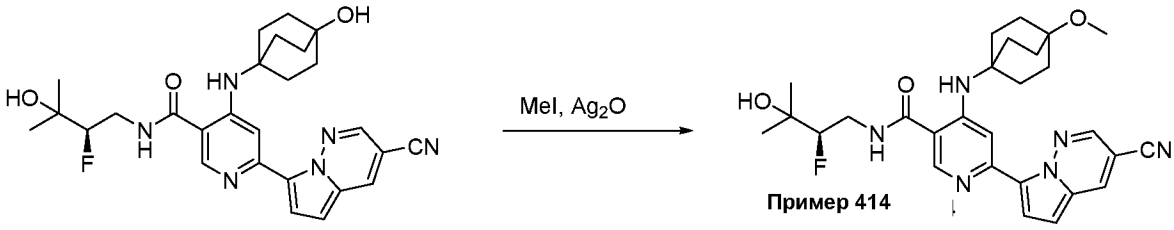
4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илацетат:

Пример 418: ЭС/МС: 548.4 (M+H+).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.90 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.55 – 3.38 (m, 1H), 2.28 (s, 12H), 1.97 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 54: Пример 414:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-метоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид



6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-метоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид:

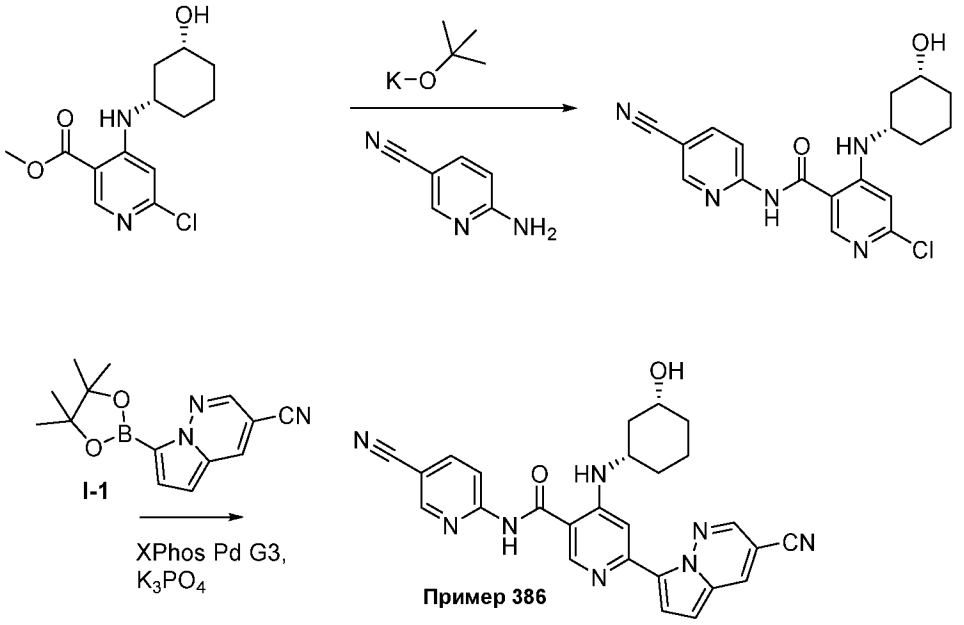
К суспензии 6-(**3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил**)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамида (25 мг, 0.049 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли йодометан (70 мг, 0.5 ммоль) и оксид серебра (I)(22.9, 0.1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 521.2 (M+H+).

1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.43 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.38 – 8.23 (m, 2H), 8.20 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.90 (dd, J = 4.9, 2.2 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.74 – 4.41 (m, 1H), 4.13 – 3.91 (m, 1H), 3.73 – 3.39 (m, 1H), 2.30 – 2.11 (m, 6H), 1.88 (dq, J = 7.5, 4.5, 4.0 Гц, 6H), 1.33 – 1.22 (m, 6H).

Процедура 55: Пример 386:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(5-цианопиридин-2-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид



6-хлор-N-(5-цианопиридин-2-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид

К раствору метил-6-хлор-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотината (78 мг, 0.27 ммоль) и 6-аминоникотиноитрил (33 мг, 0.27 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли трет-бутоксид калия (33.8 мг, 0.3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, подкисляли 1 н. раствором HCl и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 372.2 (M+H+).

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(5-цианопиридин-2-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид:

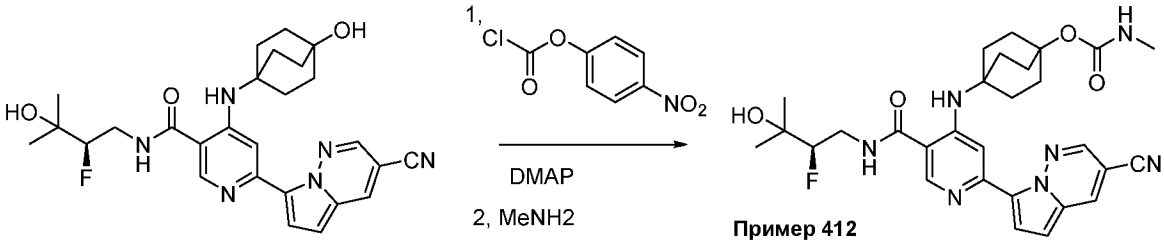
Смесь (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксоазетидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамида (13 мг, 0.035 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (18.8 мг, 0.7 ммоль), XPhos Pd G3 (5 мг) и 2М трехосновного фосфата калия (0.035 мл) в 1 мл диметоксиэтана (DME, ДМЭ) дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 479.3 (M+H+).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.75 (dd, J = 2.3, 0.9 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.38 (dd, J = 8.8, 0.9 Гц, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 2.3 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.27 (dt, J = 9.6, 5.3 Гц, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.18 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 4H), 1.46 – 1.23 (m, 2H).

Процедура 56: Пример 412:

(R)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илметилкарбамат



(R)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илметилкарбамат:

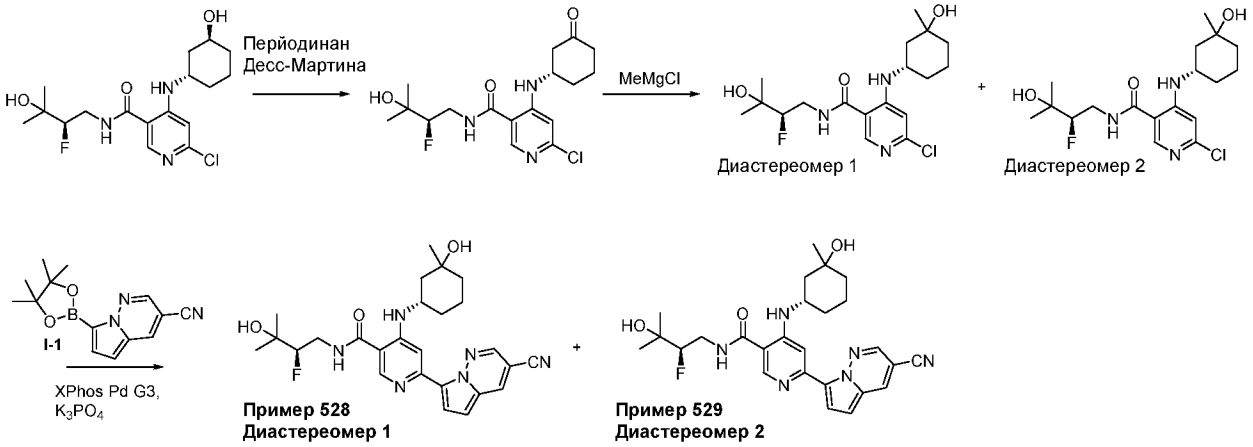
К раствору (R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамида (100 мг, 0.2 ммоль), 4-нитрофенилкарбонхлоридат (120 мг, 0.6 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (73 мг, 0.6 ммоль) в ДХМ (1 мл) и пиридине (2 мл), перемешивали при к.т. в течение ночи. К смеси добавляли метиламин. Удаляли растворитель и очищали неочищенный материал обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 564.5 (M+H+).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.90 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.47 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 12H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 57: Примеры 528 и 529:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)никотинамид



6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-3-оксоциклогексил)амино)никотинамид: 6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид (0.30 г, 0.80 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл), после чего добавляли одной порцией Периодинан Десс-Мартина (0.41 г, 0.96 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через 30 минут реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали дважды этилацетатом (2 x 25 мл). Органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта. ЭС/МС: 372.2 [$M+H^+$].

6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)никотинамид: 6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-3-оксоциклогексил)амино)никотинамид (0.20 г, 0.54 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и доводили до 0 °C с применением ванны со смесью воды и льда. Затем по каплям добавляли MeMgCl (3.0M в ТГФ, 0.72 мл, 2.2 ммоль) при 0 °C. Через 30 минут реакционную смесь осторожно гасили водой (1 мл), давали нагреться до комнатной температуры и вливали в воду (10 мл). Полученную смесь

экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл), объединенные органические вещества сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевых продуктов, при этом один диастереомер элюировался в виде смеси с непрореагировавшим исходным кетоном, а второй диастереомер выделяли в чистом виде.

ЭС/МС: 388.3 $[M+H^+]$

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)никотинамид (Примеры 528 и 529): Каждый изомер 6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)никотинамида выделяли отдельно до получения конечных соединений (**Пример 528** и **Пример 529**) как описано для финального этапа **Процедуры 1,** используя 6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S)-3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)никотинамид вместо (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамида.

Пример 528: ЭС/МС: 495.4 $[M+H^+]$.

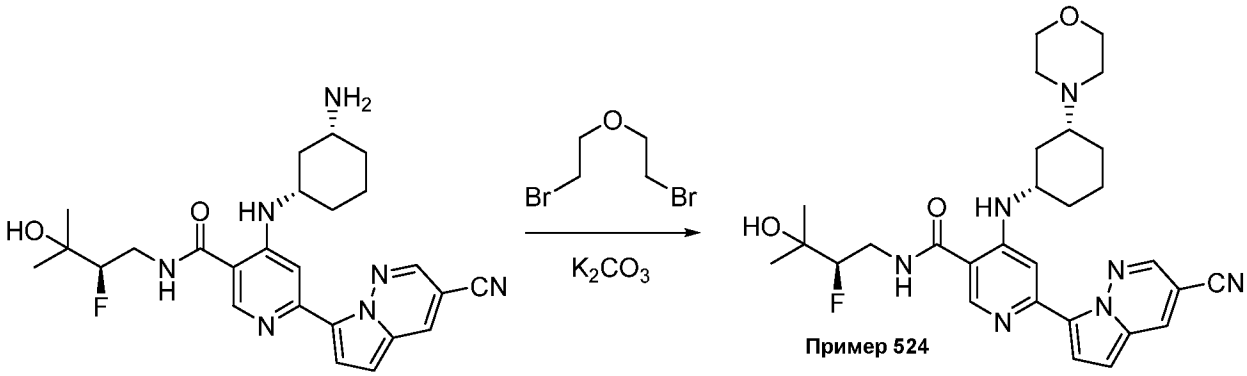
1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Пример 529: ЭС/МС: 495.4 $[M+H^+]$.

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.53 - 1.32 (m, 3H), 1.30 - 1.25 (m, 9H).

<u>Процедура 58: Пример 524:</u>

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-морфолиноциклогексил)амино)никотинамид



Пример 524

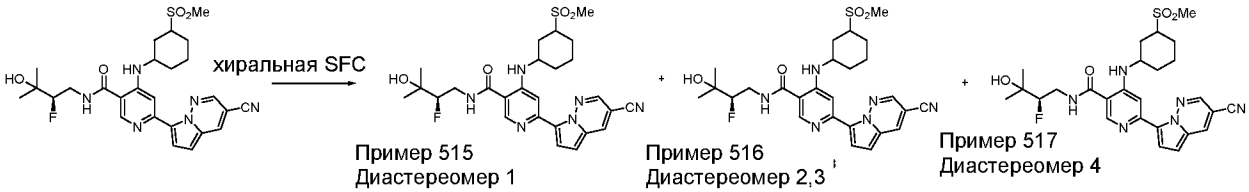
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-морфолиноциклогексил)амино)никотинамид: 4-(((1S,3R)-3-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (27 мг, соль ТФУК, 0.045 ммоль) (полученный, как описано в **Процедуре 14** с использованием трет-бутил-((1R,3S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамата вместо (1R,3r,5S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата) растворяли в ацетонитриле (1 мл), после чего добавляли карбонат калия (31 мг, 0.23 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (13 мг, 0.057 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 80 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Разделяли слои и водный слой экстрагировали еще два раза этилацетатом. Затем органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали, а полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали, в результате чего получали конечный продукт.

ЭС/МС: 550.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 4.23 - 3.98 (m, 4H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.58 - 3.42 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.79 - 1.38 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 59: Примеры 515, 516 и 517:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)циклогексил)амино)никотинамид



6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)циклогексил)амино)никотинамид: 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)циклогексил)амино)никотинамид (140 мг, 0.26 ммоль) в виде смеси 4 диастереомеров (полученных как описано в Процедуре 2 с использованием 6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)циклогексил)амино)никотинамидв вместо 2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамида) очищали при помощи хиральной SFC, в результате чего получали два чистых диастереомера и два диастереомера в виде смеси.

Пример 515: ЭС/МС: 543.5 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

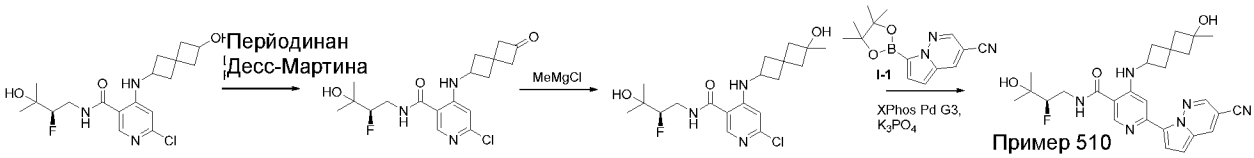
Пример 516: ЭС/МС: 543.4 [M+H$^+$].

Пример 517: ЭС/МС: 543.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 1H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.62 - 3.41 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.70 (d, J = 12.4 Гц, 1H), 2.35 - 2.01 (m, 3H), 1.80 - 1.41 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 60: Пример 510:

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид



(R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид: (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид (0.20 г, 0.52 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), после чего одной порцией добавляли перйодинан Десс-Мартина (0.26 г, 0.62 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Через 30 минут реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали дважды этилацетатом (2 x 25 мл). Органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 384.3 [$M+H^+$].

(R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид: (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид (0.14 г, 0.37 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и доводили до 0 °C с применением ванны со смесью воды и льда. Затем по каплям добавляли MeMgCl (3.0M в ТГФ, 0.43 мл, 1.3 ммоль) при 0 °C. Через 30 минут реакционную смесь осторожно гасили водой (1 мл), давали ей нагреться до комнатной температуры и вливали в воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 25 мл), объединенные органические вещества сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный материал очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 400.4 [$M+H^+$]

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид (Пример 510): (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-

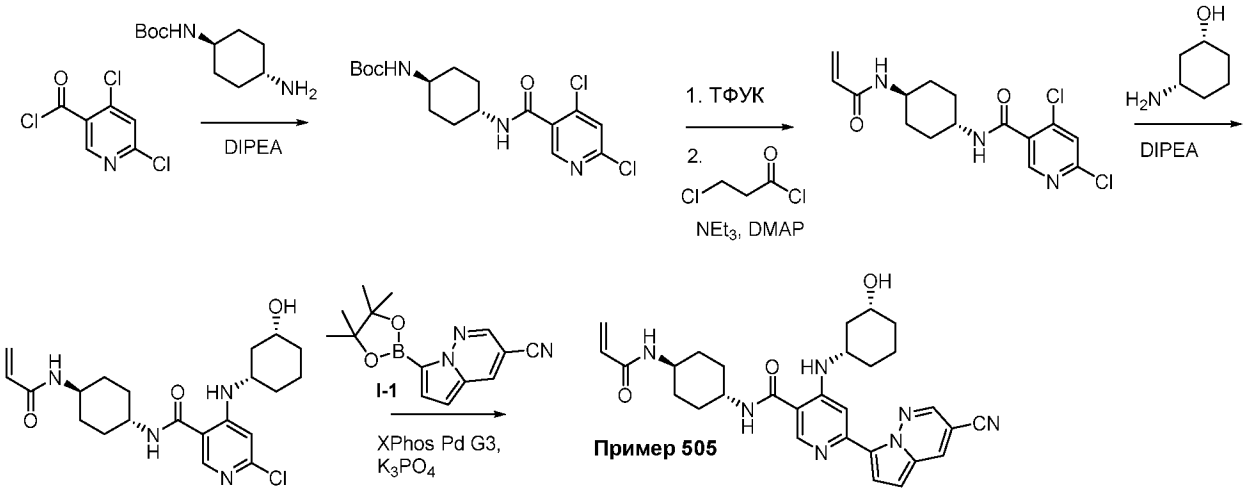
метилбутил)-4-((6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид обрабатывали до получения конечного соединения (Пример **510**) как описано для финального этапа процедуры **1,** используя (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид вместо (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамида.

ЭС/МС: 507.3 [$M+H^+$].

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1Н), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1Н), 8.56 (s, 1Н), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 7.67 (s, 1Н), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 4.53 - 4.33 (m, 1Н), 4.32 - 4.22 (m, 1Н), 4.03 - 3.82 (m, 1Н), 3.59 - 3.37 (m, 1Н), 2.82 - 2.62 (m, 2Н), 2.39 - 2.23 (m, 2Н), 2.24 - 2.05 (m, 4Н), 1.32 (s, 3Н), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6Н).

Процедура 61: Пример 505:

N-((1r,4S)-4-акриламидоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид



Трет-бутил-((1r,4r)-4-(4,6-дихлорникотинамидо)циклогексил)карбамат: 4,6-дихлорникотиноила хлорид (11.0 г, 52.1 ммоль) растворяли в ДХМ (150 мл) и добавляли по каплям на протяжении 1 ч к раствору трет-бутил-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)карбамата (11.7 г, 54.7 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0 °С. Через 10 минут Реакционную смесь добавляли в делительную воронку и промывали 0.1 н. раствором HCl (30 мл), затем солевым раствором (30 мл). Органический слой сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт растирали со смесью

гексаны/ДХМ (1:1), в результате чего получали целевое соединение, которое использовали без дальнейшей очистки.

N-((1r,4r)-4-акриламидоциклогексил)-4,6-дихлорникотинамид: Трет-бутил-((1r,4r)-4-(4,6-дихлорникотинамидо)циклогексил)карбамат (0.30 г, 0.77 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и ТФУК (1 мл) и перемешивали при 25 °С. Через 10 минут реакционную смесь концентрировали напрямую досуха. Затем выделяли промежуточный амин в ДХМ (6 мл), после чего добавляли триметиламин (0.32 мл, 2.3 ммоль) и DMAP (4.7 мг, 0.038 ммоль) и доводили полученный раствор до 0 °С. Затем добавляли 3-хлорпропаноилхлорид (0.081 мл, 0.85 ммоль), после чего холодную ванну удаляли и давали реакционной смеси нагреться до 25 °С на протяжении 1 ч. Реакционную смесь вливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 342.1 [$M+H^+$].

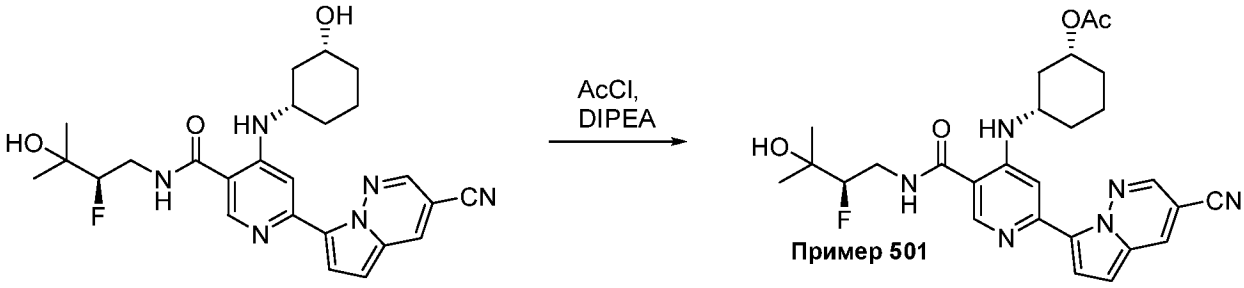
N-((1r,4S)-4-акриламидоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид (Пример 505): N-((1r,4r)-4-акриламидоциклогексил)-4,6-дихлорникотинамид преобразовывали в конечное соединение (Пример **505**) как описано для 2 финальных этапов **Процедуры 2,** используя N-((1r,4r)-4-акриламидоциклогексил)-4,6-дихлорникотинамид вместо (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида.

ЭС/МС: 528.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.28 - 6.14 (m, 2H), 5.65 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 6H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 4H), 1.62 - 1.30 (m, 4H).

<u>Процедура 62: Пример 501:</u>

(1R,3S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексилацетат



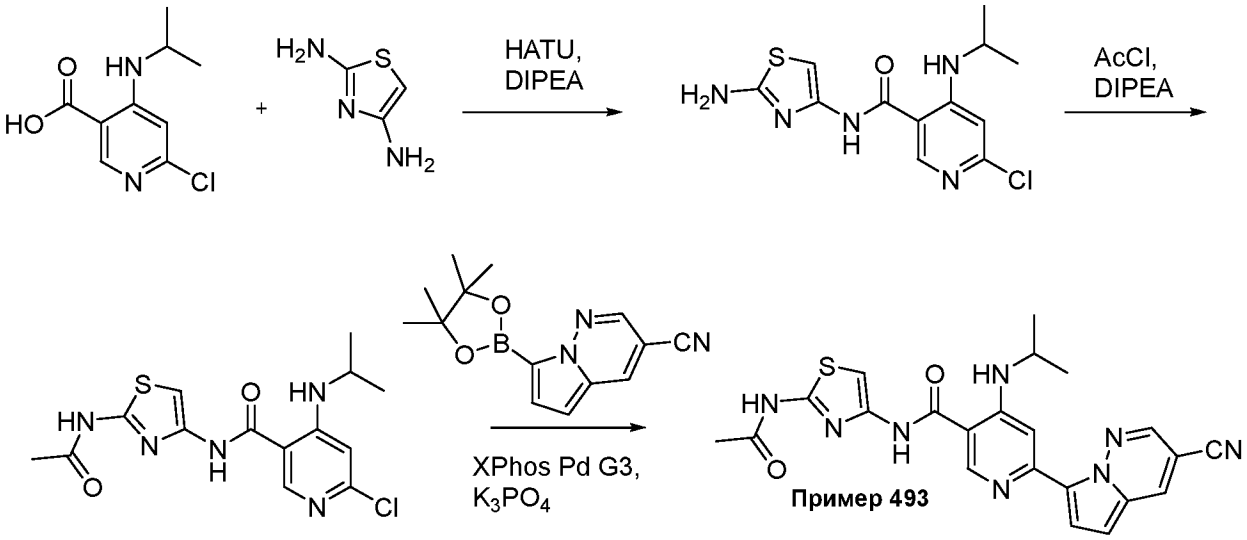
N-((1r,4S)-4-акриламидоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид (Пример 501): 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид (Пример **2**, 48 мг, 0.10 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) при 25 °C. К этому раствору добавляли DIPEA (0.087 мл, 0.50 ммоль), а затем уксусный ангидрид (0.094 мл, 1.0 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь вливали в воду (3 мл, и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи MgSO4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 523.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.30 - 4.11 (m, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.95 - 1.70 (m, 5H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 63: Пример 493:

N-(2-ацетамидотиазол-4-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид



N-(2-аминотиазол-4-ил)-6-хлор-4-(изопропиламино)никотинамид: Смесь 6-хлор-4-(изопропиламино)никотиновой кислоты (0.15 г, 0.70 ммоль), 2,4-диаминотиазол гидрохлорида (0.21 г, 1.4 ммоль), 1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (0.32 г, 0.84 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0.40 мл, 2.3 ммоль) в 20 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и продукт экстрагировали в этилацетат. Раствор в этилацетате концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны).

ЭС/МС: 312.1 ($M+H^+$).

N-(2-ацетамидотиазол-4-ил)-6-хлор-4-(изопропиламино)никотинамид: N-(2-аминотиазол-4-ил)-6-хлор-4-(изопропиламино)никотинамид (50 мг, 0.16 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) при 25 °C. К этому раствору добавляли DIPEA (0.084 мл, 0.48 ммоль), а затем ацетилхлорид (0.013 мл, 0.18 ммоль). Через 30 минут реакционную смесь вливали в воду (3 мл, и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи MgSO4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта.

ЭС/МС: 354.3 ($M+H^+$).

N-(2-ацетамидотиазол-4-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид (Пример 493): N-(2-ацетамидотиазол-4-ил)-6-хлор-4-(изопропиламино)никотинамид преобразовывали в конечное соединение

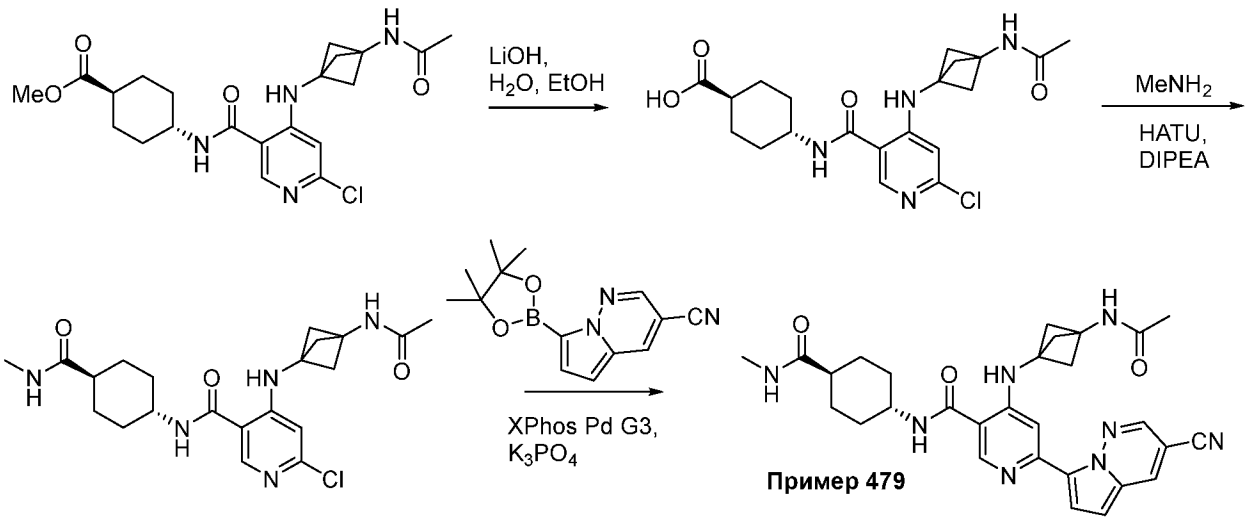
(Пример **493**) как описано для финального этапа Процедуры **1** используя N-(2-ацетамидотиазол-4-ил)-6-хлор-4-(изопропиламино)никотинамид вместо (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамида.

ЭС/МС: 461.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

Процедура 64: Пример 479:

4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)никотинамид



(1r,4r)-4-(4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-хлорникотинамидо)циклогексан-1-карбоновая кислота: метил(1r,4r)-4-(4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-хлорникотинамидо)циклогексан-1-карбоксилат (0.097 г, 0.22 ммоль) (полученный как описано в этапах 1-3 **Процедуры 1** с использованием N-(3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)ацетамида вместо 3-метилоксетан-3-амина и метил(1r,4r)-4-аминоциклогексан-1-карбоксилата вместо (R)-4-амино-3-фтор-2-метилбутен-2-ол гидрохлорида) растворяли в этаноле (2 мл), после чего гидроксид лития (16 мг, 0.69 ммоль) добавляли в форме раствора в воде (0.8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, в течение

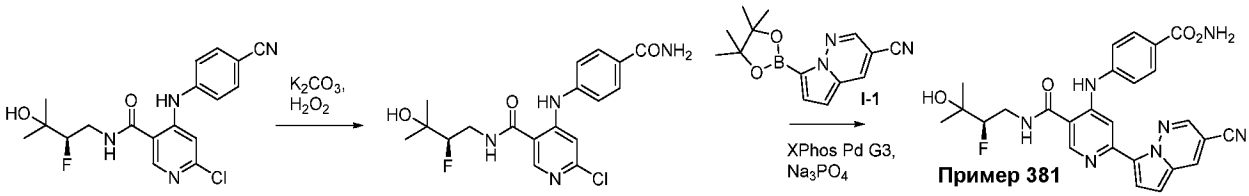
которых этанол удаляли, в оставшемся водном растворе доводили pH до 3-4, используя 1.0M HCl, и получали целевой продукт фильтрацией.
ЭС/МС: 421.3 ($M+H^+$).

4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-хлор-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)никотинамид: Смесь (1r,4r)-4-(4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-хлорникотинамидо)циклогексан-1-карбоновой кислоты (23 мг, 0.055 ммоль), метиламин гидрохлорида (4.4 мг, 0.066 ммоль), 1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (25 мг, 0.066 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0.03 мл, 0.16 ммоль) в 1 мл ДМФА перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли воду и экстрагировали продукт в этилацетает. Раствор в этилацетате концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны).
ЭС/МС: 434.2 ($M+H^+$).

4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)никотинамид (Пример 479): 4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-хлор-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)никотинамид преобразовывали в конечное соединение (Пример **479**) как описано для финального этапа **Процедуры 1** с использованием 4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-хлор-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)никотинамида вместо (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамида.
ЭС/МС: 541.3 [$M+H^+$].
1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.09 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.92 (d, J = 13.0 Гц, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.31 (m, 2H).

Процедура 65: Пример 381:

(R)-4-((4-((аминоокси)карбонил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



(R)-4-((4-карбамоилфенил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: (R)-6-хлор-4-((4-цианофенил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (80 мг, 0.21 ммоль) (синтезированный, как описано в **Процедуре 24**) растворяли в ДМСО (2 мл). Затем добавляли карбонат калия (0.29 г, 2.1 ммоль) и 30% H_2O_2 (0.22 мл, 2.1 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи при 25 °C. Реакционную смесь затем разделяли между EtOAc и водой, органический слой сушили при помощи MgSO4, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

ЭС/МС: 395.17 [$M+H^+$].

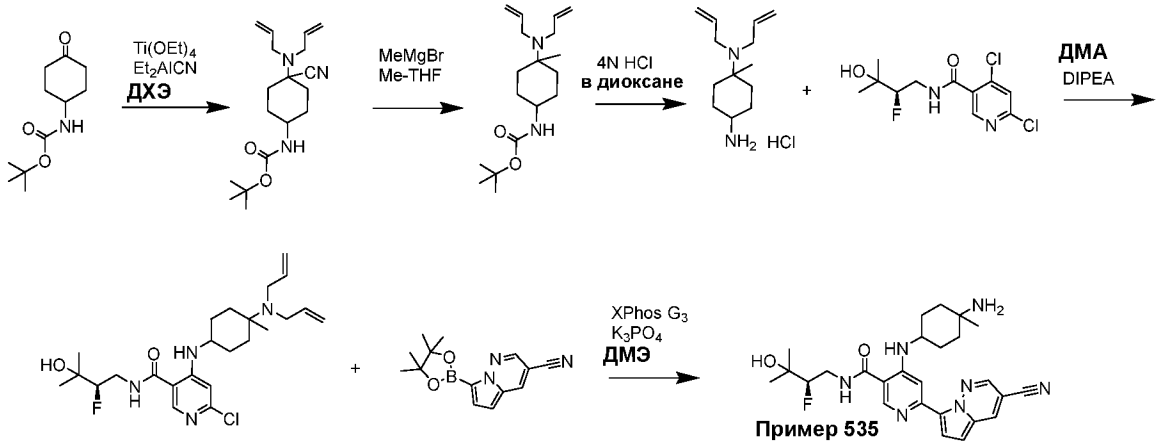
(R)-4-((4-((аминоокси)карбонил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (Пример 381): (R)-4-((4-((аминоокси)карбонил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид синтезировали таким же образом, как описано для финального этапа **Процедуры 1** с использованием (R)-4-((4-карбамоилфенил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида вместо (R)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамида.

ЭС/МС: 502.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.84 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 49.1, 7.4 Гц, 1H), 3.98 (dd, J = 36.2, 15.1 Гц, 1H), 3.76 - 3.35 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 66: Пример 535:

(R)-4-((4-амино-4-метилциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



трет-бутил (4-циано-4-(диаллиламино)циклогексил)карбамат: К суспензии N-4-boc-аминоциклогексанона (3.54 г, 16.6 ммоль) и диаллиламина (2.04 мл, 16.6 ммоль) в 0.5М ДХЭ (33 мл) при 0°С добавляли этилат титана (iv) (3.79 г, 16.6 ммоль). Смеси давали перемешаться и медленно нагреться до комнатной температуры в течение 21 ч. Красновато-коричневый прозрачный раствор повторно охлаждали до 0 °С и добавляли 1М раствор цианида диэтилалюминия 1.0 М в толуоле (19.92 мл) при интенсивном перемешивании. Указанной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли 40 мл дихлорметана и 40 мл этилацетата. Целит (4 г) добавляли, и смесь повторно охлаждали до 0°С. Воду (10 мл) медленно добавляли при интенсивном перемешивании. После перемешивания в течение 5 минут при комнатной температуре, безводный сульфат натрия добавляли и смесь фильтровали через слой целита, а затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны).

^{1}H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5.87 (dtt, *J* = 16.7, 10.3, 6.2 Гц, 2H), 5.30 – 5.06 (m, 4H), 4.46 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.32 (tt, *J* = 6.3, 1.4 Гц, 4H), 2.34 – 2.18 (m, 2H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.84 (dddd, *J* = 31.7, 11.2, 8.7, 3.6 Гц, 1H), 1.72 – 1.46 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

трет-бутил (4-(диаллиламино)-4-метилциклогексил)карбамат: трет-бутил (4-циано-4-(диаллиламино)циклогексил)карбамат (0.2 г, 0.63 ммоль) растворяли в 0.2 М 2-метилтетрагидрофуран (3.2 мл) и охлаждали в ванне с ледяной водой перед

добавлением метилмагния бромида (3.4М в МеТГФ, 0.58 мл, 1.97 ммоль). Этой смеси давали нагреться до комнатной температуры, при которой ЖХ/МС указывает на близкое завершение. После продолжительном перемешивании при комнатной температуре в течение 14 ч, смесь охлаждали в ванне с ледяной водой и гасили насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт.

ЭС/МС: 309.1 [$M+H^+$].

(R)-6-хлор-4-((4-(диаллиламино)-4-метилциклогексил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: трет-бутил (4-(диаллиламино)-4-метилциклогексил)карбамат (0.14 г, 0.47 ммоль) обрабатывали раствором соляной кислоты (4.0 М в 1,4-диоксане, 1.17 мл, 4.68 ммоль) в 0.2 М 1,4-диоксане (2.33 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и осажденный продукт выделяли вакуумной фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом в течение 1 ч, в результате чего получали N1,N1-диаллил-1-метилциклогексан-1,4-диамин гидрохлорид (119.44 мг, 0.49 ммоль). К этому добавляли (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (120 мг, 0.41 ммоль) и N,N-Диизопропилэтиламин (0.29 мл, 1.63 ммоль) в ДМА (0.4 мл). Смесь нагревали под действием микроволнового излучения при 160°С в течение 30 минут. Неочищенную реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и солевым раствором. Органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Элюированный раствор продукта подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали продукт в виде свободного основания.

ЭС/МС: 467.5 [$M+H^+$].

(R)-4-((4-амино-4-метилциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

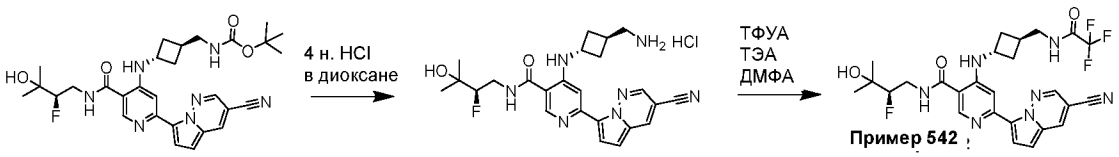
Смесь (R)-6-хлор-4-((4-(диаллиламино)-4-метилциклогексил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (90 мг), боронатного эфира (78 мг), XPhos Pd G3 (17 мг), 2 М трехосновного фосфата калия (0.2 мл) и 0.15 М ДМЭ (1.22 мл) дегазировали в течение 1 минуты, а затем нагревали под действием микроволнового излучения при 125°C в течение 25 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 494.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.5, 2.2 Гц, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 1H), 2.23 - 1.71 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

<u>Процедура 67: Пример 542:</u>

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид



4-(((1r,3R)-3-(аминометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид:

Раствор трет-бутил (((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамата (475 мг, **Пример 549**) в 6 мл 1,4-диоксана обрабатывали 3.5 миллилитрами 4 М раствора соляной кислоты в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали в течение 7 ч. Диэтиловый эфир добавляли до полного осаждения соли, которую собирали вакуумной фильтрацией и сушили под вакуумом. Указанный продукт использовали без дальнейшей очистки для большинства примеров, но дальнейшая очистка возможна при помощи обращенно-

фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением продукта в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 466.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 - 4.29 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.7, 2.1 Гц, 1H), 3.51 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.22 (d, J = 7.9 Гц, 2H), 2.74 (tt, J = 8.8, 4.5 Гц, 1H), 2.55 (ddd, J = 12.7, 7.4, 4.3 Гц, 2H), 2.41 (ddd, J = 13.2, 9.2, 6.4 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

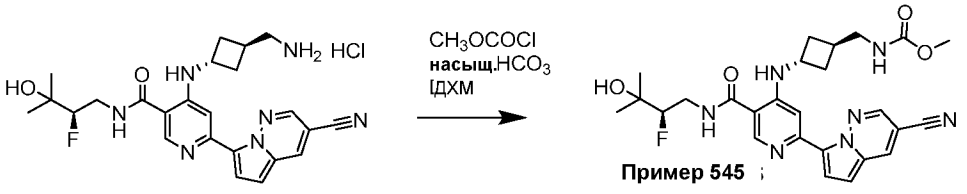
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид: смесь 4-(((1r,3R)-3-(аминометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (13.5 мг), трифторуксусного ангидрида (0.012 мл) и триэтиламина (0.015 мл) в ДМФА (0.15 мл) перемешивали при комнатной температуре. Для завершения реакции требовался дополнительный трифторуксусный ангидрид. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 562.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 3H), 2.65 (dd, J = 8.2, 3.5 Гц, 1H), 2.48 (ddd, J = 11.8, 7.7, 3.8 Гц, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

<u>Процедура 68: Пример 545:</u>

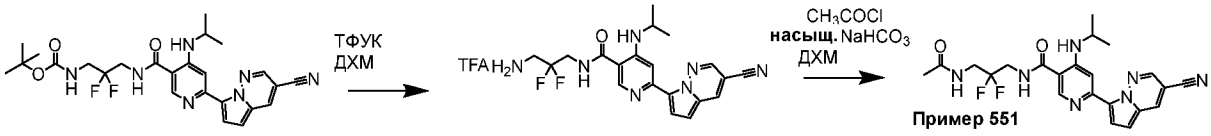
Метил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат



Метил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат: Суспензия 4-(((1r,3R)-3-(аминометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (430 мг) в 17 мл дихлорметане обрабатывали 8.5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, а затем метилхлорформиатом (2.65 мл, 5% в растворе ДХМ) при комнатной температуре при интенсивном перемешивании. Реакция завершилась в течение 10 минут. Смесь разбавляли дихлорметаном. Водную фазу удаляли и экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.
ЭС/МС: 524.3 [M+H$^+$].
1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.49 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.35 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Процедура 69: Пример 551:

N-(3-ацетамидо-2,2-дифторпропил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид



N-(3-амино-2,2-дифторпропил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид трифторацетат: Раствор трет-бутил (3-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамидо)-2,2-дифторпропил)карбамата (172 мг) в 3 мл ДХМ и 1 мл трифторуксусной кислоты перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь вливали в насыщенный бикарбонат натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую

фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Дополнительный продукт получали лиофильной сушкой водной фазы и последующей экстракцией твердых веществ метанолом. Полученный таким образом неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки с предполагаемым выходом 100%, поскольку масса сильно подвержена загрязнению неорганической солью. Фракцию продукта очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 414.3 [$M+H^+$].

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.60 - 8.51 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 3H), 2.97 (t, J = 14.0 Гц, 2H), 1.34 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

N-(3-ацетамидо-2,2-дифторпропил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид: Смесь N-(3-амино-2,2-дифторпропил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамида (50% чистоты, 33 мг), 1.1М Бикарбоната натрия (181.41 мкл), и 0.1М ДХМ (399.1 мкл) перемешивали интенсивно, поскольку добавляли ацетилхлорид (4.27 мкл). Дополнительные части ацетилхлорида доводили реакцию до завершения. Продукт очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 456.3 [$M+H^+$].

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.85 (t, J = 13.9 Гц, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

<u>Процедура 70: Пример 620:</u>

Метил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)(метил)карбамат



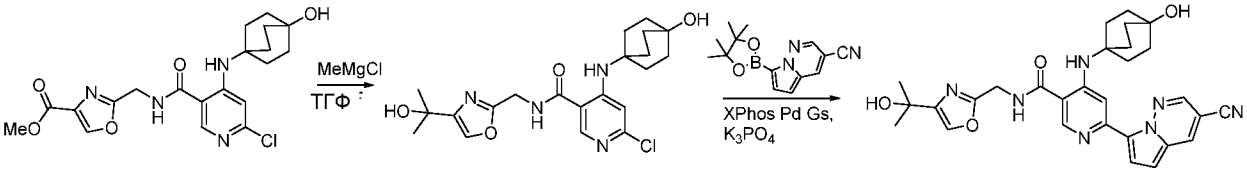
Метил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)(метил)карбамат (Пример 620): К раствору 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((метиламино)метил)циклобутил)амино)никотинамида (120 мг, 0.25 ммоль, приготовленному, как описано в **Процедуре 75**, используя 2.0 M CH_3NH_2 в ТГФ вместо $CF_3CH_2NH_2$) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0.22 мл, 1.25 ммоль) и метил хлорформиат (47 мг, 0.50 ммоль). Через 10 минут реакционную смесь вливали в воду (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали конечный продукт в виде соли ТФУК.

ЭС/МС: 538.3 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.25 (p, J = 8.0 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60 - 3.43 (m, 1H), 3.39 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.58 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 7H).

<u>Процедура 71: Пример 622:</u>

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)метил)никотинамид



6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)метил)никотинамид: К раствору метил 2-

((6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)метил)оксазол-4-карбоксилата (88 мг, 0.20 ммоль, приготовленному, как описано в **Процедуре 1**, с соответствующими исходными материалами) в ТГФ (5 мл) добавляли метилмагния хлорид (3.0 М в Et_2O, 0.34 мл, 1.0 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Через 15 минут реакционную смесь гасили медленным добавлением воды (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны), в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 435.6 $[M+H]^+$

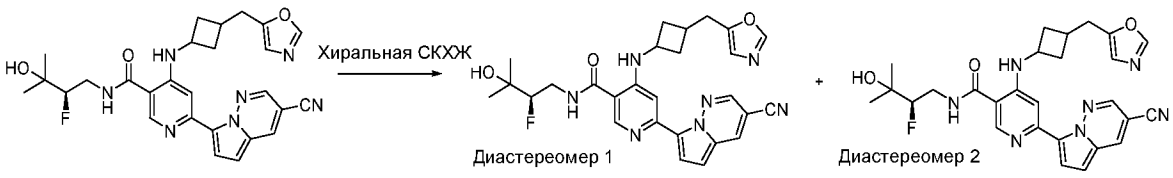
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)метил)никотинамид (Пример 622): 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)метил)никотинамид получали как описано для финального этапа в Процедуре 2 используя 6-хлор-N((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S, 3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид вместо 6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)метил)никотинамида.

ЭС/МС: 542.4 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.34 - 2.16 (m, 6H), 2.09 – 1.82 (m, 6H), 1.50 (s, 6H).

<u>Процедура 72: Пример 638 и Пример 640:</u>

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(оксазол-5-илметил)циклобутил)амино)никотинамид



(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(оксазол-5-илметил)циклобутил)амино)никотинамид: (R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(оксазол-5-илметил)циклобутил)амино)никотинамид (20 мг, 0.039 ммоль) в виде смеси из двух изомеров отделяли с использованием колонки SFC OJ-H (СКЖХ), сорастворителя: 30% MeOH/ДЭА.

Диастереомер 1 Пример 638:

ЭС/МС: 518.4 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 2H), 4.08 - 3.83 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

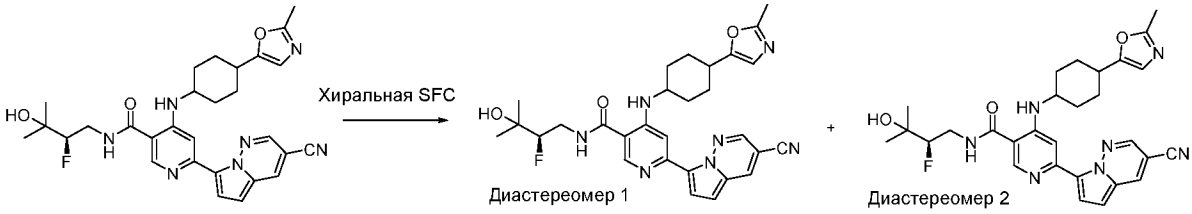
Диастереомер 2 Пример 640:

ЭС/МС: 518.4 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 1H), 3.65 - 3.41 (m, 1H), 2.91 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.48 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

<u>Процедура 73: Пример 645 и Пример 646:</u>

(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогексил)амино)никотинамид



(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогексил)амино)никотинамид: (R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогексил)амино)никотинамид (49 мг,

0.090 ммоль) в виде смеси из двух изомеров отделяли с использованием колонки SFC OD-H, сорастворителя: 30% EtOH.

Диастереомер 1 Пример 645:

ЭС/МС: 546.5 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.82 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.17 - 1.90 (m, 6H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

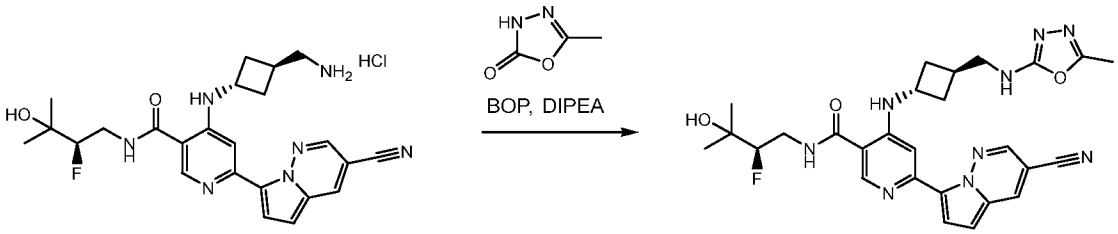
Диастереомер 2 Пример 646:

ЭС/МС: 546.4 $[M+H]^+$

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.73 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.29 (m, 1H), 4.04 - 3.82 (m, 2H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 - 2.13 (m, 4H), 1.83 - 1.52 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

<u>Процедура 74: Пример 694:</u>

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамид



Раствор 4-(((1r,3R)-3-(аминометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид гидрохлорида (33 мг, 0.07 ммоль), 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (6.58 мг, 0.07 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (68.7 мкл, 0.39 ммоль) в ДМФА (200 мкл) обрабатывали (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (30.53 мг, 0.07 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь добавляли в холодную воду и экстрагировали в этилацетат. Органическую фазу сушили при помощи безводного

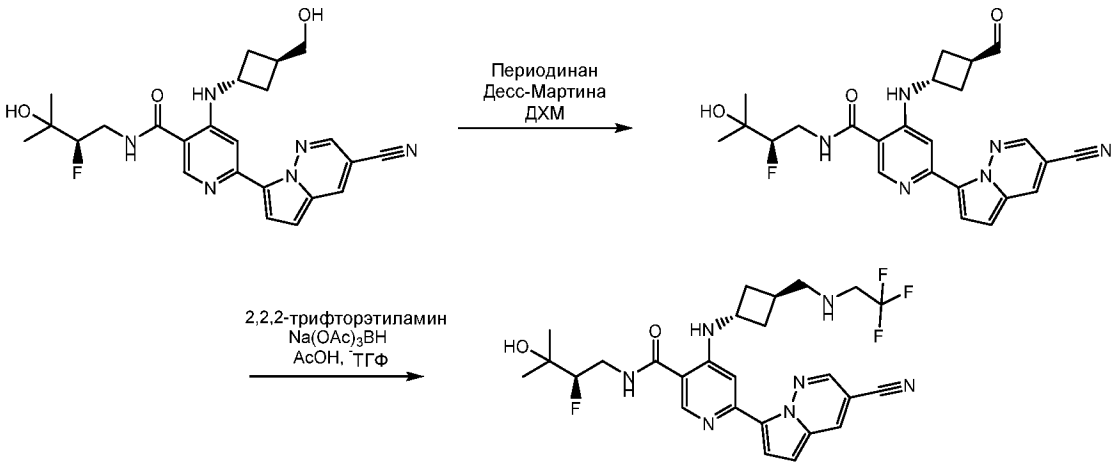
сульфата натрия, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК).

ЭС/МС: 548.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.31 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 2.50 (ddd, J = 12.4, 7.4, 3.6 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 75: Пример 700:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамид



6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-формилциклобутил)амино)никотинамид. К суспензии 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)никотинамида, приготовленному по процедуре 2, (120 мг, 0.257 моль) в ДХМ (1 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (130.92 мг, 0.31 моль). Обработка ультразвуком в течение нескольких минут приводила к получению раствора. После 30-минутного перемешивания при комнатной температуре, реакция завершается при помощи ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, а затем снова экстрагировали этилацетатом. Высушенный и концентрированный неочищенный продукт подвергли хроматографии с использованием 100% этилацетата, в результате чего получали

продукт.

ЭС/МС: 465.4 ($M+H^+$).

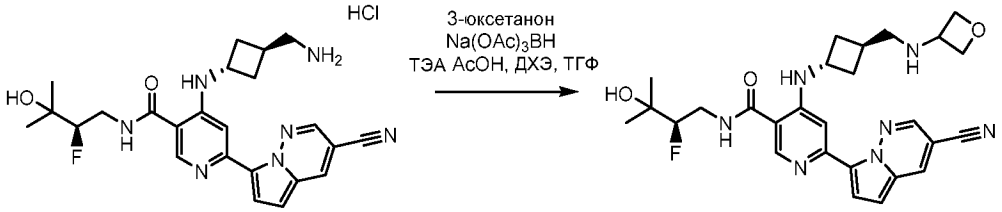
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамид (Пример 700). К раствору 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-формилциклобутил)амино)никотинамида (30 мг, 0.06 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламин гидрохлорида (7.14 мг, 0.07 ммоль) в ДХМ (0.33 мл) добавляли AcOH (2 капли). Через 1 ч, добавили триацетоксиборгидрид натрия (27 мг, 0.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, а затем очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента увеличения этилацетата в дихлорметане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

ЭС/МС: 548.3 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 2H), 3.94 (qd, J = 9.1, 4.0 Гц, 3H), 3.59 - 3.41 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 2.88 (d, J = 15.4 Гц, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 1H), 1.99 (q, J = 10.0, 8.3 Гц, 1H), 1.29 (t, J = 1.5 Гц, 6H).

<u>Процедура 76: Пример 702:</u>

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((оксетан-3-иламино)метил)циклобутил)амино)никотинамид



6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((оксетан-3-иламино)метил)циклобутил)амино)никотинамид. К смеси 4-(((1r,3R)-3-(аминометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид гидрохлорида (31.9 мг, 0.06

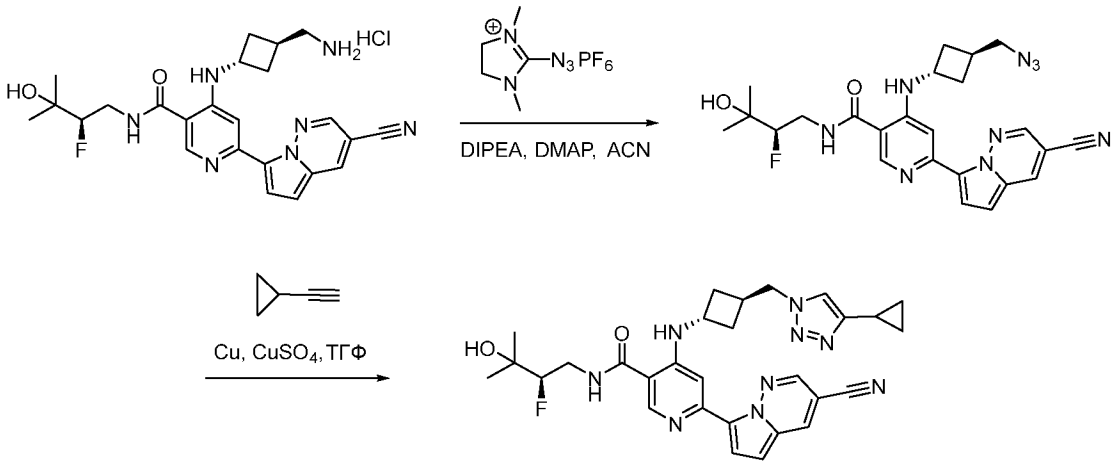
ммоль), 3-оксетанона (0.02 мл, 0.32 ммоль) и триэтиламина (0.01 мл, 0.06 ммоль) в 0.2М ДХЭ (0.32 мл) и 0.2М ТГФ (0.32 мл) добавляли ледяную уксусную кислоту (0.02 мл, 0.33 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем, добавляли цианоборгидрид натрия (20.17 мг, 0.32 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 55°C в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и продукт экстрагировали в ДХМ, сушили с использованием безводного сульфата натрия, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазовой ЖХВД ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК).

ЭС/МС: 522.3 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.97 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 4.72 (dd, J = 8.1, 5.2 Гц, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 3H), 4.07 - 3.84 (m, 2H), 3.72 - 3.39 (m, 2H), 3.29 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 2.83 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 2.67 - 2.39 (m, 4H), 1.32 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 77: Пример 704:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-((4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



4-(((1r,3R)-3-(азидометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид. В ванне с ледяной водой охлаждают смесь 4-(((1r,3R)-3-(аминометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид гидрохлорида (50 мг, 0.1

ммоль), DMAP (14.6 мг, 0.12 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (34.7 мкл, 0.2 ммоль) в 0.9 мл ацетонитрила добавляли соль гексафтор-l6-фосфан, 2-азидо-1,3-диметил-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-ия (2-азидо-1,3-диметилимилазолиний фосфат, 34.08 мг, 0.12 ммоль). Эту смесь нагревали до 30 °C и перемешивали в течение ночи, а затем в течение 1 ч при 40 °C. Указанный раствор охлаждали до комнатной температуры и использовали без дальнейшей обработки.

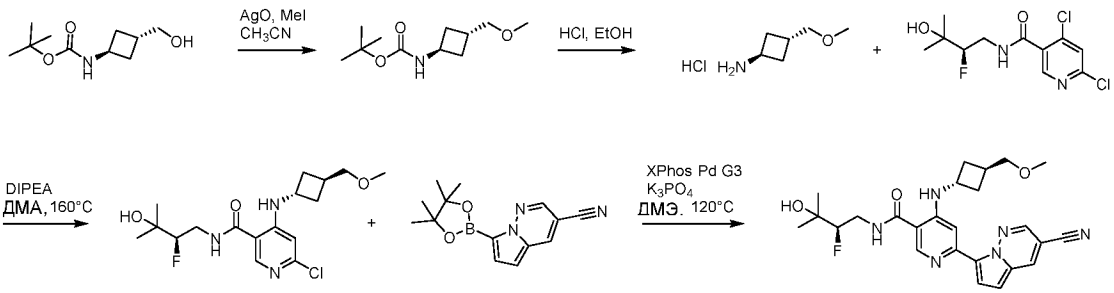
6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-((4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (Пример 704). Половину раствора, содержащего 4-(((1r,3R)-3-(азидометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид из вышеуказанного этапа, разбавляли 1мл ТГФ. К указанному раствору добавляли 0.5M 10% CuSO4 (0.1 мл), медь (9 мг), и, наконец, этинилциклопропан, 0.4M в ТГФ (0.12 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь концентрировали, а затем разбавляли 1.8 мл метанола для очистки обращенно-фазовой ЖХВД ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК).

ЭС/МС: 558.2 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.9 Гц, 2H), 8.07 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 3.61 - 3.39 (m, 1H), 1.27 (m, 7H), 1.02 - 0.87 (m, 2H), 0.87 - 0.70 (m, 2H).

<u>Процедура 78: Пример 706:</u>

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(метоксиметил)циклобутил)амино)никотинамид



трет-бутил ((1r,3r)-3-(метоксиметил)циклобутил)карбамат Смесь трет-бутил ((1r,3r)-3-(гидроксиметил)циклобутил)карбамата (230 мг, 1.14 ммоль), 11 мл ацетонитрила, оксида серебра (141.55 мг, 1.14 ммоль), и йодометана (11.49 мл,

97.14 ммоль) нагревали при 40 °C в течение 26 ч. Эту смесь давали остыть до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а затем дополнительно сушили при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали без дальнейшей очистки.

(1r,3r)-3-(метоксиметил)циклобутен-1-амин гидрохлорид. трет-бутил ((1r,3r)-3-(метоксиметил)циклобутил)карбамат (246 мг, 1 ммоль) и 1.25M HCl в EtOH (4.57 мл) перемешивали в течение ночи. Эту смесь концентрировали и добавляли диэтиловый эфир. Эту смесь кратковременно обрабатывали ультразвуком, полученное твердое вещество фильтровали и промывали небольшим количеством диэтилового эфира с получением продукта.

6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(метоксиметил)циклобутил)амино)никотинамид. (R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид 1 (50 мг, 0.17 ммоль), (1r,3r)-3-(метоксиметил)циклобутен-1-амин гидрохлорид (70% чистоты, 44.04 мг, 0.2 ммоль), N,N-Диизопропилэтиламин (0.12 мл, 0.68 ммоль) и ДМА (0.17 мл) нагревали в микроволновой печи при 160 °C в течение 10 минут. Реакционную смесь подвергали хроматографии с использованием градиента 25-100% этилацетата в гексане, в результате чего получали продукт.

ЭС/МС: 374.3 [$M+H^+$].

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(метоксиметил)циклобутил)амино)никотинамид (Пример 706). 6-хлор-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(метоксиметил)циклобутил)амино)никотинамид(19 мг, 0.058 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (20.52 мг, 0.076 ммоль), XPhos Pd G3 (4.44 мг, 0.01 ммоль), 2M трехосновного фосфата калия (0.05 мл), и 0.15M ДМЭ (0.32 мл) дегазировали вместе в течение 1 минуты, затем нагревали при 120 °C в микроволновой печи в течение 15 минут. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазовой ЖХВД ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК).

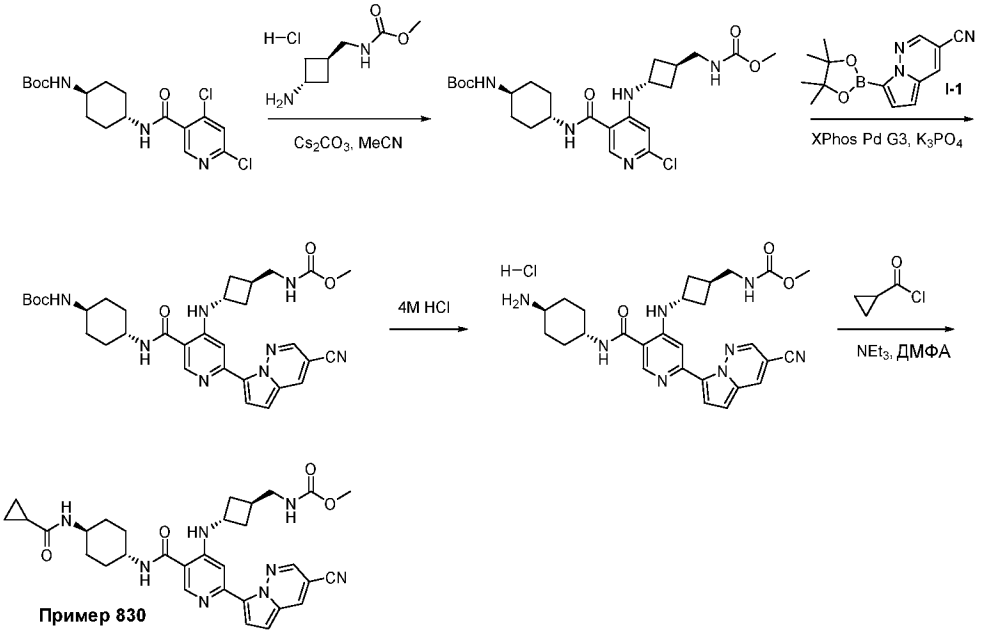
ЭС/МС: 481.3 [$M+H^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 4.57 - 4.35 (m, 2H), 4.07 - 3.87 (m, 1H), 3.59 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.16 (s,

1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.54 (d, J = 11.7 Гц, 2H), 2.33 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 1.33 - 1.31 (m, 6H).

Процедура 79: Пример 830:

Метил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((1r,4R)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат



трет-бутил ((1R,4r)-4-(6-хлор-4-(((1r,3R)-3-(((метоксикарбонил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамидо)циклогексил)карбамат: В сосуд для микроволновой обработки помещали трет-бутил ((1r,4r)-4-(4,6-дихлорникотинамидо)циклогексил)карбамат (полученный, как описано в **Процедуре 61**) (60.0 мг, 0.16 ммоль), метил(((1r,3r)-3-аминоциклобутил)метил)карбамат гидрохлорид (45.1 мг, 0.23 ммоль), и карбонат цезия (201.4 мг, 0.62 ммоль). Бутиронитрил (1.0 мл) добавляли в сосуд, и сосуд запечатывали и нагревали при 100 °C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли MeOH, фильтровали через пробку целита и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ) с получением продукта.

ЭС/МС: 510.2 [$M+H^+$].

трет-бутил ((1R,4r)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-(((метоксикарбонил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамидо)циклогексил)карбамат:

В сосуд для микроволновой обработки помещали трет-бутил ((1R,4r)-4-(6-хлор-4-(((1r,3R)-3-(((метоксикарбонил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамидо)циклогексил)карбамат (44.5 мг, 0.087 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (30.5 мг, 0.11 ммоль), XPhos Pd G3 (7.4 мг, 0.0087 ммоль), и фосфат калия (37.0 мг, 0.17 ммоль). Добавляли ДМЭ (1.5 мл) и воду (0.35 мл), и раствор дегазировали пузырьками аргона в течение 60 секунд. Сосуд запечатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 125 °C в течение 25 минут. После завершения реакционную смесь охлаждали, разбавляли MeOH, фильтровали через пробку целита и концентрировали *под вакуумом* с получением неочищенного продукта, который использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 617.4 [$M+H^+$].

метил(((1R,3r)-3-((5-(((1r,4R)-4-аминоциклогексил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат гидрохлорид: Неочищенный трет-бутил ((1R,4r)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-(((метоксикарбонил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамидо)циклогексил)карбамат (53.5 мг, 0.087 ммоль) разбавляли в 4M HCl в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли Et_2O (3.0 мл), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом* с получением неочищенного продукта, который использовали без очистки.

ЭС/МС: 517.4 [$M+H^+$].

метил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((1r,4R)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат (Пример 830): Неочищенный метил(((1R,3r)-3-((5-(((1r,4R)-4-аминоциклогексил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-

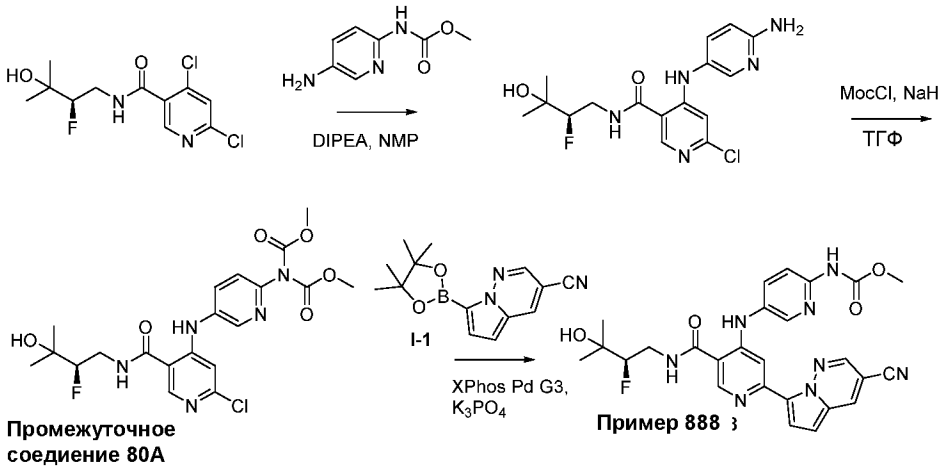
ил)амино)циклобутил)метил)карбамат гидрохлорид (44.8 мг, 0.087 ммоль) использовали в ДМФА (1.0 мл). Добавляли триэтиламин (48.4 мкл, 0.35 ммоль), а затем циклопропанкарбонила хлорид (12.6 мкл, 0.14 ммоль). Реакционную смесь фильтровали и напрямую очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК) с получением продукта в виде соли трифторацетата.

ЭС/МС: 585.8 [M+H$^+$].

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.85 - 8.71 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 1H), 4.05 - 3.81 (m, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 4H), 3.36 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 2.71 - 2.52 (m, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.17 - 1.89 (m, 4H), 1.67 - 1.29 (m, 5H), 0.90 - 0.79 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 2H).

Процедура 80: Пример 888:

метил(R)-(5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)карбамат:



(R)-4-((6-аминопиридин-3-ил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

(R)-4,6-дихлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (50 мг, 0.169 ммоль) и метил(5-аминопиридин-2-ил)карбамат (38 мг, 0.227 ммоль) добавляли в сосуд, а затем NMP (1.5 мл) и DIPEA (0.075 мл, 0.431 ммоль). Полученный раствор нагревали до 160 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали, затем очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода /

MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO3, в результате чего получали продукт.

ЭС/МС: 368.1 (M^+).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.39 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.6 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.2, 2.2 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 35.9, 14.5, 2.3 Гц, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

Промежуточный 80А: К раствору (R)-4-((6-аминопиридин-3-ил)амино)-6-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (50 мг, 0.033 ммоль) в ТГФ (2 мл), добавляли NaH (1.58 мг, 60% 0.045 ммоль). Через 10 мин, добавили метил хлорформиат (0.01 мл, 0.13 ммоль). Через 1 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали целевой продукт.

ЭС/МС: 484.1 (M^+).

метил(R)-(5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)карбамат (Пример 888):

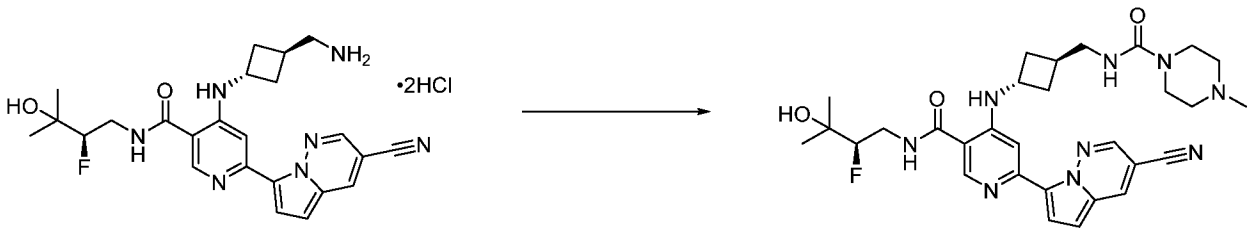
Промежуточный 80А (0.014 г, 0.05ммоль) и 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил (0.013 г, 0.027 ммоль) добавляли в сосуд для микроволновой обработки, а затем ДМЭ (1.5 мл), XPhos Pd G3 (2.6 мг, 0.003 ммоль) и K_3PO_4 (0.5М в воде, 0.15 мл, 0.075 ммоль). Полученную смесь очищали аргоном в течение 2 минут, запечатывали и нагревали до 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали, в результате чего получали конечный продукт в виде соли ТФУК.

ЭС/МС: 533.2 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.50 (dd, J = 48.9, 9.3 Гц, 1H), 4.12 - 3.89 (m, 1H), 3.83 (d, J = 10.7 Гц, 2H), 3.61 - 3.43 (m, 1H), 1.32 (d, J = 9.6 Гц, 6H).

Процедура 81: Пример 793:

N-(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид



N-(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид (Пример 793): К жидкой массе 4-(((1r,3R)-3-(аминометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид бис-гидрохлорида (14 мг, 0.03 ммоль) в ТГФ (0.3 мл) при 0 °C добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (8 мг, 0.04 ммоль) и N-этилдиизопропиламин (0.04 мл, 0.23 ммоль). Затем полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 °C, после чего 1- добавляли метилпиперазин (15 мкл, 0.14 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и разбавляли ДМФА. Летучие вещества удаляли *под вакуумом* и полученный раствор очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

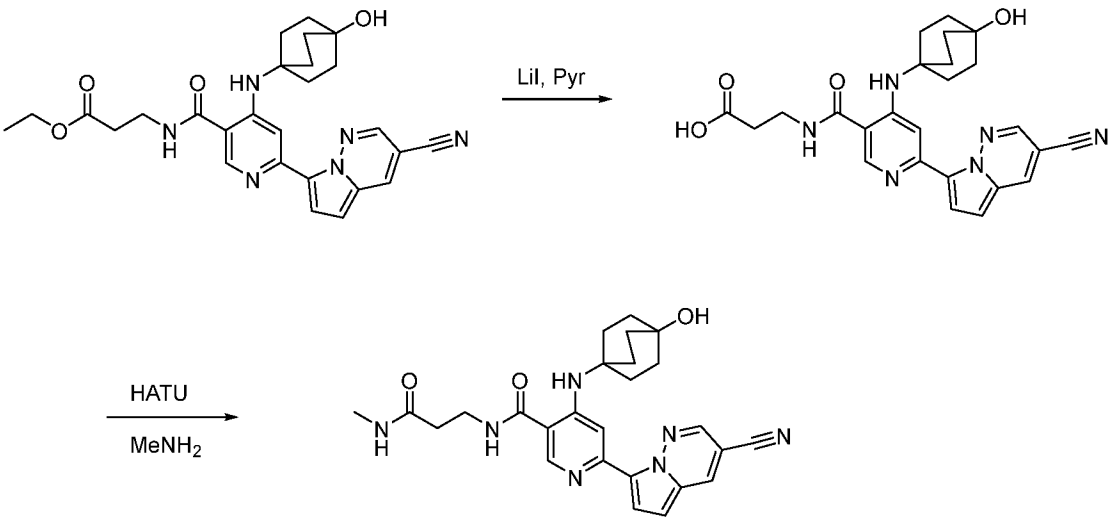
ЭС/МС: 592.4 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 – 8.70 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 3.44 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 3.27 – 3.02 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 2.57 (td, J = 8.3, 3.9 Гц, 1H), 2.47 (ddt, J = 11.3, 7.6, 3.5 Гц, 2H), 2.25 (dtd, J = 12.7, 7.1, 2.3 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

19F-ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -195.76 (ddd, J = 51.1, 36.6, 16.3 Гц).

Процедура 82: Пример 803:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(3-(метиламино)-3-оксопропил)никотинамид



Этил 3-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)пропаноат: Этил 3-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)пропаноат приготовили в соответствии с **Процедурой 3** с использованием соответствующих исходных материалов.

3-(6-(3-Цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)пропановая кислота: Этил 3-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)пропаноат (180 мг, 0.36 ммоль) и йодид лития (482 мг, 3.6 ммоль) объединяли в пиридине (3.5 мл) и нагревали до 180 °C (в микроволновой печи) в течение 45 мин , а затем 30 мин. Полученный раствор разбавляли 1н. водным раствором хлороводородной кислоты и экстрагировали 3 раза CH_2Cl_2/MeOH (10:1). Затем полученный водный слой фильтровали и полученный ppt объединяли с собранными органические слои и концентрировали досуха. Полученная неочищенная соль гидрохлорида использовали без дальнейшей очистки.

ЭС/МС: 475.4 ($M+H^+$).

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(3-(метиламино)-3-оксопропил)никотинамид (Пример 803): К раствору 3-(6-(3-Цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо) пропановой кислоты гидрохлорида (47 мг, 0.09 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли метиламин (2М в

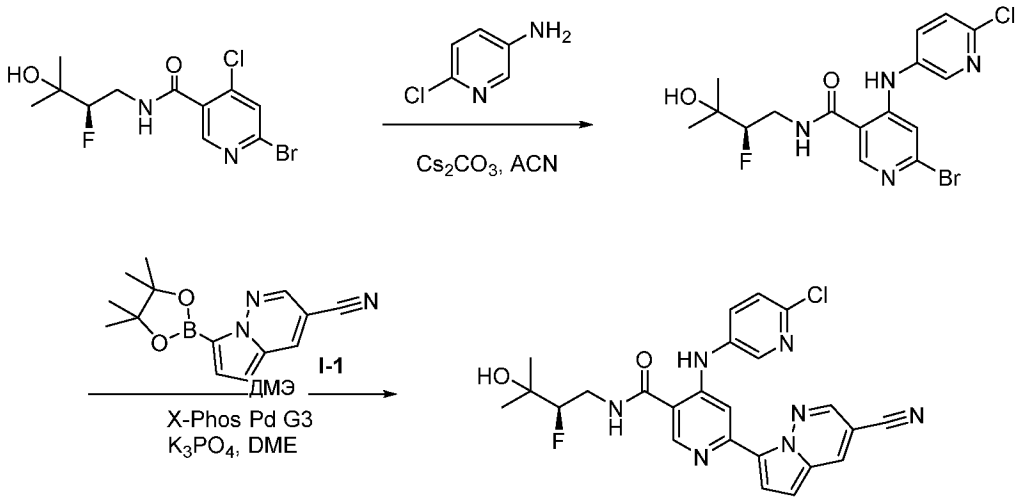
ТГФ, 0.23 мл, 0.46 ммоль) и HATU (45 мг, 0.118 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и смесь очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 488.5 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.64 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.53 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 2.27 (dd, J = 10.4, 5.7 Гц, 6H), 1.93 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H).

Процедура 83: Пример 965:

(R)-4-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



(R)-6-бром-4-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: К смеси (R)-6-бром-4-хлор-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (100 мг, 0.29 ммоль), 6-хлорпиридин-3-амина (49 мг, 0.38 ммоль) и карбоната цезия (192 мг, 0.60 ммоль) добавляли 2.0 мл ацетонитрила (ACN). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи, после чего ее охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4. Фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали обращенно-фазовой жидкостной хроматографией высокого давления (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК). Фракции продукта объединяли,

концентрировали и затем подщелачивали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3x), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде свободного основания.

ЭС/МС: 433.1 и 431.5 [M+H$^+$].

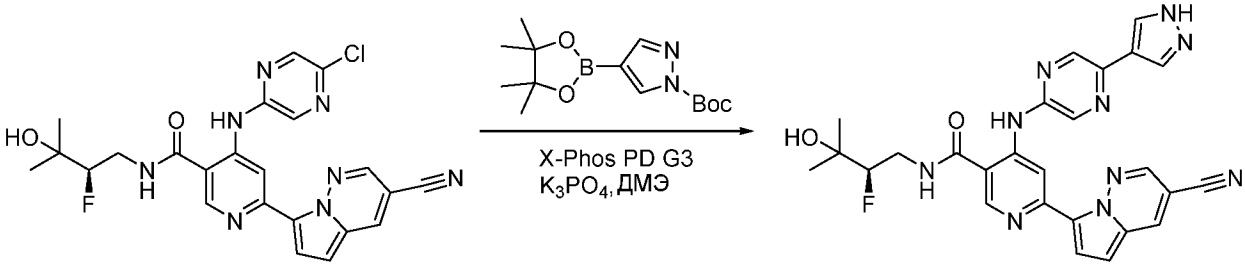
(R)-4-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (Пример 965): Смесь (R)-6-бром-4-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (57 мг, 0.13 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (51 мг, 0.19 ммоль), XPhos Pd G3 (11 мг) и 2M трехосновного фосфата калия (0.14 мл) в 1.3 мл ДМЭ дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 50 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 494.3 (M+H$^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (dd, J = 2.8, 0.7 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.8 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 0.7 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

<u>Процедура 84: Пример 972:</u>

(R)-4-((5-(1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



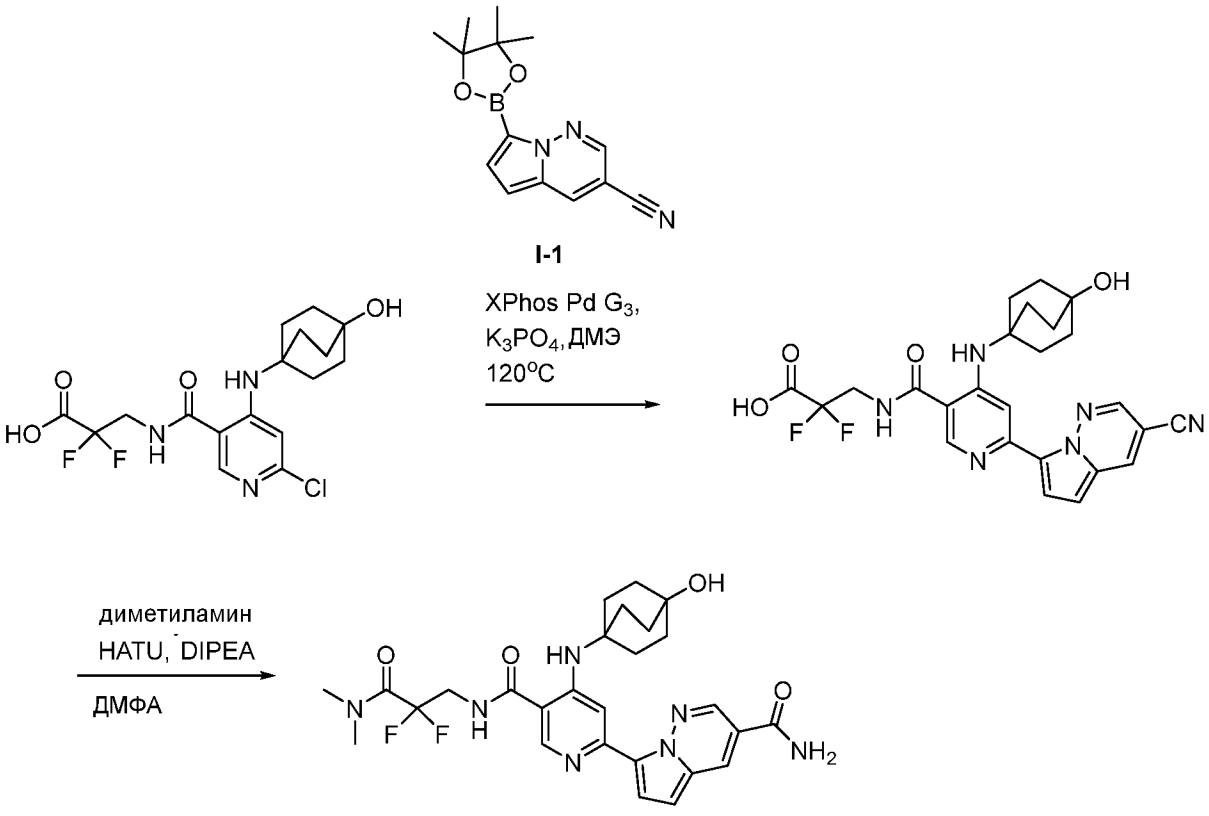
(R)-4-((5-(1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (Пример 972): Смесь (R)-4-((5-хлорпиразин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-

b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамида (15 мг, 0.03 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (18 мг, 0.06 ммоль), XPhos Pd G3 (3 мг) и 2M трехосновного фосфата калия (0.03 мл) в 0.3 мл ДМЭ дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 30 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 527.2 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.04 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.47 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.93 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (ddd, J = 49.3, 9.1, 1.9 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.1, 14.7, 1.8 Гц, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 1.32 (s, 6H).

<u>Процедура 85: Пример 962:</u>



3-(6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2,2-дифторпропановая кислота: Получают таким же образом, как (6-хлор-4-((4-

гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотиноил) глицин в **Процедуре 49** заменяя метил 3-амино-2,2-дифторпропаноат.

3-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2,2-дифторпропановая кислота: Смесь **3-(6-хлор-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2,2-дифторпропановой кислоты** (140 мг, 0.34 ммоль), 7-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрила (**I-1**) (126 мг, 0.47 ммоль), XPhos Pd G3 (29 мг), и 2M трехосновного фосфата калия (0.34 мл) в 1.7 мл ДМЭ дегазировали аргоном в течение 3 минут, затем закрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением при 120 °C в течение 20 минут. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

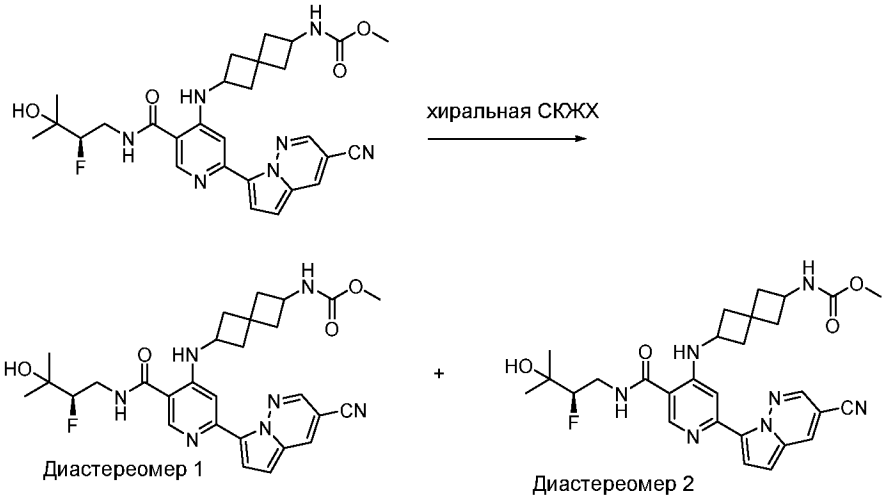
ЭС/МС: 511.3 ($M+H^+$).

7-(5-((3-(диметиламино)-2,2-дифтор-3-оксопропил)карбамоил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (Пример 962): К раствору 3-(6-(3-карбамоилпирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2,2-дифторпропановой кислоты (83 мг, 0.15 ммоль) в ДМФА (0.75 мл) добавляли 2M Диметиламин (0.15 мл), HATU (85 мг, 0.22 ммоль), и DIPEA (0.13 мл, 0.76 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем разбавляли этилацетатом. В дополнение к предполагаемому сочетанию HATU, также наблюдали гидролиз нитрильной группы и, таким образом, выделяли продукт. Полученный раствор промывали 50% водным NH_4Cl (2 раза). Полученные водные слои снова экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили при помощи $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Неочищенный материал затем очищали обращенно-фазовой ЖХВД (элюент: вода / MeCN *0.1% ТФУК), в результате чего получали продукт в виде соли-трифторацетата.

ЭС/МС: 556.2 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.96 (t, J = 13.7 Гц, 2H), 3.48 (q, J = 7.1 Гц, 4H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.26 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 2.02 (s, 1H), 1.90 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 1.36 (dd, J = 6.7, 3.2 Гц, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Гц, 5H), 0.92 - 0.84 (m, 1H).

Процедура 86: Пример 756 и Пример 757:



Метил(R)-(6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат:

Метил(R)-(6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат (14 мг) в виде смеси из двух изомеров отделяли с использованием колонки SFC AD-H, сорастворителя: 30% IPA (изопропиловый спирт)/ДЭА.

Диастереомер 1 Пример 756:

ЭС/МС: 550.3 ($M+H^+$).

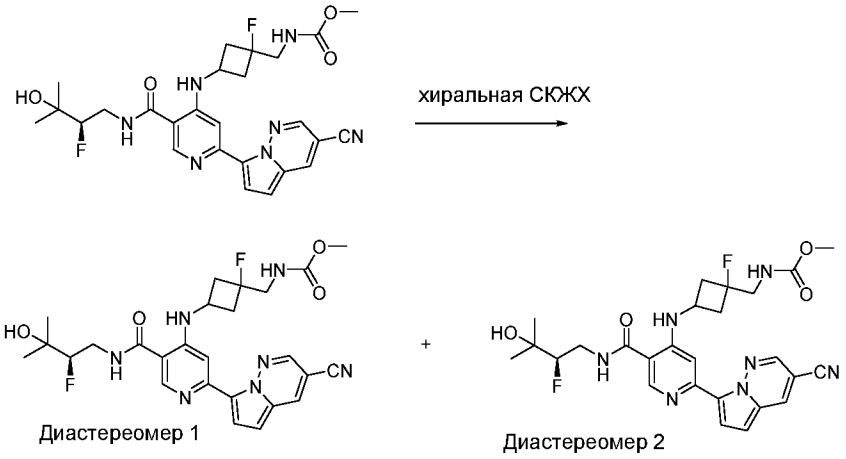
1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.35 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.26 (q, J = 7.7 Гц, 1H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58 - 3.37 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, J = 11.4 Гц, 1H), 2.60 (ddt, J = 17.5, 11.8, 6.7 Гц, 2H), 2.35 (dt, J = 12.2, 6.1 Гц, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Диастереомер 2 Пример 757:

ЭС/МС: 550.3 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1Н), 8.55 (s, 1Н), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 7.69 (s, 1Н), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1Н), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1Н), 4.27 (p, J = 7.6 Гц, 1Н), 4.12 - 3.83 (m, 2Н), 3.61 (s, 3Н), 3.57 - 3.36 (m, 2Н), 2.79 (t, J = 5.9 Гц, 1Н), 2.60 (ddt, J = 17.2, 11.7, 6.5 Гц, 2Н), 2.42 - 2.26 (m, 1Н), 2.24 - 2.06 (m, 3Н), 2.02 (s, 1Н), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6Н).

Процедура 87: Пример 764 и Пример 765:



Метил(R)-((3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-фторциклобутил)метил)карбамат:

Метил(R)-((3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-фторциклобутил)метил)карбамат (160 мг) в виде смеси из двух изомеров отделяли с использованием колонки IC SFC, сорастворителя: 50% EtOH/ДЭА.

Диастереомер 1 Пример 764:

ЭС/МС: 542.4 ($M+H^+$).

1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1Н), 8.62 (s, 1Н), 8.54 (s, 1Н), 8.03 (s, 1Н), 7.90 (d, J = 5.0 Гц, 1Н), 7.12 (d, J = 4.9 Гц, 1Н), 4.55 - 4.31 (m, 1Н), 4.09 - 3.81 (m, 2Н), 3.75 (s, 3Н), 3.53 (dt, J = 24.8, 7.7 Гц, 3Н), 2.97 (d, J = 8.0 Гц, 2Н), 2.51 - 2.16 (m, 2Н), 1.29 (s, 6Н).

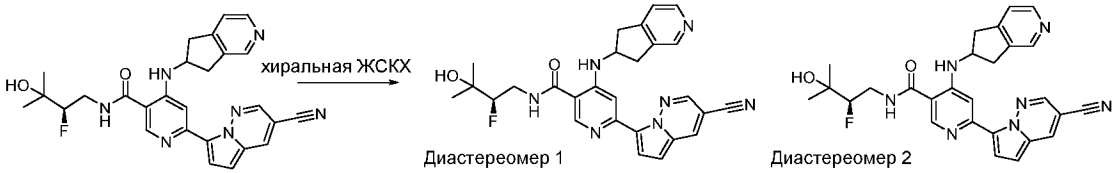
Диастереомер 2 Пример 765:

ЭС/МС: 542.4 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.2, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 3H), 2.89 (ddd, J = 19.0, 14.3, 8.4 Гц, 2H), 2.42 (ddd, J = 19.8, 14.1, 5.7 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

Процедура 88: Пример 676 и Пример 677:

6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-6-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид



6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-6-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид: 6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-6-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид (75 мг, 0.15 ммоль) в виде смеси из двух изомеров отделяли с использованием колонки SFC OD-H, сорастворителя: 30% MeOH/ДЭА.

Диастереомер 1 Пример 676:

ЭС/МС: 500.4 ($M+H^+$).

1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.73 (m, 2H), 8.72 - 8.59 (m, 3H), 8.06 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 2H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.04 (tt, J = 7.4, 5.0 Гц, 1H), 4.38 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.01 - 3.73 (m, 3H), 3.58 - 3.35 (m, 3H), 1.25 (d, J = 1.7 Гц, 6H).;

Диастереомер 2 Пример 677:

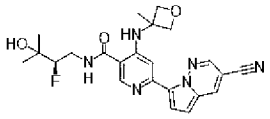
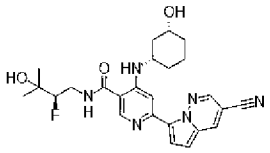
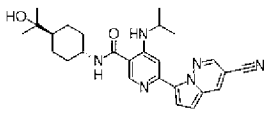
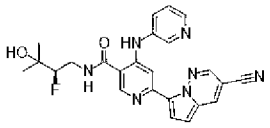
ЭС/МС: 500.3 ($M+H^+$).

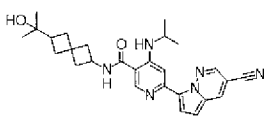
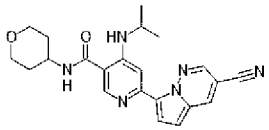
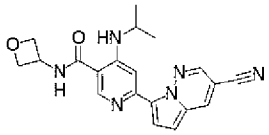
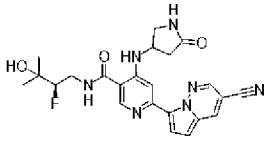
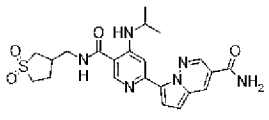
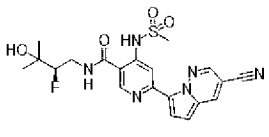
1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.84 - 8.71 (m, 2H), 8.71 - 8.58 (m, 3H), 8.15 - 7.88 (m, 3H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.03 (ddd, J = 12.3, 7.4, 5.0 Гц, 1H), 4.38 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.03 - 3.73 (m, 3H), 3.60 - 3.33 (m, 3H), 1.25 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

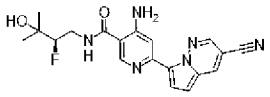
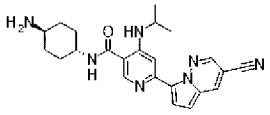
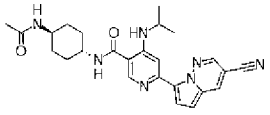
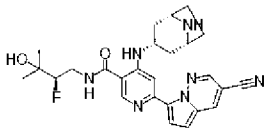
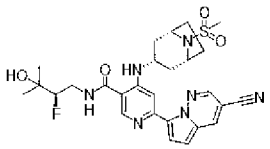
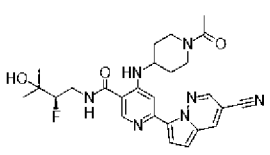
ТАБЛИЦА СОЕДИНЕНИЙ

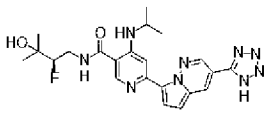
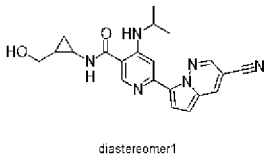
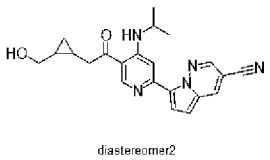
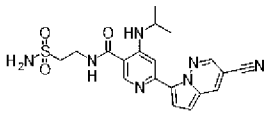
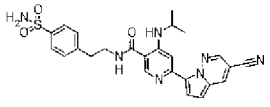
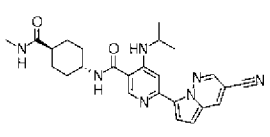
Приведенные ниже соединения были получены в соответствии с Примерами и Процедурами, описанными в настоящем документе (и указанными в Таблице **1** в графе Пример/Процедура) с применением, при необходимости, подходящих исходных материалов и соответствующих защитных групп.

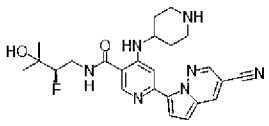
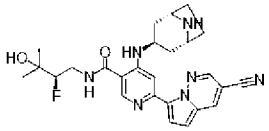
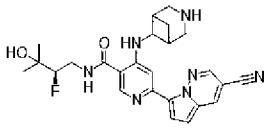
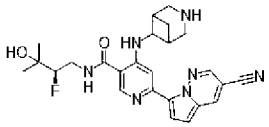
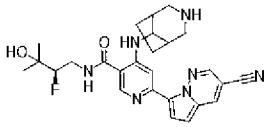
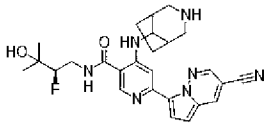
Таблица 1

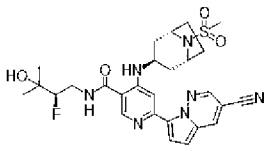
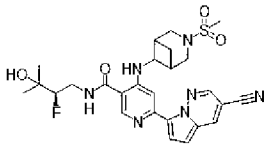
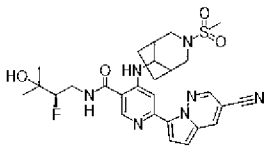
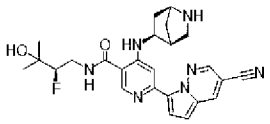
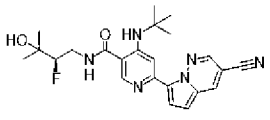
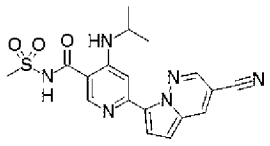
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	1	453.2	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамид
	2	481.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	3	461.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	4	460.2	4	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиридин-3-иламино)никотинамид

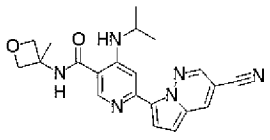
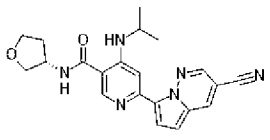
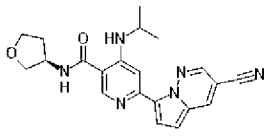
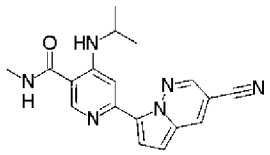
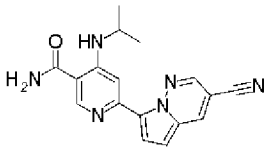
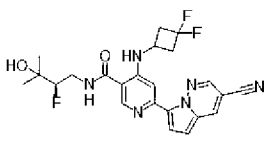
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	5	473.3	5	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)спиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	6	405.4	6	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотинамид
	7	377.2	7	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(оксетан-3-ил)никотинамид
	8	466.3	8	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-оксопирролидин-3-ил)амино)никотинамид
	9	471.2	9	7-(5-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)карбамоил)-4-(изопропиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид
	10	461.1	10	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метилсульфонамидо)никотинамид

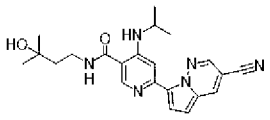
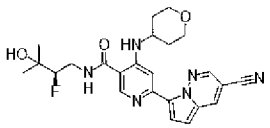
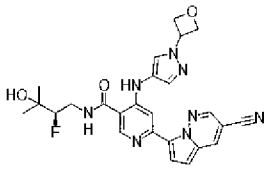
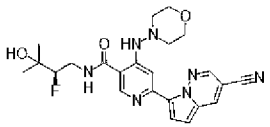
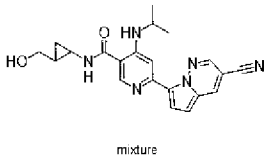
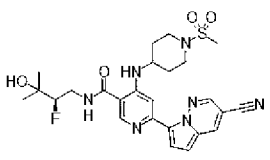
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	11	383.2	11	(R)-4-амино-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	12	418.3	12	N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	13	460.3	13	N-((1r,4r)-4-ацетамидоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	14	492.3	14	4-(((1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	15	570.2	15	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,3r,5S)-8-(метилсульфонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)никотинамид
	16	508.3	16	(R)-4-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

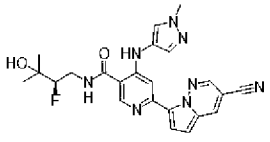
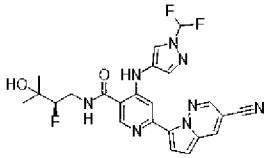
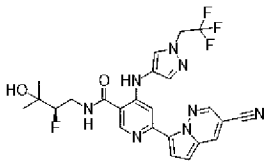
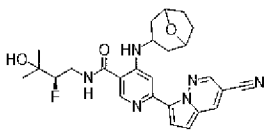
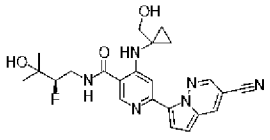
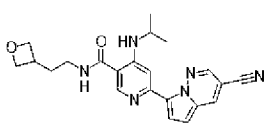
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	17	468.3	17	(R)-6-(3-(1H-тетразол-5-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(изопропиламино)никотинамид
 diastereomer1	18	391.1	18	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(изопропиламино)никотинамид
 diastereomer2	19	391.2	18	7-(5-(2-(2-(гидроксиметил)циклопропил)ацетил)-4-(изопропиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбонитрил
	20	428.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(2-сульфамоилэтил)никотинамид
	21	504.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(4-сульфамоилфенэтил)никотинамид
	22	460.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)никотинамид

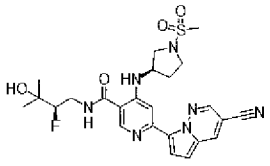
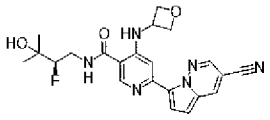
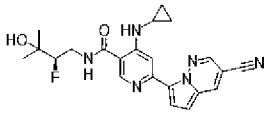
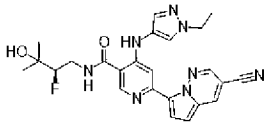
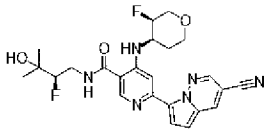
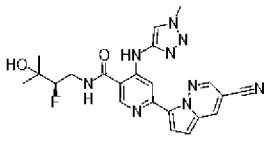
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	23	466.2	14	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиперидин-4-иламино)никотинамид
	24	492.2	14	4-(((1R,3s,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
 diastereomer1	25	478.2	14	4-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
 diastereomer2	26	478.2	14	4-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
 diastereomer1	27	492.2	14	4-(3-азабицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
 diastereomer2	28	492.2	14	4-(3-азабицикло[3.2.1]октан-8-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

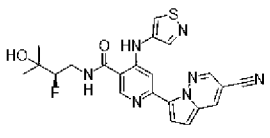
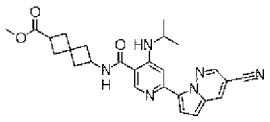
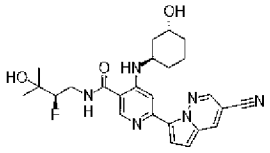
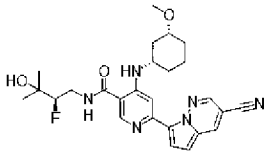
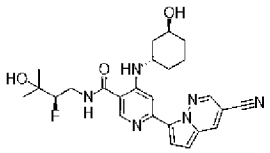
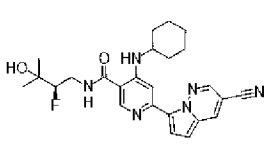
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	29	570.3	15	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,3s,5S)-8-(метилсульфонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)никотинамид
	30	556.2	15	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)амино)никотинамид
	31	570.3	15	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)амино)никотинамид
	32	478.2	14	4-(((1S,4S,5S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	33	439.2	8	(R)-4-(трет-бутиламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	34	399.2	6	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(метилсульфонил)никотинамид

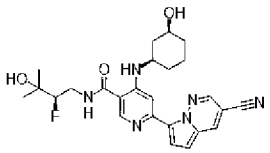
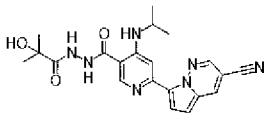
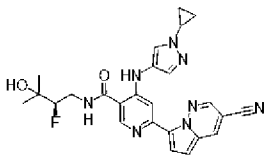
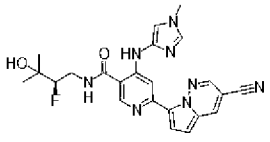
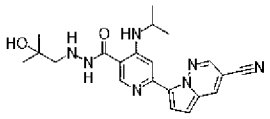
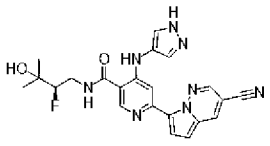
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	35	391.2	7	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(3-метилоксетан-3-ил)никотинамид
	36	391.3	6	(S)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)никотинамид
	37	391.3	6	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)никотинамид
	38	335.2	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-метилникотинамид
	39	321.2	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	40	473.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

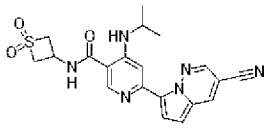
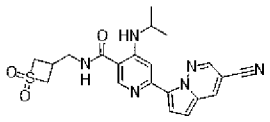
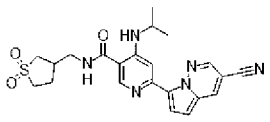
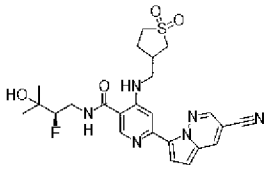
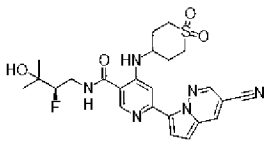
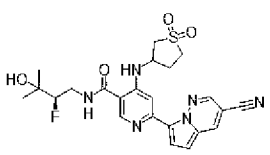
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	41	407.3	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	42	453.2	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)никотинамид
	43	505.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	44	468.2	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(морфолиноамино)никотинамид
 mixture	45	391.2	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	46	544.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)никотинамид

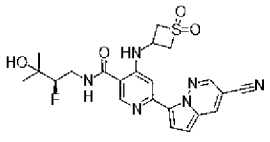
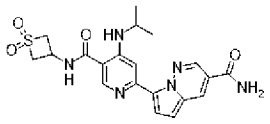
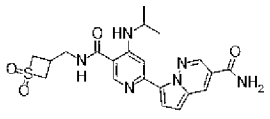
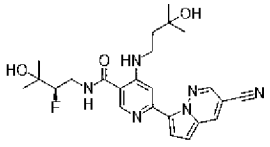
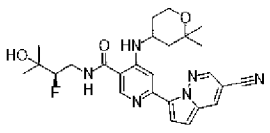
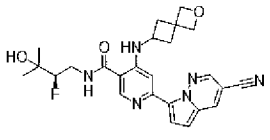
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	47	463.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	48	499.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	49	531.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	50	493.3	1	4-(8-косабицикло[3.2.1]октан-3-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	51	453.2	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)никотинамид
	52	405.3	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(2-(оксетан-3-ил)этил)никотинамид

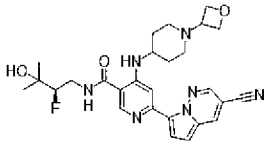
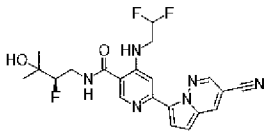
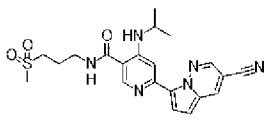
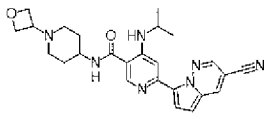
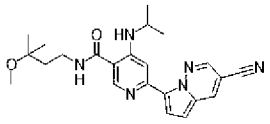
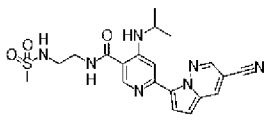
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	53	530.5	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((R)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)амино)никотинамид
	54	439.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(оксетан-3-иламино)никотинамид
	55	423.4	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(циклопропиламино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	56	477.5	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	57	485.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3R,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)никотинамид
	58	464.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)никотинамид

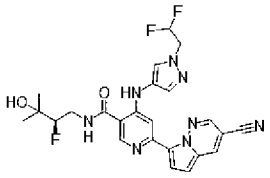
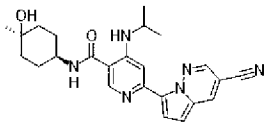
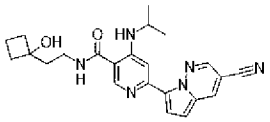
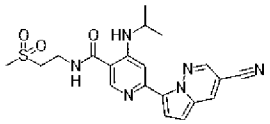
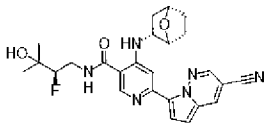
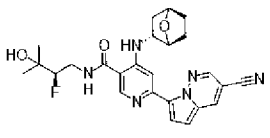
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	59	466.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(изотиазол-4-иламино)никотинамид
	60	473.3	1	метил 6-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамидо)спиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
	61	481.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	62	495.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-метоксициклогексил)амино)никотинамид
	63	481.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	64	465.4	2*	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(циклогексиламино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

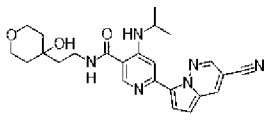
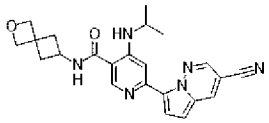
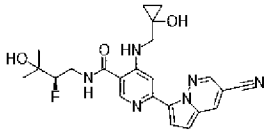
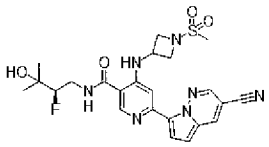
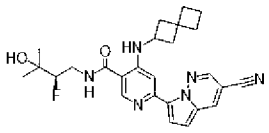
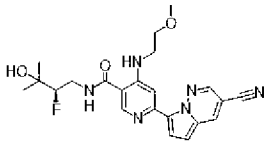
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	65	481.3	2*	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	66	422.2	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N'-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-4-(изопропиламино)никотиногидразид
	67	489.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	68	463.2	2*	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)никотинамид
	69	408.2	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N'-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-(изопропиламино)никотиногидразид
	70	449.2	2	(R)-4-((1H-пиразол-4-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

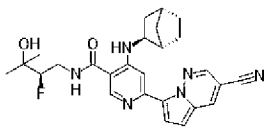
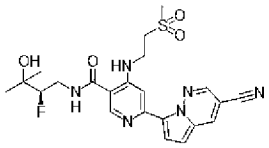
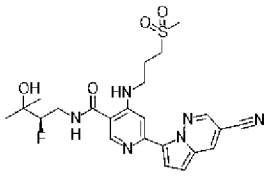
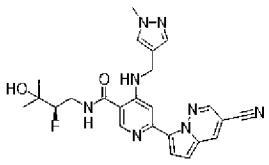
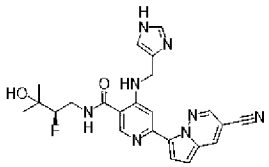
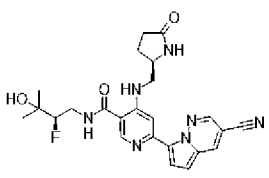
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	71	425.1	8	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(1,1-диоксидотиэтан-3-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	72	439.2	8	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1,1-диоксидотиэтан-3-ил)метил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	73	453.2	8	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	74	515.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	75	515.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	76	501.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

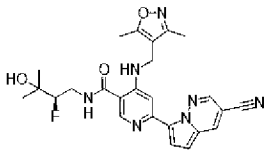
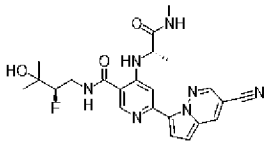
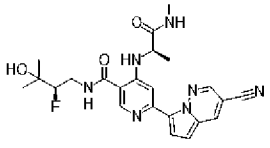
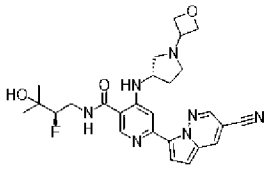
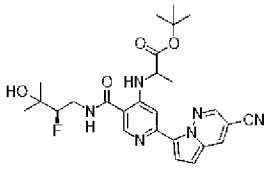
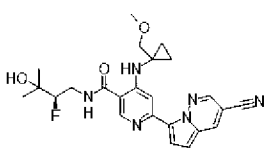
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	77	487.1	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1,1-диоксидотиэтан-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	78	443.2	9	7-(5-((1,1-диоксидотиэтан-3-ил)карбамоил)-4-(изопропиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид
	79	457.2	9	7-(5-(((1,1-диоксидотиэтан-3-ил)метил)карбамоил)-4-(изопропиламино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид
	80	469.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-гидрокси-3-метилбутил)амино)никотинамид
	81	495.2	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	82	479.4	2	(R)-4-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

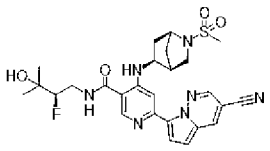
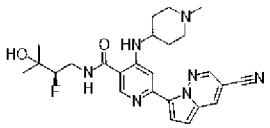
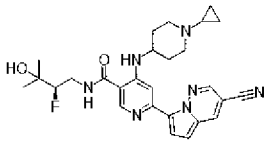
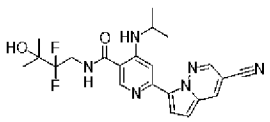
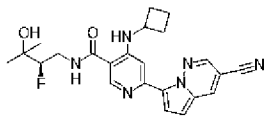
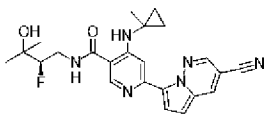
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	83	522.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)амино)никотинамид
	84	447.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2,2-дифторэтил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	85	441.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(3-(метилсульфонил)пропил)никотинамид
	86	460.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)никотинамид
	87	421.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(3-метокси-3-метилбутил)никотинамид
	88	442.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(2-(метилсульфонамидо)этил)никотинамид

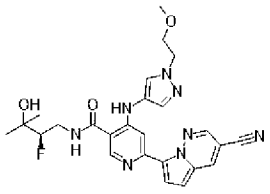
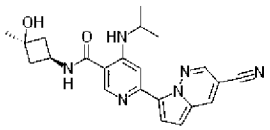
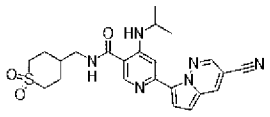
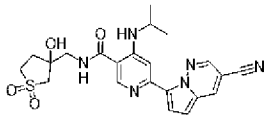
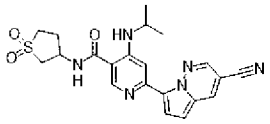
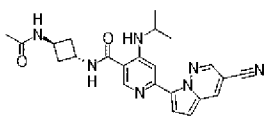
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	89	513.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	90	433.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	91	419.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(1-гидроксициклобутил)этил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	92	427.2	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(2-(метилсульфонил)этил)никотинамид
	93	479.3	2	4-(((1R,2R,4S)-7-косабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	94	479.3	2	4-(((1S,2R,4R)-7-косабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

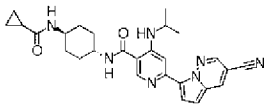
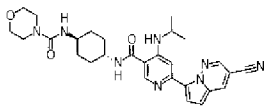
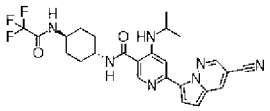
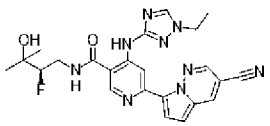
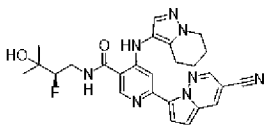
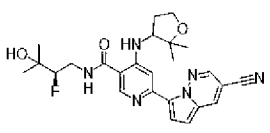
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	95	449.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(4-гидроситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	96	417.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)никотинамид
	97	453.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1-гидроксициклопропил)метил)амино)никотинамид
	98	516.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)амино)никотинамид
	99	477.4	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(спиро[3.3]гептан-2-иламино)никотинамид
	100	441.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-метоксиэтил)амино)никотинамид

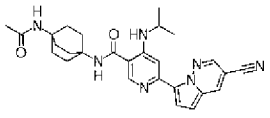
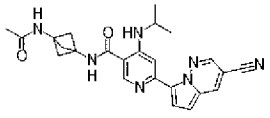
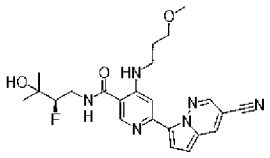
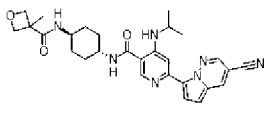
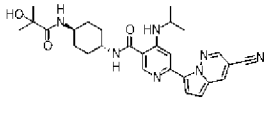
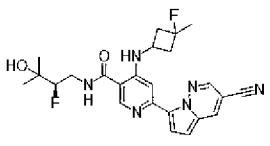
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	101	477.4	1	4-(((1S,2S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	102	489.2	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(метилсульфонил)этил)амино)никотинамид
	103	503.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)пропил)амино)никотинамид
	104	477.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)никотинамид
	105	463.2	2	(R)-4-(((1H-имидазол-4-ил)метил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	106	480.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)никотинамид

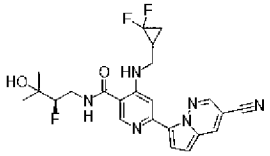
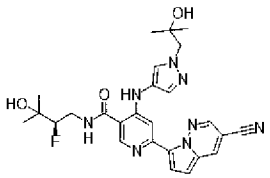
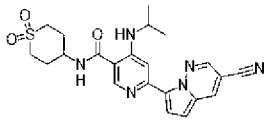
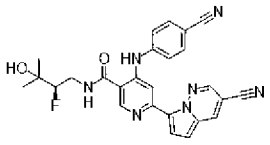
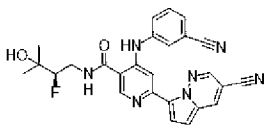
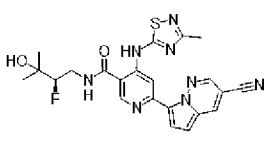
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	107	492.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	108	468.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)амино)никотинамид
	109	468.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((R)-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)амино)никотинамид
	110	508.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)амино)никотинамид
	111	511.2	2	трет-бутил-(2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)аланинат
	112	467.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)никотинамид

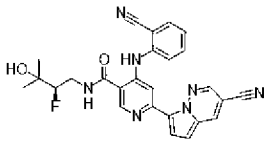
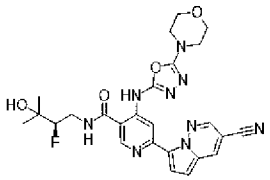
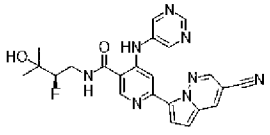
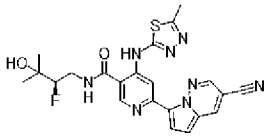
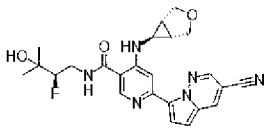
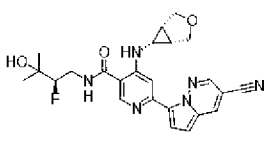
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	113	556.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,4S,5S)-2-(метилсульфонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)амино)никотинамид
	114	480.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)никотинамид
	115	506.4	8	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	116	443.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2,2-дифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	117	437.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(циклобутиламино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	118	437.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-метилциклопропил)амино)никотинамид

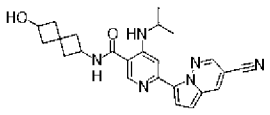
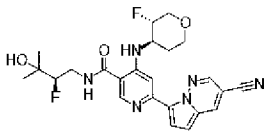
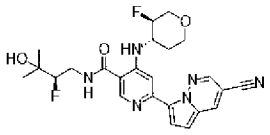
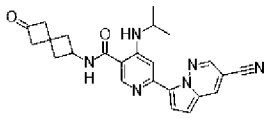
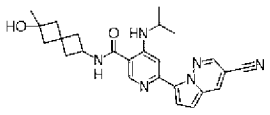
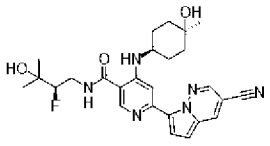
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	119	507.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	120	405.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	121	467.2	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	122	469.1	23	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((3-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	123	439.1	23	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	124	432.3	12	N-((1r,3r)-3-ацетамидоциклобутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид

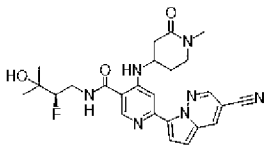
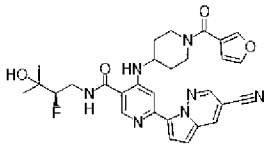
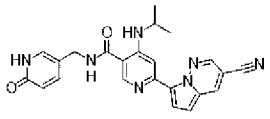
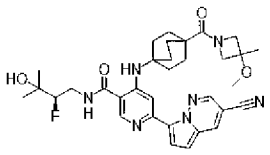
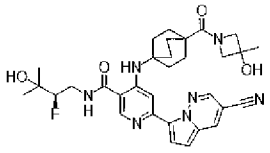
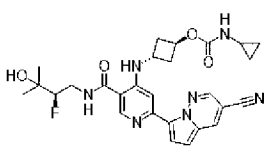
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	125	486.3	12	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1г,4г)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	126	531.3	12	N-((1г,4г)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамидо)циклогексил)морфолин-4-карбоксамид
	127	514.2	12	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-((1г,4г)-4-(2,2,2-трифторацетамидо)циклогексил)никотинамид
	128	478.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-этил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	129	503.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	130	481.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2,2-диметилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

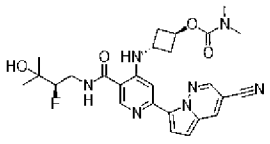
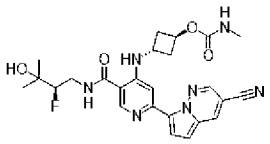
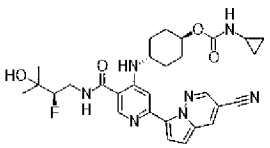
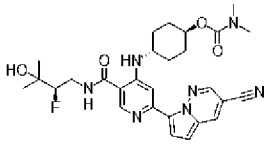
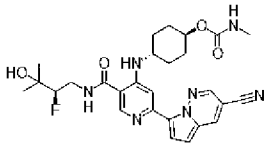
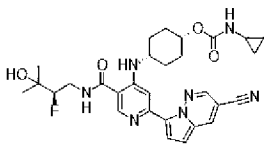
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	131	486.3	12	N-(4-ацетамидобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	132	444.2	12	N-(3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	133	455.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метоксипропил)амино)никотинамид
	134	516.3	22	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-((1r,4r)-4-(3-метилоксетан-3-карбоксамидо)циклогексил)никотинамид
	135	504.3	22	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-гидрокси-2-метилпропанамидо)циклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	136	469.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-фтор-3-метилциклобутил)амино)никотинамид

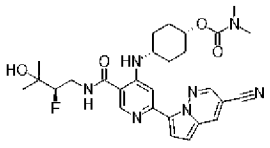
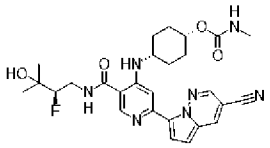
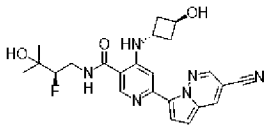
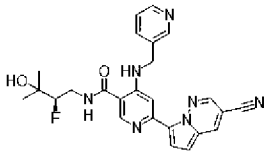
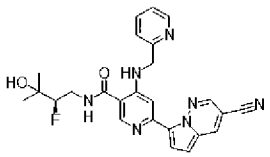
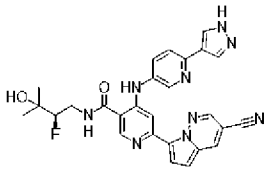
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	137	473.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((2,2-дифторциклопропил)метил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	138	521.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	139	453.2	23	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	140	484.2	24	(R)-4-((4-цианофенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	141	484.2	24	(R)-4-((3-цианофенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	142	481.1	21	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)никотинамид

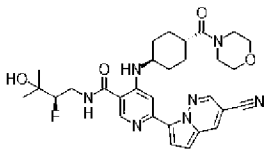
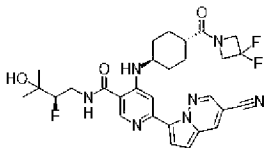
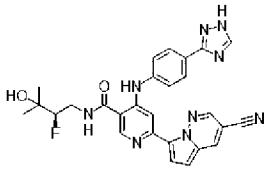
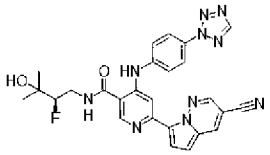
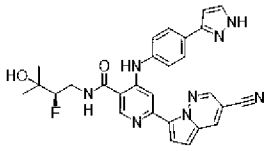
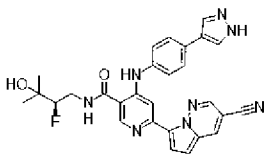
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	143	484.3	24	(R)-4-((2-цианофенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	144	536.2	21	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-морфолино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)никотинамид
	145	461.1	21	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиримидин-5-иламино)никотинамид
	146	481.1	21	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)никотинамид
	147	465.2	2	4-(((1R,5S,6r)-3-косабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	148	465.3	2	4-(((1R,5S,6s)-3-косабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

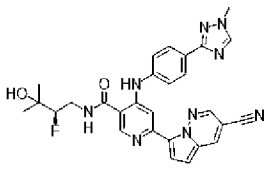
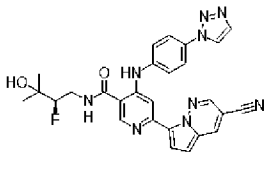
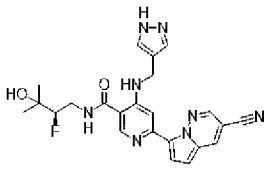
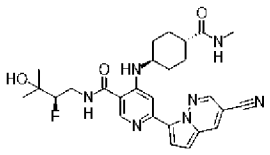
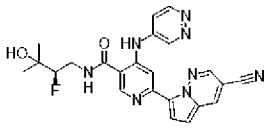
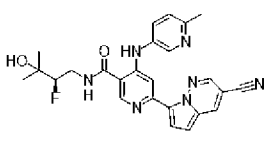
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	149	431.4	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	150	485.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)никотинамид
	151	485.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)никотинамид
	152	429.3	19	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(6-оксоспиро[3.3]гептан-2-ил)никотинамид
	153	445.3	20	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	154	495.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1s,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)никотинамид

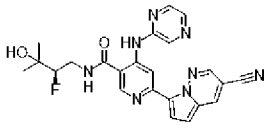
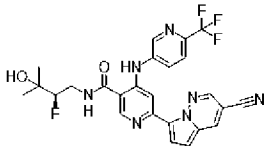
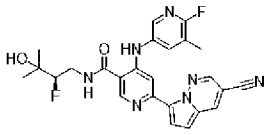
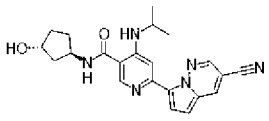
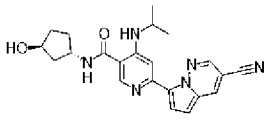
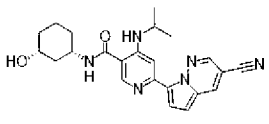
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	155	494.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)амино)никотинамид
	156	560.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(фуран-3-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)никотинамид
	157	428.2	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-((6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)никотинамид
	158	619.1	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(3-метокси-3-метилазетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	159	604.7	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	160	536.1	56	(1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил циклопропилкарбамат

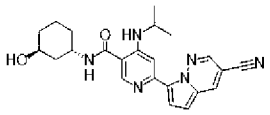
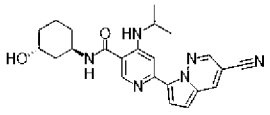
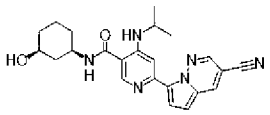
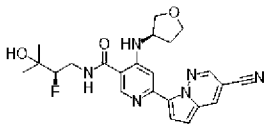
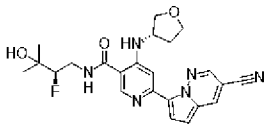
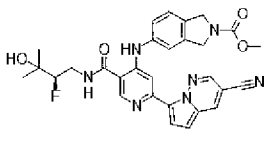
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	161	524.1	56	(1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутилдиметилкарбамат
	162	510.2	56	(1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутилметилкарбамат
	163	564.1	56	(1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил циклопропилкарбамат
	164	552.2	56	(1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексилдиметилкарбамат
	165	538.1	56	(1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексилметилкарбамат
	166	564.3	56	(1S,4s)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил циклопропилкарбамат

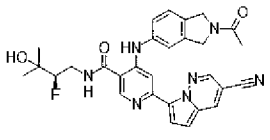
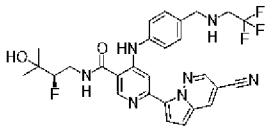
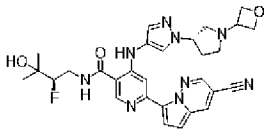
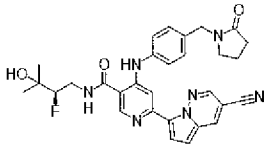
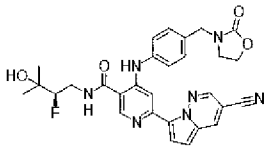
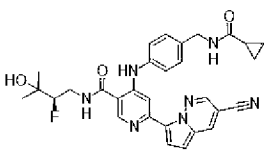
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	167	552.2	56	(1S,4s)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексилдиметилкарбамат
	168	538.2	56	(1S,4s)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексилметилкарбамат
	169	453.1	27	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)амино)никотинамид
	170	474.6	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((пиридин-3-илметил)амино)никотинамид
	171	474.5	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((пиридин-2-илметил)амино)никотинамид
	172	526.4	2	(R)-4-((6-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

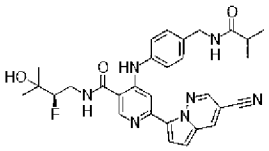
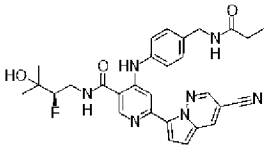
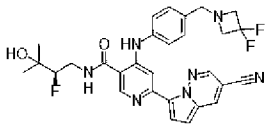
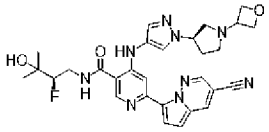
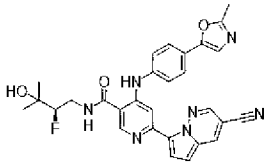
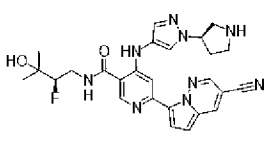
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	173	578.3	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(морфолин-4-карбонил)циклогексил)амино)никотинамид
	174	419.4	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	175	526.2	2	(R)-4-((4-(1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	176	527	27	(R)-4-((4-(2H-тетразол-2-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	177	525.4	2	(R)-4-((4-(1H-пиразол-3-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	178	525.3	2	(R)-4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

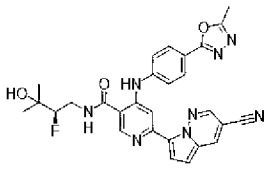
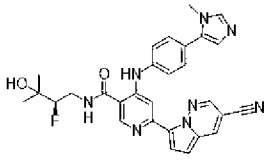
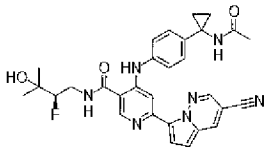
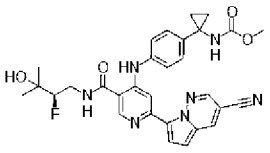
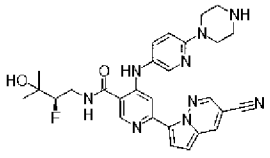
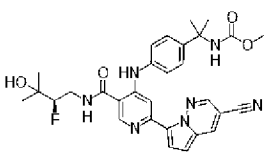
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	179	540.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)никотинамид
	180	526.1	27	(R)-4-((4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	181	462.9	27	(R)-4-(((1H-пиразол-4-ил)метил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	182	522.2	27	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)никотинамид
	183	461.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиридазин-4-иламино)никотинамид
	184	474.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)амино)никотинамид

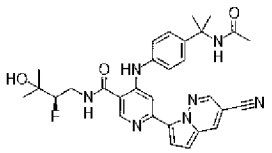
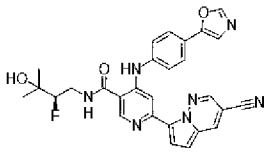
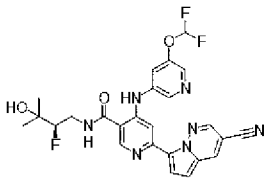
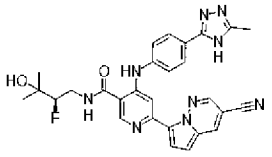
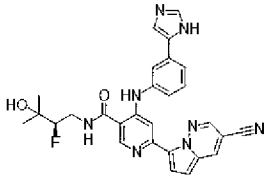
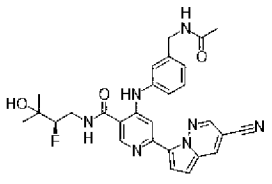
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	185	461.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиразин-2-иламино)никотинамид
	186	528.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	187	492.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)амино)никотинамид
	188	405.3	43	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклопентил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	189	405.3	43	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	190	419.4	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид

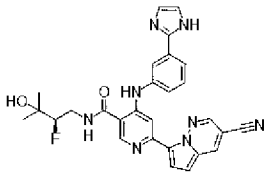
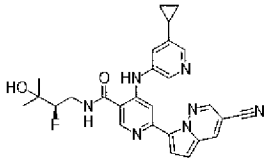
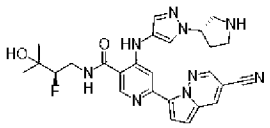
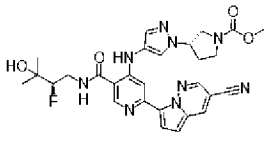
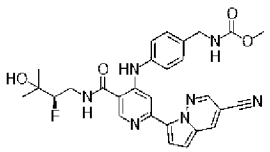
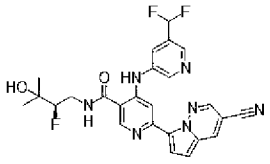
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	191	419.5	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	192	419.5	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	193	419.4	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	194	453.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)никотинамид
	195	453.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)амино)никотинамид
	196	558.3	16	(R)-метил 5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)изоиндолин-2-карбоксилат

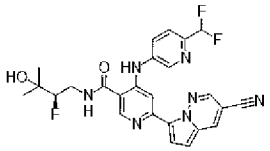
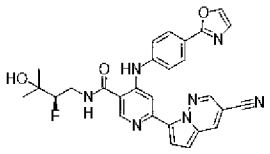
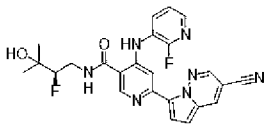
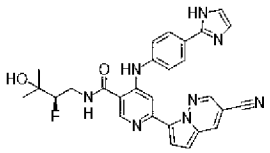
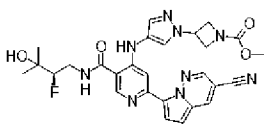
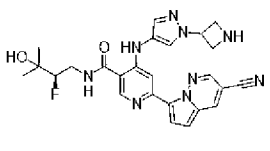
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	197	542.2	16	(R)-4-((2-ацетилизоиндолин-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	198	570.3	14	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)фенил)амино)никотинамид
	199	574.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((S)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	200	556.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)фенил)амино)никотинамид
	201	558.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)фенил)амино)никотинамид
	202	556.3	16	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(циклопропанкарбоксамидометил)фенил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

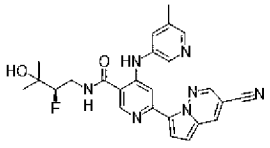
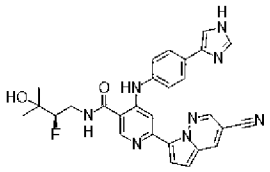
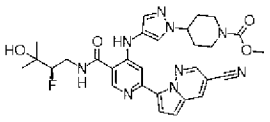
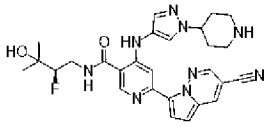
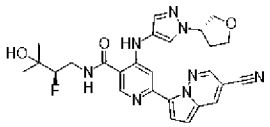
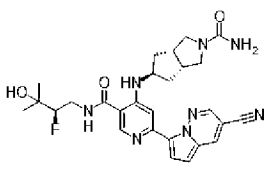
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	203	558.3	16	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(изобутирамидометил)фенил)амино)никотинамид
	204	544.3	16	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(пропионамидометил)фенил)амино)никотинамид
	205	564.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)фенил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	206	574.3	26	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((R)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	207	540.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-метилоксазол-5-ил)фенил)амино)никотинамид
	208	518.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((R)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид

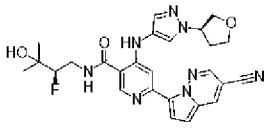
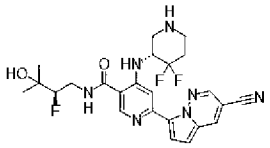
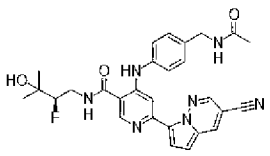
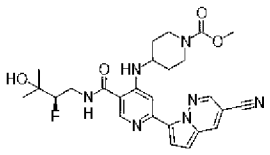
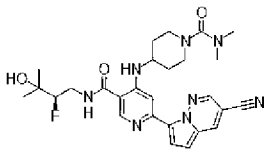
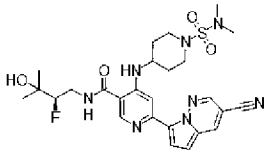
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	209	541.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)никотинамид
	210	539.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенил)амино)никотинамид
	211	556.2	2	(R)-4-((4-(1-ацетамидоциклопропил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	212	572.3	2	(R)-метил(1-(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)фенил)циклопропил)карбамат
	213	544.3	14	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	214	574.3	2	(R)-метил(2-(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)фенил)пропан-2-ил)карбамат

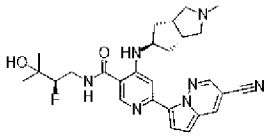
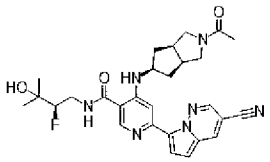
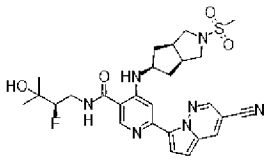
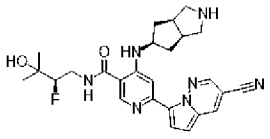
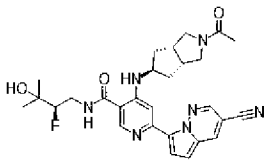
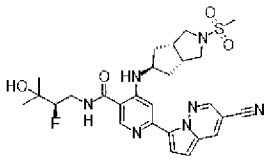
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	215	558.2	2	(R)-4-((4-(2-ацетамидопропан-2-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	216	526.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(оксазол-5-ил)фенил)амино)никотинамид
	217	526.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	218	540.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)амино)никотинамид
	219	525.2	2	(R)-4-((3-(1H-имидазол-5-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	220	525.1	2	(R)-4-((3-(ацетамидометил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

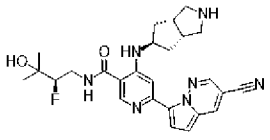
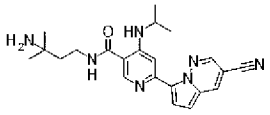
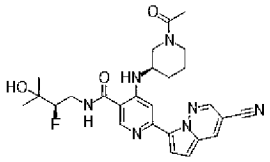
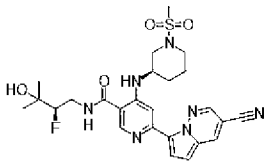
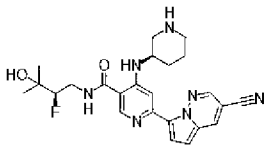
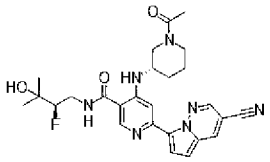
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	221	525.1	2	(R)-4-((3-(1H-имидазол-2-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	222	500.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5-циклопропилпиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	223	518.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((S)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	224	576.3	16	(S)-метил 3-(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат
	225	546.2	2	(R)-метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бензил)карбамат
	226	510.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5-(дифторметил)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

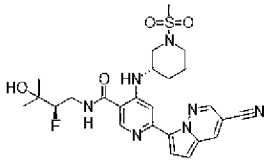
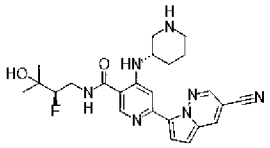
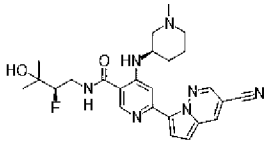
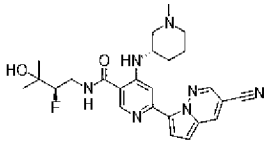
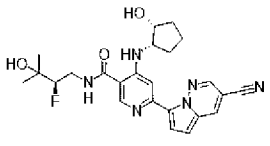
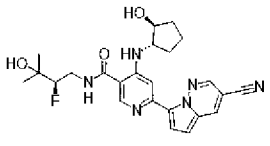
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	227	510.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6-(дифторметил)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	228	526.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(оксазол-2-ил)фенил)амино)никотинамид
	229	478.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-фторпиридин-3-ил)амино)никотинамид
	230	525.2	2	(R)-4-((4-(1H-имидазол-2-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	231	562.2	16	(R)-метил 3-(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат
	232	504.3	14	(R)-4-((1-(азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

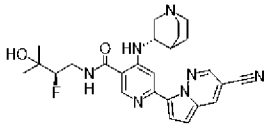
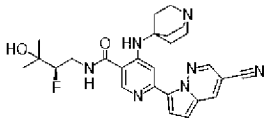
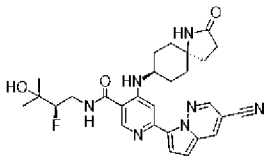
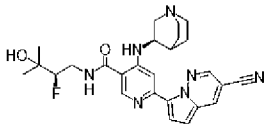
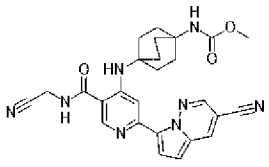
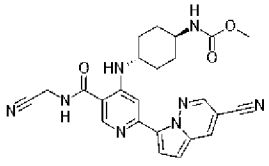
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	233	474.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)никотинамид
	234	525.2	2	(R)-4-((4-(1H-имидазол-4-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	235	590.2	16	(R)-метил 4-(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат
	236	532.2	14	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	237	519.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	238	535.1	14	(3aR,5s,6aS)-5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксамид

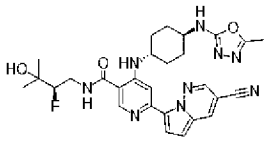
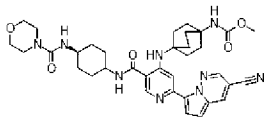
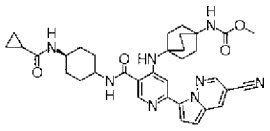
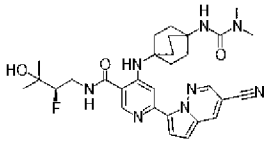
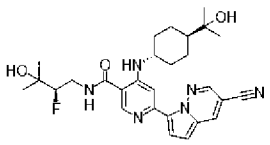
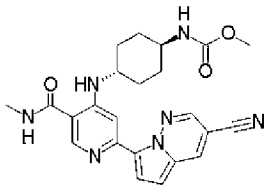
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	239	519.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	240	502.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((R)-4,4-дифторпиперидин-3-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	241	530.2	2	(R)-4-((4-(ацетамидометил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	242	524.2	16	(R)-метил 4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат
	243	537.3	16	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-(диметилкарбамоил)пиперидин-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	244	573.2	15	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-(N,N-диметилсульфамоил)пиперидин-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

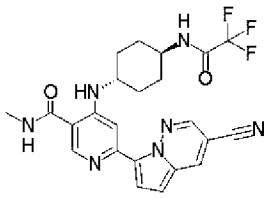
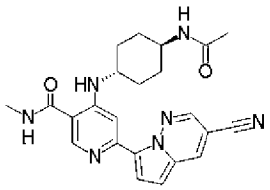
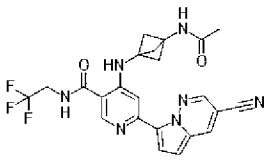
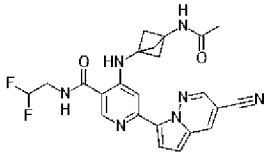
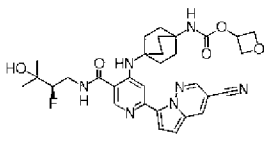
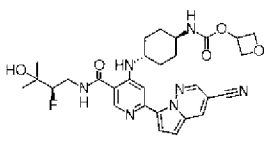
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	245	506.3	25	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-метилоктагидроциклопента[c]пирро л-5-ил)амино)никотинамид
	246	534.2	16	4-(((3aR,5r,6aS)-2-ацетилоктагидроциклопента[c]пирро л-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	247	570.2	15	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3aR,5r,6aS)-2-(метилсульфонил)октагидроциклопе нта[c]пиррол-5-ил)амино)никотинамид
	248	492.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3aR,5r,6aS)-октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)амино)никотинамид
	249	534.2	16	4-(((3aR,5s,6aS)-2-ацетилоктагидроциклопента[c]пирро л-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	250	570.2	15	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3aR,5s,6aS)-2-(метилсульфонил)октагидроциклопе нта[c]пиррол-5-ил)амино)никотинамид

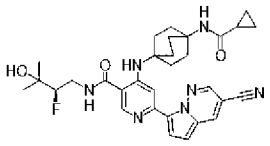
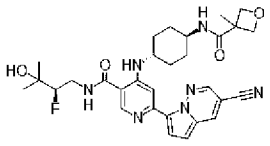
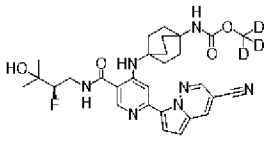
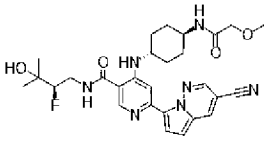
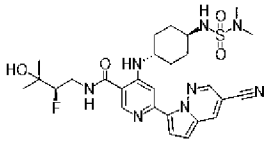
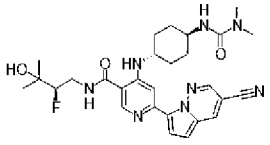
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	251	492.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3aR,5s,6aS)-октагидроциклопента[c]пиррол-5-ил)амино)никотинамид
	252	406.2	12	N-(3-амино-3-метилбутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	253	508.2	16	4-(((R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	254	544.2	15	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((R)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)никотинамид
	255	466.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((R)-пиперидин-3-ил)амино)никотинамид
	256	508.3	16	4-(((S)-1-ацетилпиперидин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

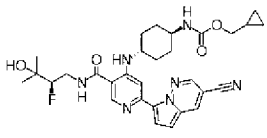
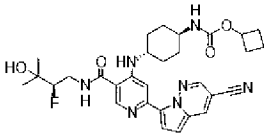
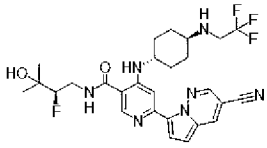
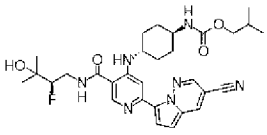
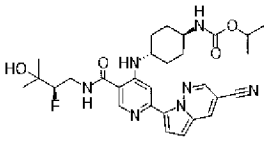
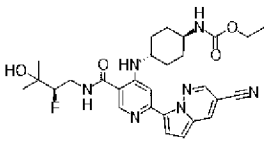
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	257	544.1	15	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)амино)никотинамид
	258	466.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-пиперидин-3-ил)амино)никотинамид
	259	480.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((R)-1-метилпиперидин-3-ил)амино)никотинамид
	260	480.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-1-метилпиперидин-3-ил)амино)никотинамид
	261	467.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)никотинамид
	262	467.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)никотинамид

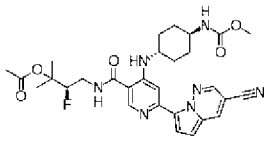
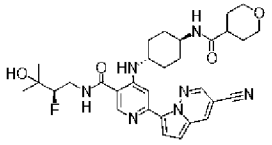
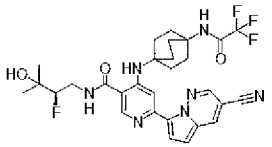
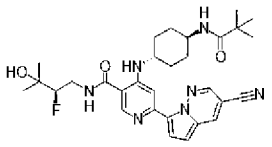
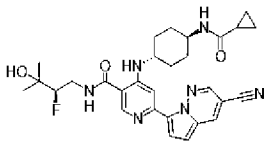
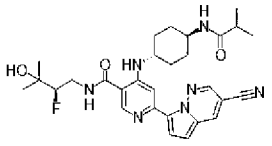
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	263	492.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-хинуклидин-3-ил)амино)никотинамид
	264	492.1	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(хинуклидин-4-иламино)никотинамид
	265	534.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((5S,8s)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)амино)никотинамид
	266	492.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((R)-хинуклидин-3-ил)амино)никотинамид
	267	499.3	40	метил(4-((5-((цианометил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат
	268	473.3	40	метил((1r,4r)-4-((5-((цианометил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат

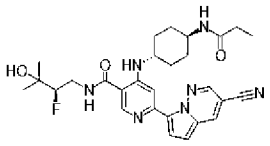
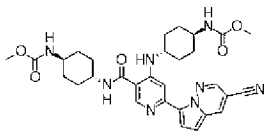
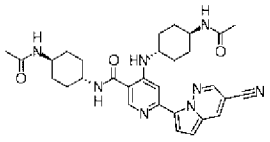
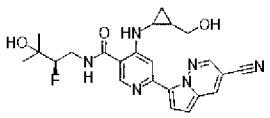
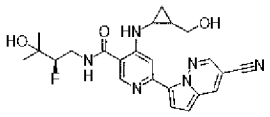
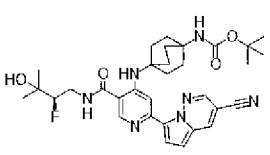
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	269	562.3	39	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)циклогексил)амино)никотинамид
	270	670.3	13	метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((4-(морфолин-4-карбоксамидо)циклогексил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат
	271	625.4	13	метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат
	272	577.3	31	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(3,3-диметилуреидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	273	523.5	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)амино)никотинамид
	274	448.3	2	метил((1r,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат

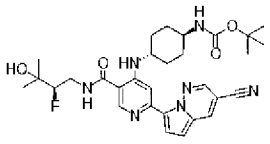
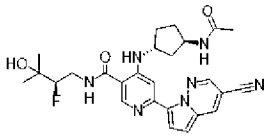
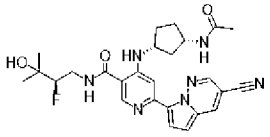
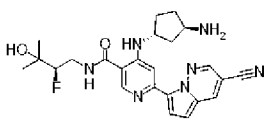
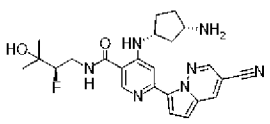
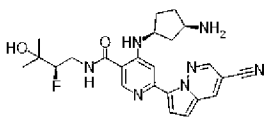
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	275	486.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-(((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторацетамидо)циклогексил)амино)никотинамид
	276	432.3	2	4-(((1r,4r)-4-ацетамидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метилникотинамид
	277	484.3	2	4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)никотинамид
	278	466.3	2	4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2,2-дифторэтил)никотинамид
	279	606.3	29	(R)-оксетан-3-ил (4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат
	280	580.3	29	оксетан-3-ил ((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат

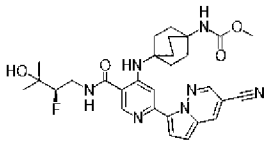
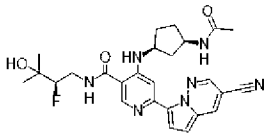
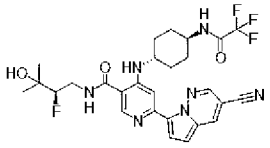
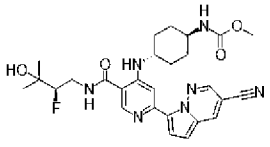
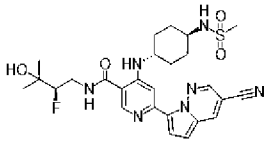
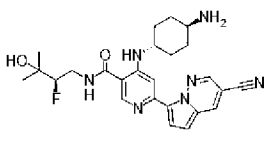
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	281	574.4	29	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(циклопропанкарбоксамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	282	578.3	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(3-метилоксетан-3-карбоксамидо)циклогексил)амино)никотинамид
	283	567.5	2	метил-d3 (R)-(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат
	284	552.3	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(2-метоксиацетамидо)циклогексил)амино)никотинамид
	285	587.3	32	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-((N,N-диметилсульфамоил)амино)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	286	551.3	31	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-диметилуреидо)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

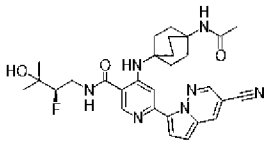
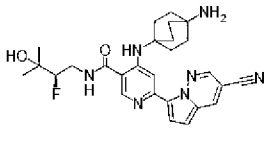
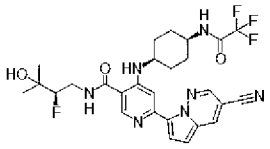
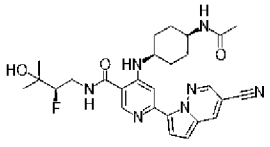
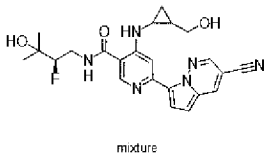
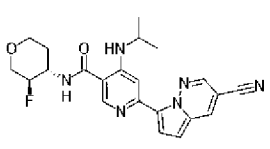
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	287	578.4	29	циклопропилметил((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат
	288	578.4	29	циклобутил-((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат
	289	562.2	34	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)амино)никотинамид
	290	580.3	29	изобутил-((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат
	291	566.3	29	изопропил ((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат
	292	552.3	29	этил ((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат

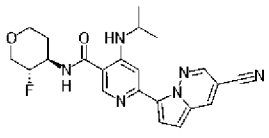
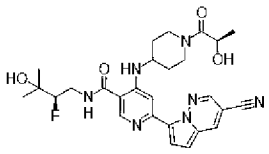
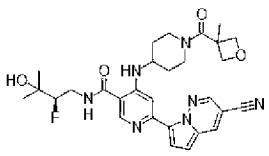
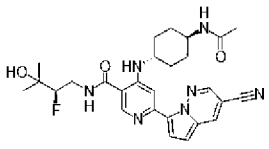
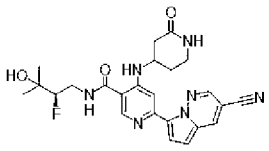
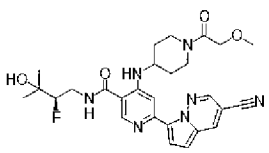
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	293	580.3	35	(R)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-((метоксикарбонил)амино)циклогексил)амино)никотинамидо)-3-фтор-2-метилбутен-2-илацетат
	294	592.3	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)циклогексил)амино)никотинамид
	295	602.3	29	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2,2,2-трифторацетамидо)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	296	564.3	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-пиваламидоциклогексил)амино)никотинамид
	297	548.2	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	298	550.3	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-изобутирамидоциклогексил)амино)никотинамид

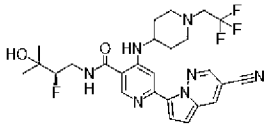
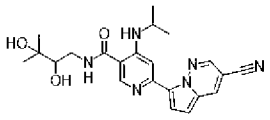
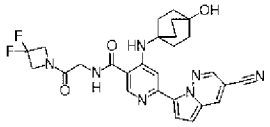
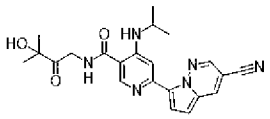
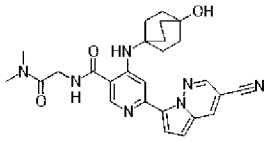
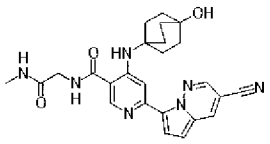
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	299	536.3	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-пропионамидоциклогексил)амино)никотинамид
	300	589.3	36	метил((1R,4r)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-((метоксикарбонил)амино)циклогексил)амино)никотинамидо)циклогексил)карбамат
	301	557.2	36	N-((1r,4R)-4-ацетамидоциклогексил)-4-(((1r,4R)-4-ацетамидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамид
 diastereomer2	302	453.3	37	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(гидроксиметил)циклопропил)амино)никотинамид
 diastereomer1	303	453.3	37	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(гидроксиметил)циклопропил)амино)никотинамид
	304	606.3	2	(R)-трет-бутил-(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат

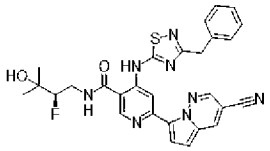
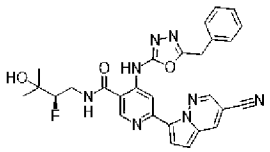
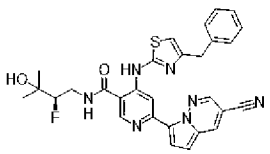
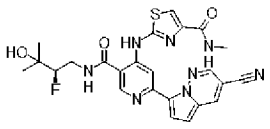
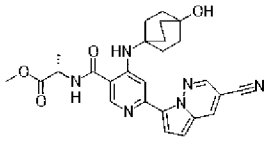
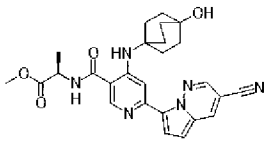
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	305	580.2	2	трет-бутил-((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат
	306	508.2	29	4-(((1R,3R)-3-ацетамидоциклопентил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	307	508.2	29	4-(((1R,3S)-3-ацетамидоциклопентил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	308	466.2	28	4-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	309	466.2	28	4-(((1R,3S)-3-аминоциклопентил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	310	466.2	28	4-(((1S,3R)-3-аминоциклопентил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

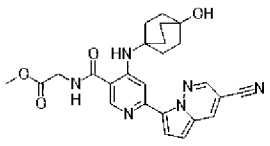
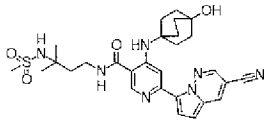
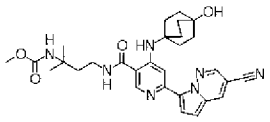
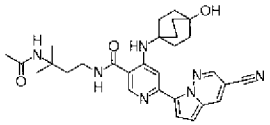
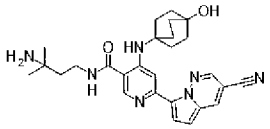
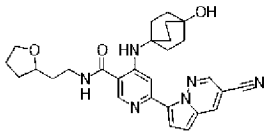
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	311	564.3	29	(R)-метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат
	312	508.2	29	4-(((1S,3R)-3-ацетамидоциклопентил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	313	576.2	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(2,2,2-трифторацетамидо)циклогексил)амино)никотинамид
	314	538.2	29	метил((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)карбамат
	315	558.2	30	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(метилсульфонамидо)циклогексил)амино)никотинамид
	316	480.2	28	4-(((1r,4R)-4-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

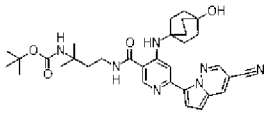
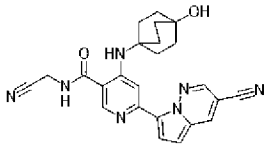
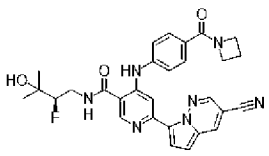
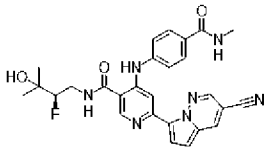
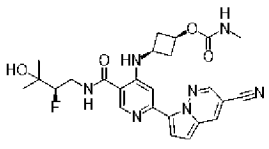
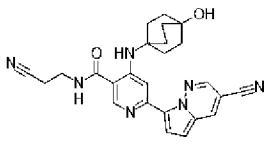
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	317	548.3	29	(R)-4-((4-ацетамидобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	318	506.3	28	(R)-4-((4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	319	576.2	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1s,4S)-4-(2,2,2-трифторацетамидо)циклогексил)амино)никотинамид
	320	522.3	29	4-(((1s,4S)-4-ацетамидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
 mixture	321	453.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(гидроксиметил)циклопропил)амино)никотинамид
	322	423.2	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((3R,4S)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид

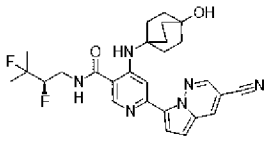
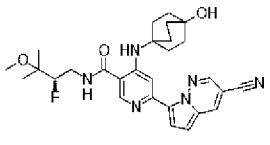
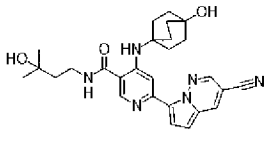
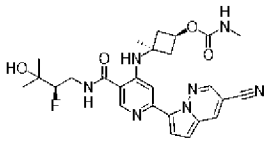
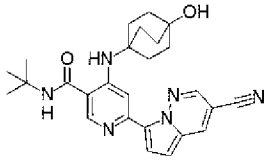
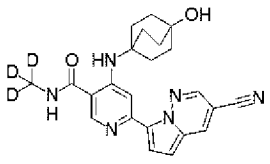
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	323	423.2	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((3S,4R)-3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	324	538.2	38	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((R)-2-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)амино)никотинамид
	325	564.3	38	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)амино)никотинамид
	326	522.3	29	4-(((1r,4R)-4-ацетамидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	327	480.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-оксопиперидин-4-ил)амино)никотинамид
	328	538.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)амино)никотинамид

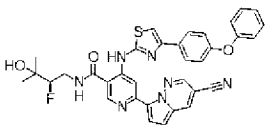
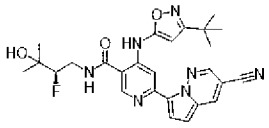
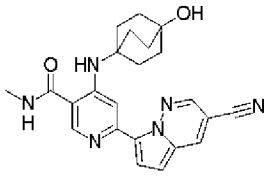
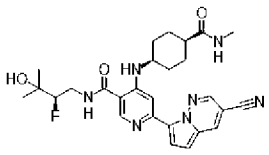
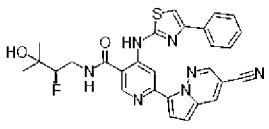
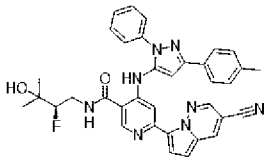
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	329	548.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)никотинамид
	330	423.4	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2,3-дигидрокси-3-метилбутил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	331	536.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	332	421.3	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(3-гидрокси-3-метил-2-оксобутил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	333	488.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	334	474.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)никотинамид

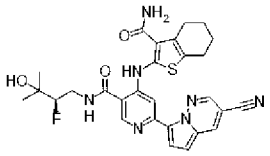
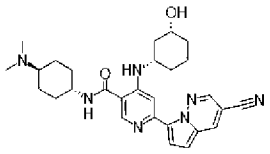
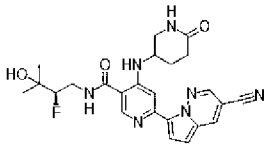
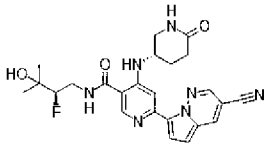
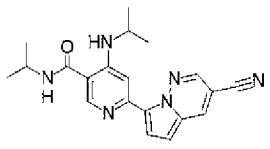
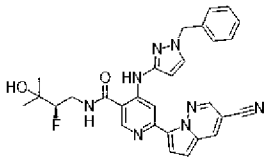
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	335	557.3	47	(R)-4-((3-бензил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	336	541.2	47	(R)-4-((5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	337	556.2	47	(R)-4-((4-бензилтиазол-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	338	523.1	48	(R)-2-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-N-метилтиазол-4-карбоксамид
	339	489.4	1	метил(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотиноил)-L-аланинат
	340	489.3	1	метил(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотиноил)-D-аланинат

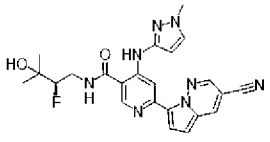
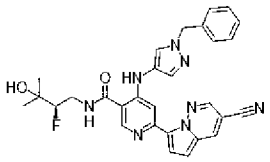
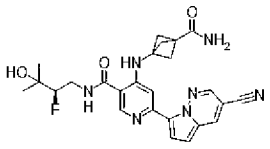
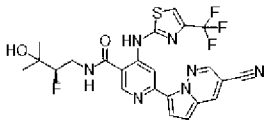
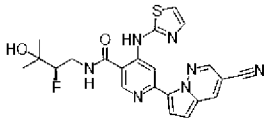
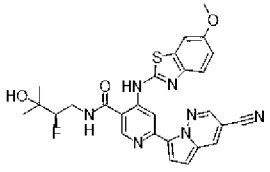
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	341	475.3	1	метил(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотиноил)глицинат
	342	566.3	15	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(3-метил-3-(метилсульфонамидо)бутил)никотинамид
	343	546.4	46	метил(4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2-метилбутен-2-ил)карбамат
	344	530.4	13	N-(3-ацетамидо-3-метилбутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	345	488.6	45	N-(3-амино-3-метилбутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	346	501.5	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)этил)никотинамид

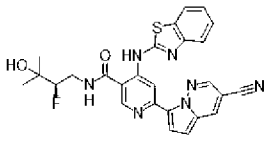
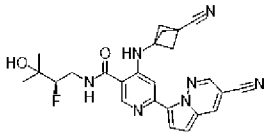
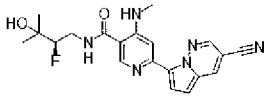
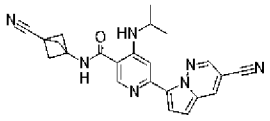
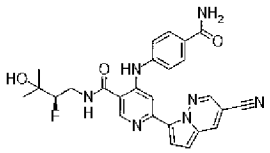
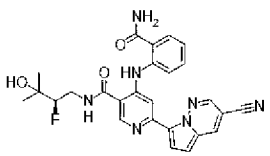
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	347	588.4	1	трет-бутил-(4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2-метилбутен-2-ил)карбамат
	348	442.2	1	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	349	542.3	51	(R)-4-((4-(азетидин-1-карбонил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	350	477.5	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метилкарбамоил)фенил)амино)никотинамид
	351	510.3	44	(1S,3s)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутилметилкарбамат
	352	456.3	1	N-(2-цианоэтил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

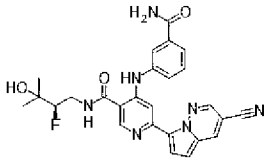
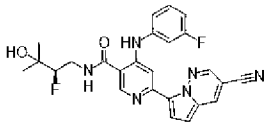
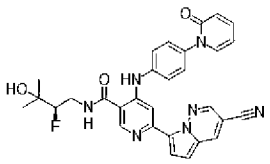
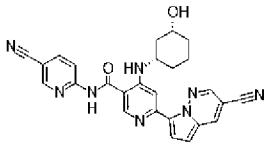
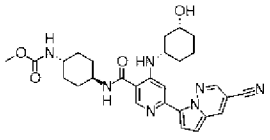
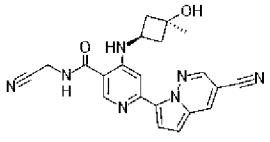
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	353	509.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2,3-дифтор-3-метилбутил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	354	521.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-метокси-3-метилбутил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	355	489.4	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	356	524.3	56	(1S,3s)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-3-метилциклобутилметилкарбамат
	357	459.5	2	N-(трет-бутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	358	420.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(метил-d3)никотинамид

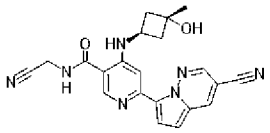
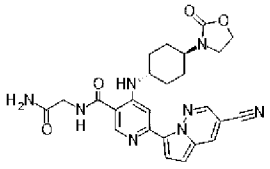
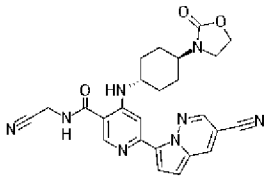
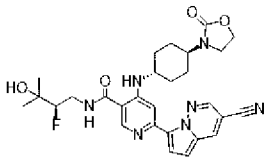
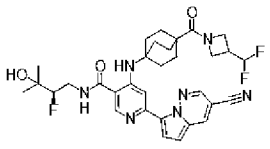
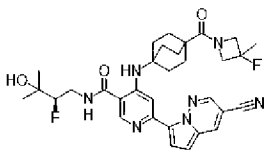
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	359	634.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(4-феноксифенил)тиазол-2-ил)амино)никотинамид
	360	399.4	27	(R)-4-((3-(трет-бутил)изоксазол-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	361	417.3	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-метилникотинамид
	362	522.3	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1s,4S)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)никотинамид
	363	542.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-фенилтиазол-2-ил)амино)никотинамид
	364	615.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-фенил-3-(р-толил)-1Н-пиразол-5-ил)амино)никотинамид

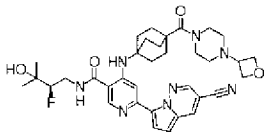
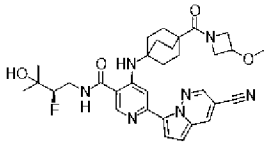
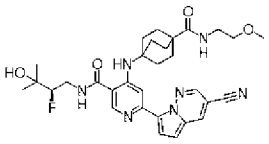
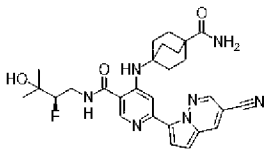
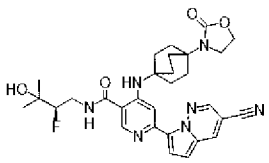
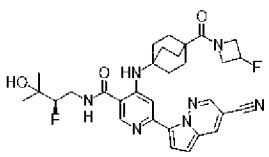
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	365	562.1	27	(R)-4-((3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	366	502.3	43	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4S)-4-(диметиламино)циклогексил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	367	373.1	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-оксопиперидин-3-ил)амино)никотинамид
	368	373.1	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((S)-6-оксопиперидин-3-ил)амино)никотинамид
	369	363.3	43	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-изопропил-4-(изопропиламино)никотинамид
	370	539.2	2	(R)-4-((1-бензил-1H-пиразол-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

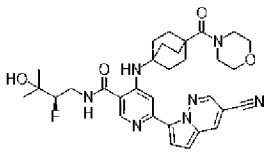
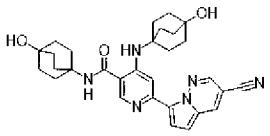
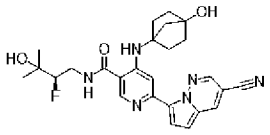
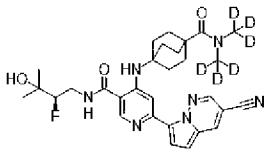
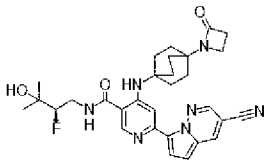
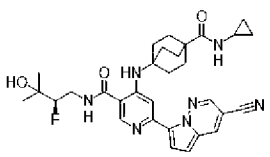
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	371	463.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)никотинамид
	372	539.4	2	(R)-4-((1-бензил-1H-пиразол-4-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	373	492.1	42	(R)-4-((3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	374	534.1	41	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(трифторметил)тиазол-2-ил)амино)никотинамид
	375	466.1	41	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(тиазол-2-иламино)никотинамид
	376	546.1	41	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)амино)никотинамид

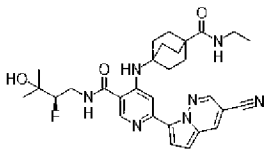
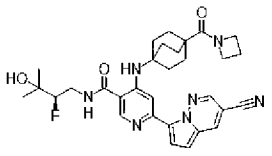
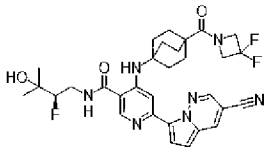
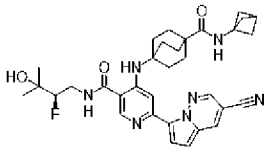
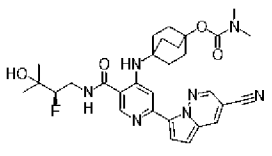
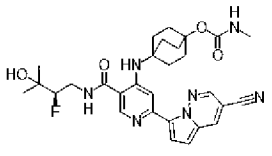
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	377	516.1	41	(R)-4-(бензо[d]тиазол-2-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	378	474.3	2	(R)-4-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	379	397.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(метиламино)никотинамид
	380	412.3	1	N-(3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	381	502.3	65	(R)-4-((4-карбамоилфенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	382	502.2	65	(R)-4-((2-карбамоилфенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

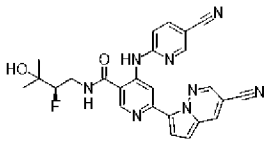
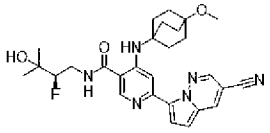
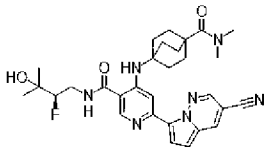
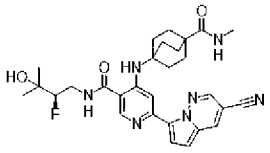
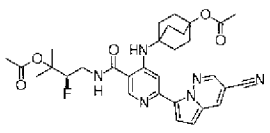
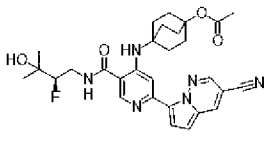
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	383	502.2	65	(R)-4-((3-карбамоилфенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	384	477.2	24	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-фторфенил)амино)никотинамид
	385	552.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)фенил)амино)никотинамид
	386	479.3	55	N-(5-цианопиридин-2-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	387	532.4	1	метил((1S,4r)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамидо)циклогексил)карбамат
	388	402.3	2	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)никотинамид

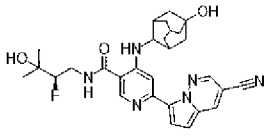
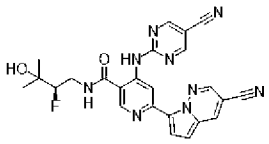
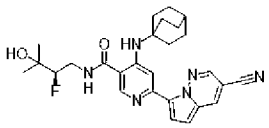
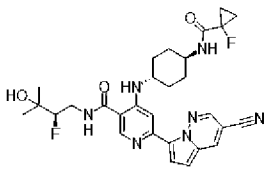
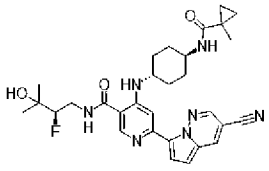
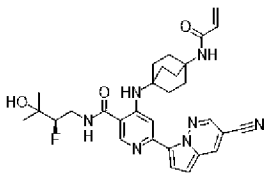
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	389	402.4	2	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3r)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)никотинамид
	390	503.3	50	N-(2-амино-2-оксоэтил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-оксооксазолидин-3-ил)циклогексил)амино)никотинамид
	391	485.3	50	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4r)-4-(2-оксооксазолидин-3-ил)циклогексил)амино)никотинамид
	392	550.4	50	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(2-оксооксазолидин-3-ил)циклогексил)амино)никотинамид
	393	624.3	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(3-(дифторметил)азетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	394	606.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

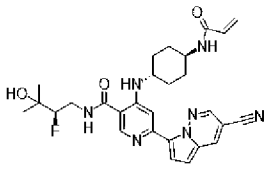
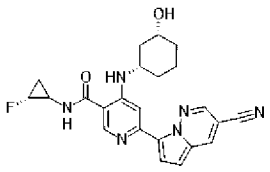
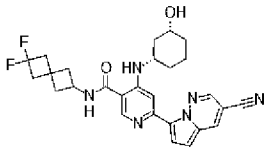
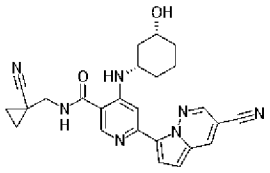
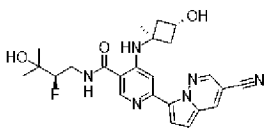
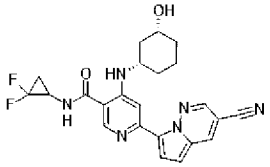
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	395	659.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	396	604.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	397	592.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-((2-метоксиэтил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	398	534.5	51	(R)-4-((4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	399	576.4	50	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	400	592.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(3-фторазетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

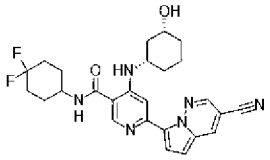
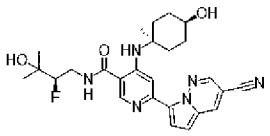
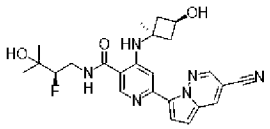
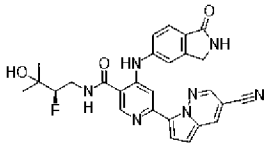
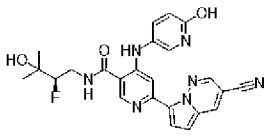
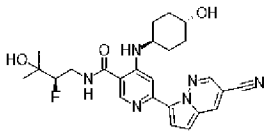
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	401	604.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(морфолин-4-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	402	527.4	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	403	493.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)амино)никотинамид
	404	568.5	51	(R)-4-((4-(бис(метил-d3)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	405	560.5	52	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-оксоазетидин-1-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	406	574.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(циклопропилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

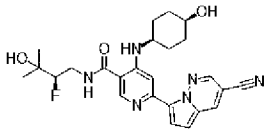
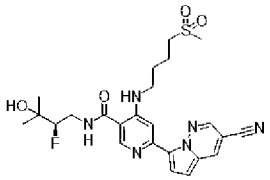
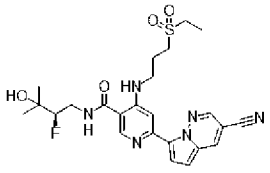
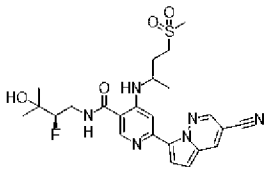
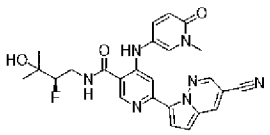
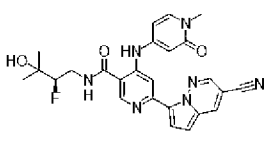
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	407	562.5	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(этилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	408	574.5	51	(R)-4-((4-(азетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	409	610.5	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	410	600.7	51	(R)-4-((4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	411	578.5	56	(R)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илдиметилкарбамат
	412	564.5	56	(R)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илметилкарбамат

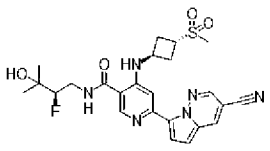
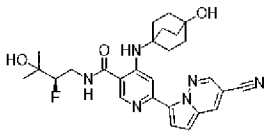
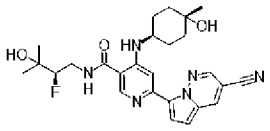
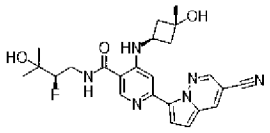
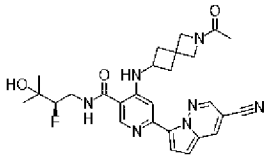
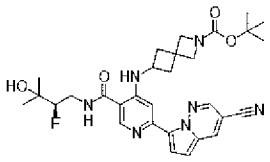
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	413	485.2	27	(R)-4-((5-цианопиридин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	414	521.2	54	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-метоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	415	562.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(диметилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	416	548.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	417	591.4	53	(R)-4-((5-((3-ацетокси-2-фтор-3-метилбутил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илацетат
	418	549.4	53	(R)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-илацетат

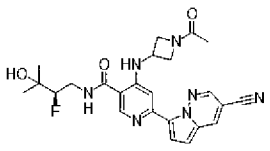
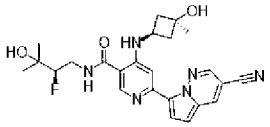
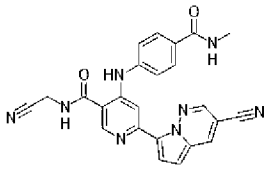
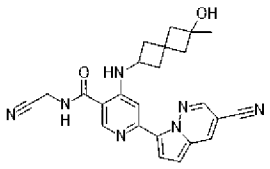
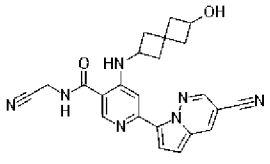
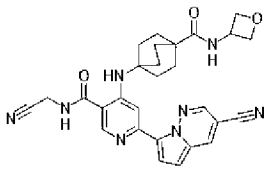
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	419	533.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-гидроксиадамантан-2-ил)амино)никотинамид
	420	486.1	27	(R)-4-((5-цианопиримидин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	421	491.3	2	(R)-4-(бицикло[2.2.2]октан-1-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	422	566.3	16	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)циклогексил)амино)никотинамид
	423	562.3	16	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)циклогексил)амино)никотинамид
	424	560.3	16	(R)-4-((4-акриламидобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

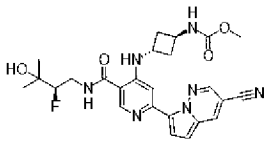
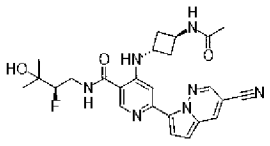
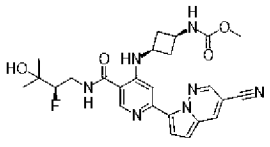
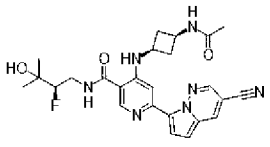
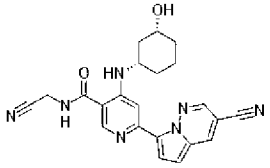
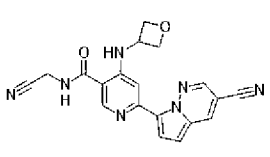
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	425	534.3	16	4-(((1r,4R)-4-акриламидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	426	435.2	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((2R)-2-фторциклопропил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	427	507.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	428	456.3	3	N-((1-цианоциклопропил)метил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	429	467.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)амино)никотинамид
	430	453.2	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2,2-дифторциклопропил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид

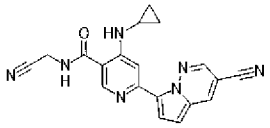
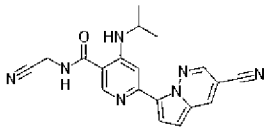
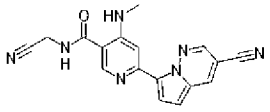
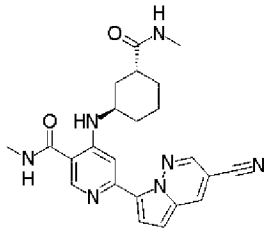
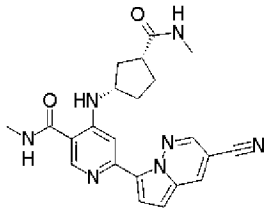
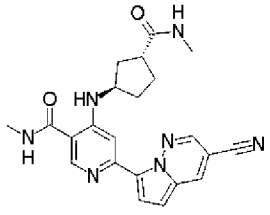
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	431	495.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	432	495.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1s,4S)-4-гидрокси-1-метилциклогексил)амино)никотинамид
	433	467.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1s,3S)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)амино)никотинамид
	434	514.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-оксоизоиндолин-5-ил)амино)никотинамид
	435	476.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-гидроксипиридин-3-ил)амино)никотинамид
	436	481.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-гидроксициклогексил)амино)никотинамид

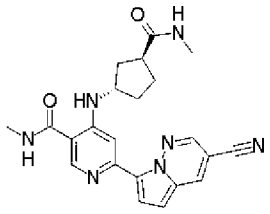
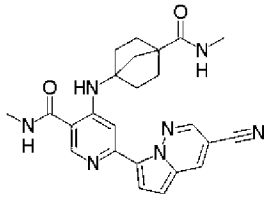
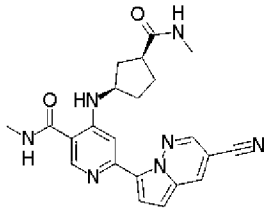
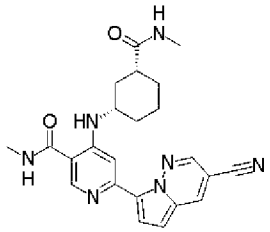
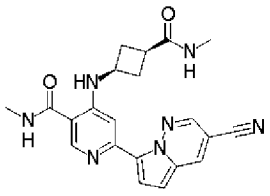
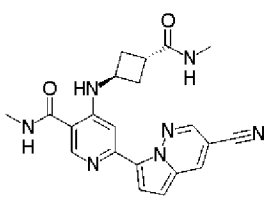
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	437	481.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1s,4S)-4-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	438	517.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метилсульфонил)бутил)амино)никотинамид
	439	517.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3-(этилсульфонил)пропил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	440	517.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метилсульфонил)бутен-2-ил)амино)никотинамид
	441	490.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)никотинамид
	442	490.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)амино)никотинамид

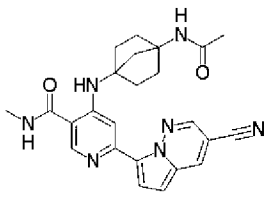
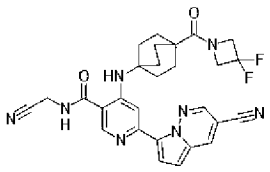
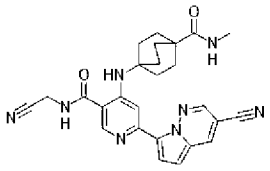
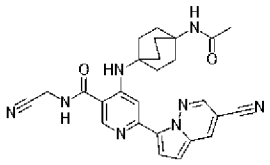
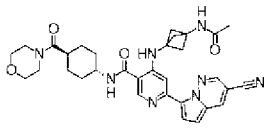
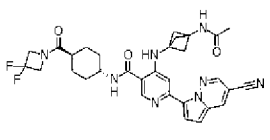
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	443	515.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(метилсульфонил)циклобутил)амино)никотинамид
	444	507.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	445	495.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)никотинамид
	446	467.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)никотинамид
	447	520.3	16	(R)-4-((2-ацетил-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	448	578.5	2	(R)-трет-бутил 6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

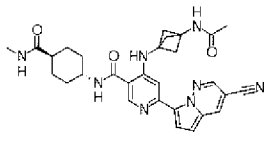
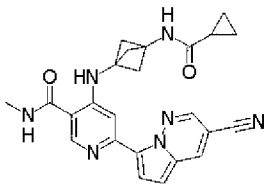
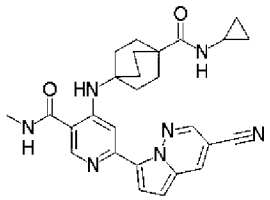
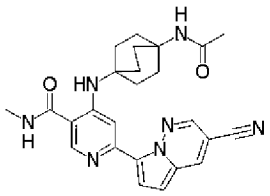
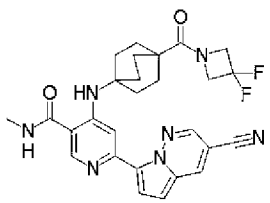
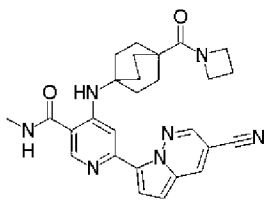
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	449	480.3	16	(R)-4-((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	450	467.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1s,3S)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)амино)никотинамид
	451	451.3	51	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(метилкарбамоил)фенил)амино)никотинамид
	452	442.4	60	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид
	453	428.5	2	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид
	454	525.4	51	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(оксетан-3-илкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

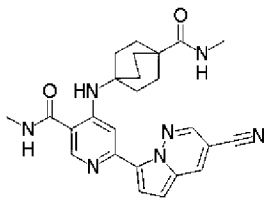
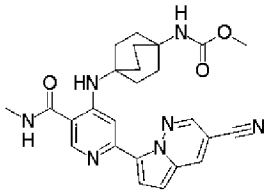
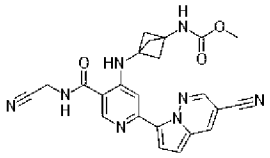
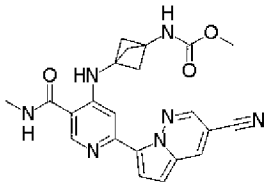
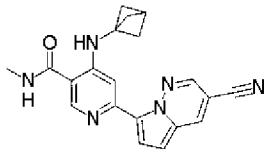
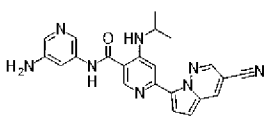
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	455	510.3	16	метил((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)карбамат
	456	494.4	16	4-(((1r,3R)-3-ацетамидоциклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	457	510.4	16	метил((1S,3s)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)карбамат
	458	494.3	16	4-(((1s,3S)-3-ацетамидоциклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	459	416.3	2	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	460	374.2	2	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(оксетан-3-иламино)никотинамид

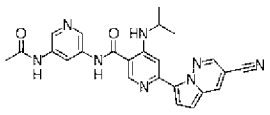
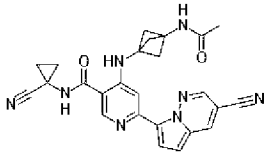
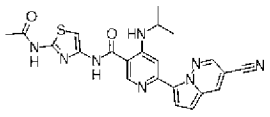
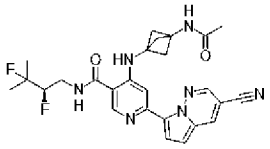
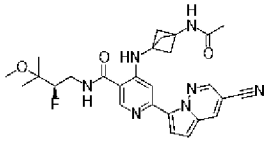
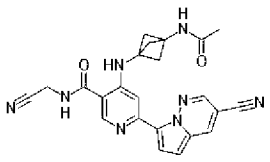
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	461	358.3	2	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(циклопропиламино)никотинамид
	462	360.3	2	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	463	332.2	2	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(метиламино)никотинамид
	464	432.4	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-(((1R,3R)-3-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)никотинамид
	465	418.3	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-(((1S,3R)-3-(метилкарбамоил)циклопентил)амино)никотинамид
	466	418.4	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-(((1R,3R)-3-(метилкарбамоил)циклопентил)амино)никотинамид

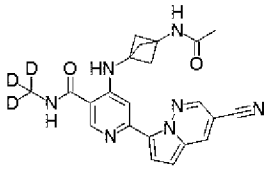
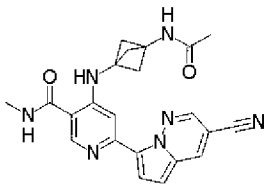
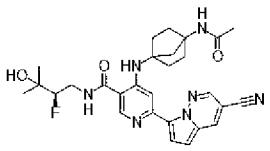
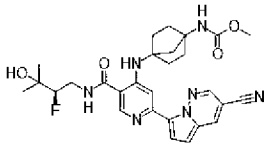
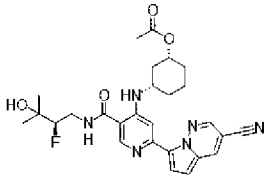
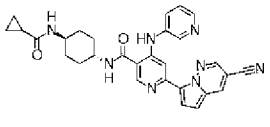
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	467	418.3	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-(((1S,3S)-3-(метилкарбамоил)циклопентил)амино)никотинамид
	468	444.4	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-((4-(метилкарбамоил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)амино)никотинамид
	469	418.3	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-(((1R,3S)-3-(метилкарбамоил)циклопентил)амино)никотинамид
	470	432.4	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-(((1S,3R)-3-(метилкарбамоил)циклогексил)амино)никотинамид
	471	404.3	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-(((1s,3s)-3-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)никотинамид
	472	404.2	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-(((1r,3r)-3-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)никотинамид

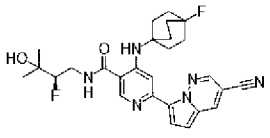
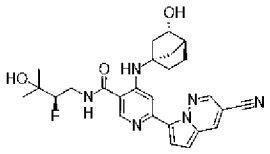
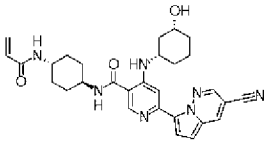
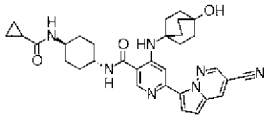
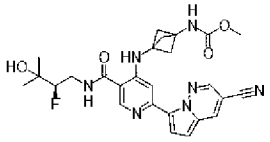
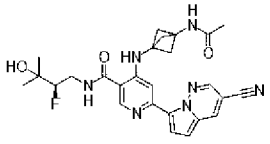
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	473	444.3	16	4-((4-ацетамидобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метилникотинамид
	474	545.4	51	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	475	483.4	51	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(метилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	476	483.5	16	4-((4-ацетамидобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамид
	477	597.4	64	4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(морфолин-4-карбонил)циклогексил)никотинамид
	478	603.3	64	4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)циклогексил)никотинамид

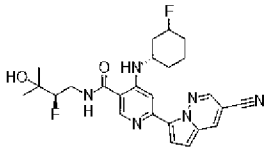
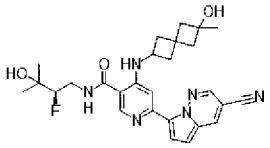
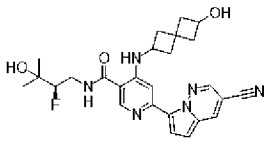
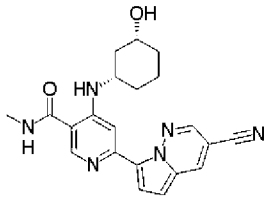
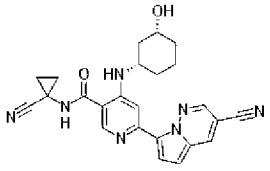
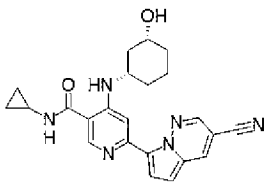
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	479	541.3	64	4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)никотинамид
	480	442.4	16	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3-(циклопропанкарбоксамидо)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-N-метилникотинамид
	481	484.4	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(циклопропилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-метилникотинамид
	482	458.4	16	4-((4-ацетамидобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метилникотинамид
	483	520.4	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-метилникотинамид
	484	484.4	51	4-((4-(азетидин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метилникотинамид

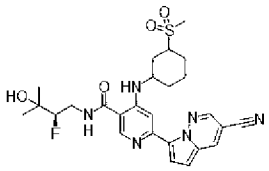
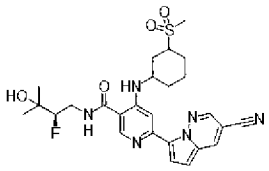
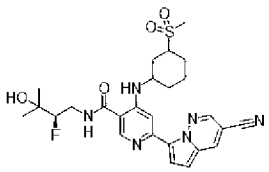
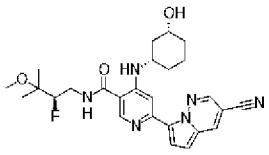
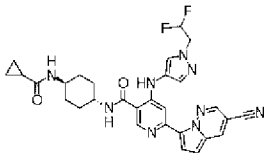
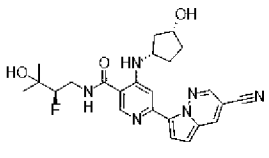
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	485	458.4	51	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метил-4-((4-(метилкарбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	486	474.3	16	метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат
	487	457.2	16	метил(3-((5-((цианометил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат
	488	432.3	16	метил(3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат
	489	359.2	2	4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метилникотинамид
	490	413.3	1	N-(5-аминопиридин-3-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид

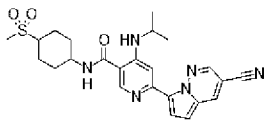
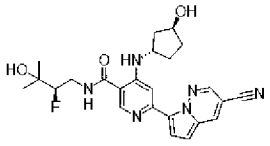
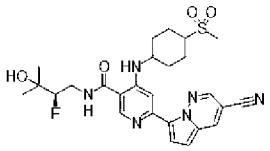
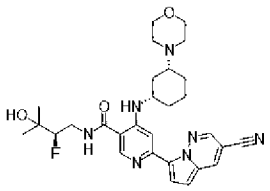
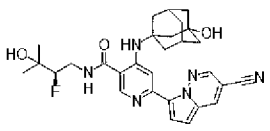
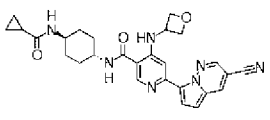
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	491	455.3	63	N-(5-ацетамидопиридин-3-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	492	467.5	1	4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-N-(1-цианоциклопропил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамид
	493	461.3	63	N-(2-ацетамидотиазол-4-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	494	508.3	1	(R)-4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2,3-дифтор-3-метилбутил)никотинамид
	495	520.2	1	(R)-4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-метокси-3-метилбутил)никотинамид
	496	441.2	1	4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамид

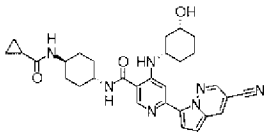
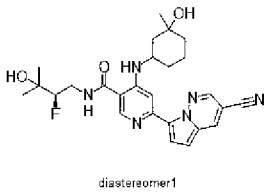
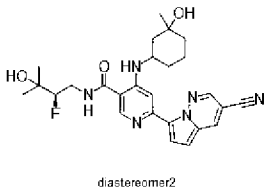
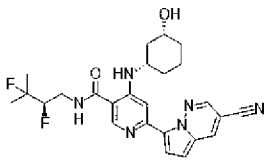
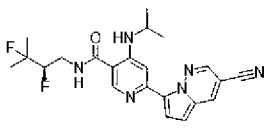
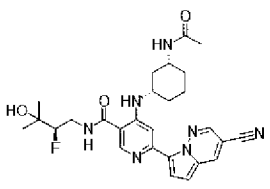
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	497	419.2	1	4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(метил-d3)никотинамид
	498	416.1	1	4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-метилникотинамид
	499	534.2	16	(R)-4-((4-ацетамидобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	500	550.3	16	(R)-метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)карбамат
	501	523.3	62	(1R,3S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексилацетат
	502	521.2	13	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-4-(пиридин-3-иламино)никотинамид

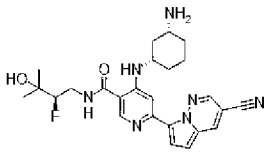
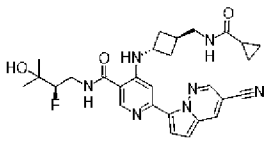
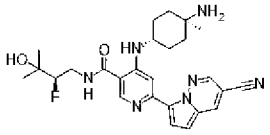
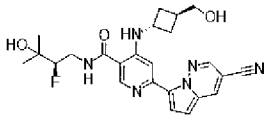
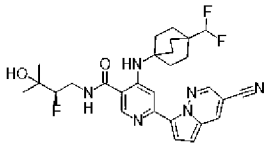
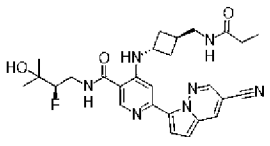
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	503	509.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-фторбицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	504	493.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3S,4S)-3-гидроксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)амино)никотинамид
	505	528.3	61	N-((1r,4S)-4-акриламидоциклогексил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	506	568.3	13	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	507	522.3	16	(R)-метил(3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамат
	508	506.2	16	(R)-4-((3-ацетамидобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

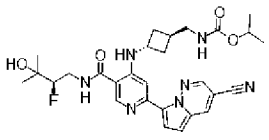
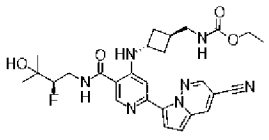
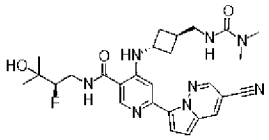
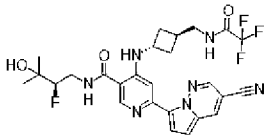
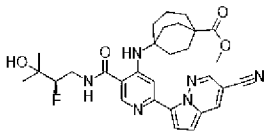
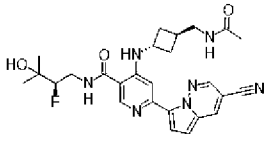
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	509	483.4	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S)-3-фторциклогексил)амино)никотинамид
	510	507.3	60	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-гидрокси-6-метилспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид
	511	493.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)никотинамид
	512	391.2	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)-N-метилникотинамид
	513	442.3	1	N-(1-цианоциклопропил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	514	417.3	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-циклопропил-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид

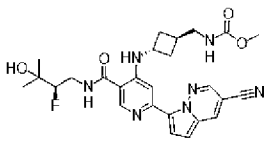
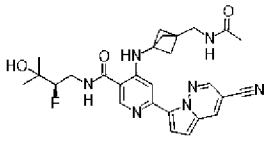
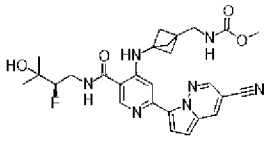
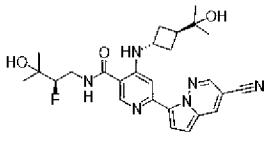
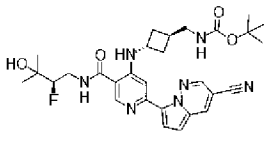
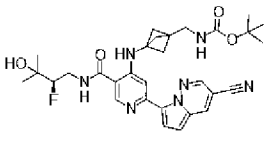
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
 diastereomer1	515	543.3	59	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)циклогексил)амино)никотинамид
 diastereomers2,3	516	543.4	59	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)циклогексил)амино)никотинамид
 diastereomer4	517	543.5	59	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(метилсульфонил)циклогексил)амино)никотинамид
	518	495.4	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-метокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	519	574.3	13	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-4-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	520	467.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)амино)никотинамид

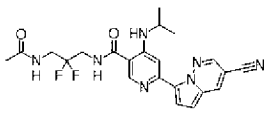
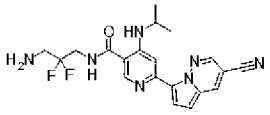
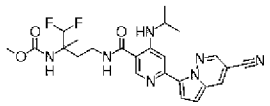
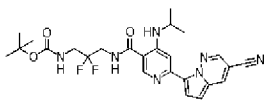
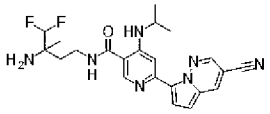
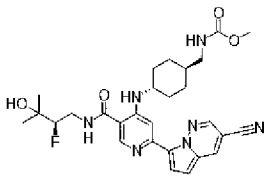
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	521	481.3	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(4-(метилсульфонил)циклогексил)никотинамид
	522	467.2	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)никотинамид
	523	543.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метилсульфонил)циклогексил)амино)никотинамид
	524	550.3	58	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-морфолиноциклогексил)амино)никотинамид
	525	533.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1s,3S)-3-гидроксиадамантан-1-ил)амино)никотинамид
	526	500.2	13	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4r)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-4-(оксетан-3-иламино)никотинамид

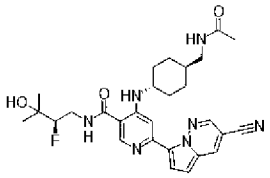
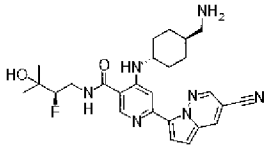
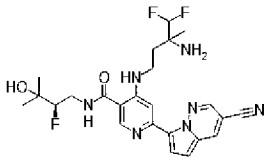
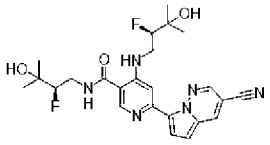
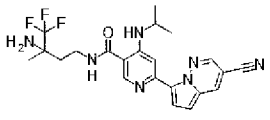
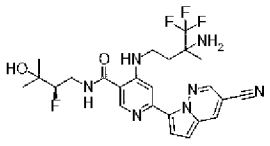
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	527	542.3	13	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1r,4S)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
 diastereomer1	528	495.4	57	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)никотинамид
 diastereomer2	529	495.4	57	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)никотинамид
	530	483.6	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2,3-дифтор-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)амино)никотинамид
	531	427.5	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2,3-дифтор-3-метилбутил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	532	522.3	16	4-(((1S,3R)-3-ацетамидоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

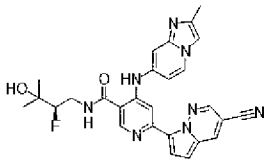
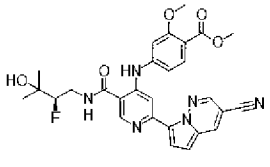
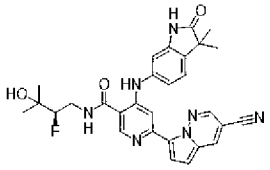
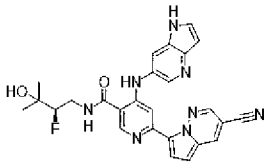
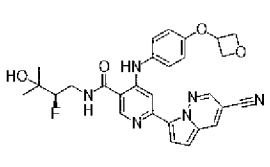
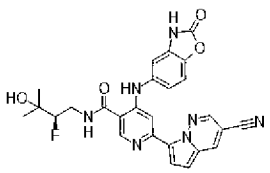
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	533	480.3	14	4-(((1S,3R)-3-аминоциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	534	534.4	28	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-(циклопропанкарбоксамидометил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	535	494.3	66	4-(((1r,4R)-4-амино-4-метилциклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	536	467.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)никотинамид
	537	541.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(дифторметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	538	522.3	28	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(пропионамидометил)циклобутил)амино)никотинамид

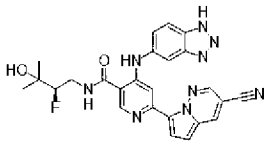
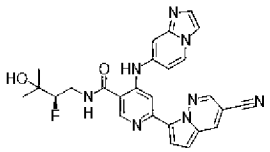
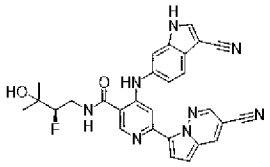
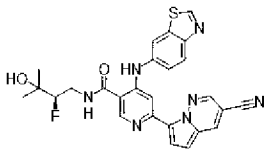
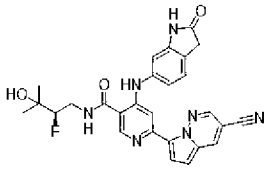
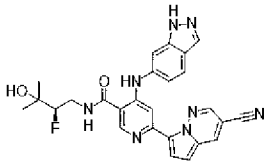
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	539	552.5	35	изопропил (((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	540	538.4	35	этил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	541	537.4	31	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-((3,3-диметилуреидо)метил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	542	562.3	67	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	543	563.4	2	(R)-метил 5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[3.2.2]нонан-1-карбоксилат
	544	508.3	28	4-(((1r,3R)-3-(ацетамидометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

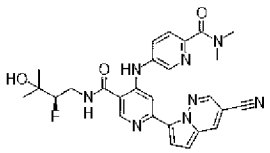
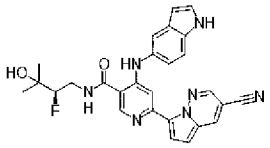
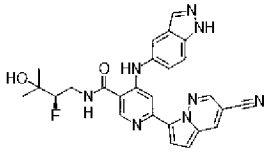
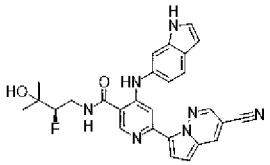
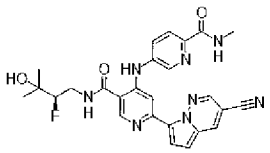
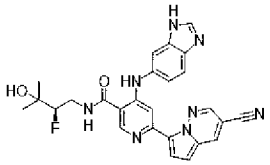
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	545	524.3	68	метил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	546	520.2	28	(R)-4-((3-(ацетамидометил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	547	536.2	68	(R)-метил((3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)карбамат
	548	495.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил)амино)никотинамид
	549	566.2	2	трет-бутил-(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	550	578.3	2	(R)-трет-бутил-((3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)карбамат

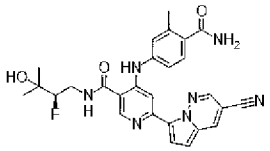
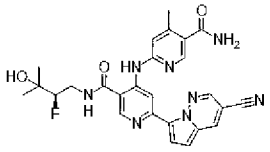
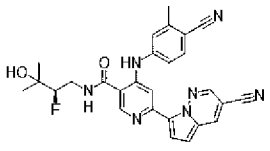
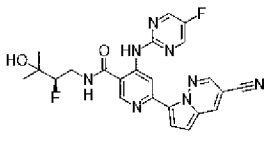
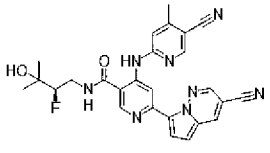
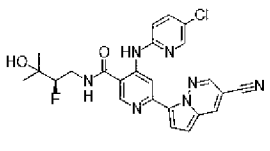
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	551	456.3	69	N-(3-ацетамидо-2,2-дифторпропил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	552	414.3	69	N-(3-амино-2,2-дифторпропил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	553	500.3	68	метил(4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамидо)-1,1-дифтор-2-метилбутен-2-ил)карбамат
	554	514.4	1	трет-бутил-(3-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамидо)-2,2-дифторпропил)карбамат
	555	442.3	1	N-(3-амино-4,4-дифтор-3-метилбутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	556	552.3	68	метил(((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексил)метил)карбамат

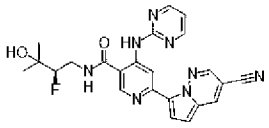
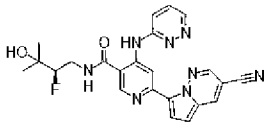
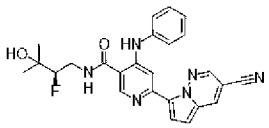
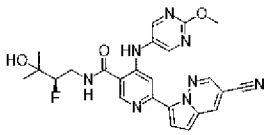
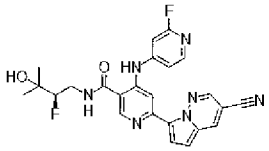
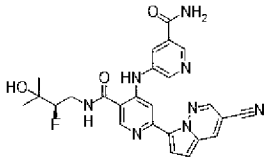
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	557	536.3	28	4-(((1r,4R)-4-(ацетамидометил)циклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	558	494.2	68	4-(((1r,4R)-4-(аминометил)циклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	559	504.2	1	4-((3-амино-4,4-дифтор-3-метилбутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	560	487.6	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)амино)никотинамид
	561	460.4	1	N-(3-амино-4,4,4-трифтор-3-метилбутил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	562	522.4	1	4-((3-амино-4,4,4-трифтор-3-метилбутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

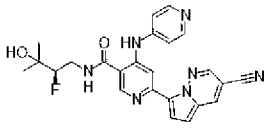
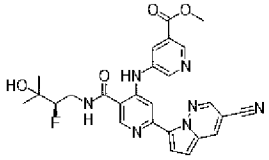
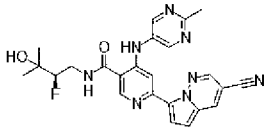
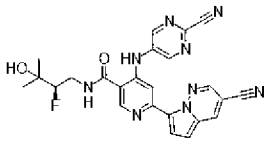
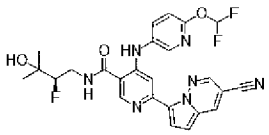
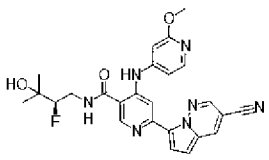
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	563	513.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)амино)никотинамид
	564	548.2	27	(R)-метил 4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-2-метоксибензоат
	565	542.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3,3-диметил-2-оксоиндолин-6-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	566	499.3	2	(R)-4-((1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	567	532.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(оксетан-3-илокси)фенил)амино)никотинамид
	568	517.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-оксо-2,3-дигидробензо[d]оксазол-5-ил)амино)никотинамид

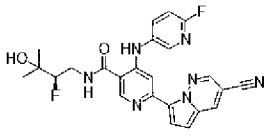
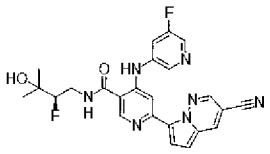
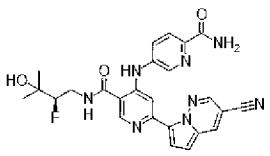
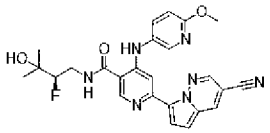
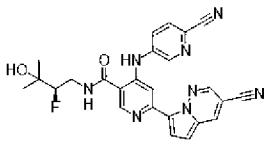
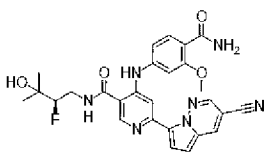
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	569	501.3	2	(R)-4-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	570	500.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-иламино)никотинамид
	571	524.2	2	(R)-4-((3-циано-1H-индол-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	572	516.3	2	(R)-4-(бензо[d]тиазол-6-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	573	515.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-оксоиндолин-6-ил)амино)никотинамид
	574	500.3	2	(R)-4-((1H-индазол-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

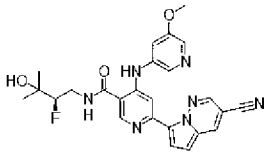
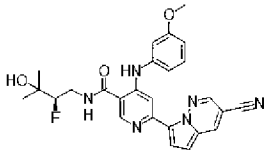
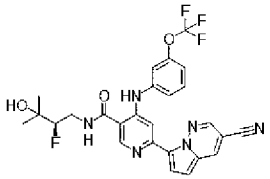
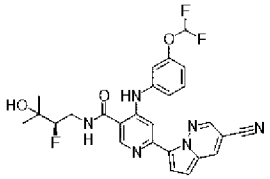
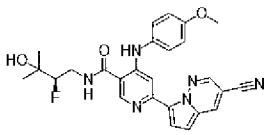
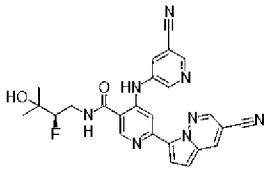
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	575	532.2	27	(R)-5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамид
	576	499.2	2	(R)-4-((1H-индол-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	577	500.2	2	(R)-4-((1H-индазол-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	578	499.2	2	(R)-4-((1H-индол-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	579	518.3	27	(R)-5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-N-метилпиколинамид
	580	500.2	2	(R)-4-((1H-бензо[d]имидазол-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

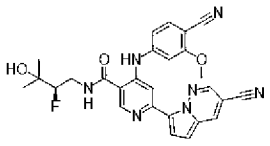
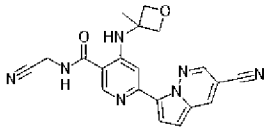
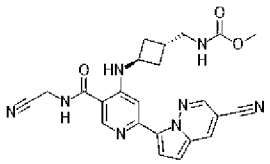
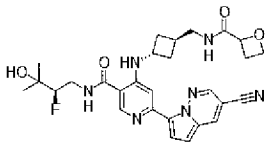
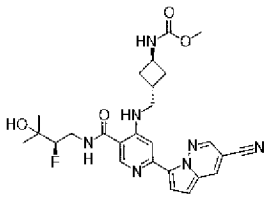
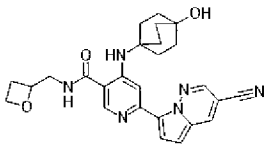
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	581	517.3	27	(R)-4-((4-карбамоил-3-метилфенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	582	518.1	27	(R)-4-((5-карбамоил-4-метилпиридин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	583	499.2	27	(R)-4-((4-циано-3-метилфенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	584	480.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-фторпиримидин-2-ил)амино)никотинамид
	585	500.2	27	(R)-4-((5-циано-4-метилпиридин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	586	496.1	27	(R)-4-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

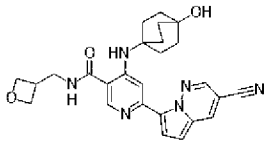
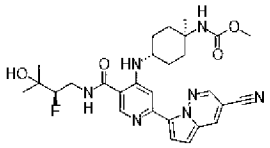
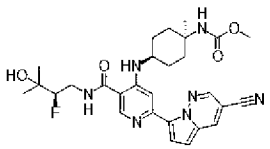
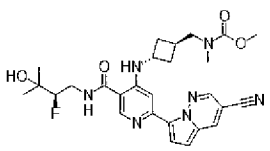
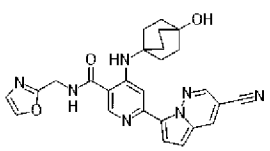
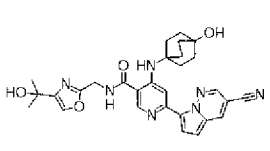
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	587	462.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиримидин-2-иламино)никотинамид
	588	462	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиридазин-3-иламино)никотинамид
	589	460.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(фениламино)никотинамид
	590	492.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-метоксипиримидин-5-ил)амино)никотинамид
	591	479.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-фторпиридин-4-ил)амино)никотинамид
	592	504.2	27	(R)-4-((5-карбамоилпиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

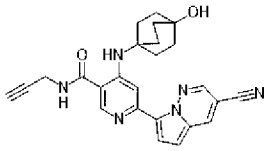
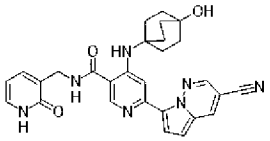
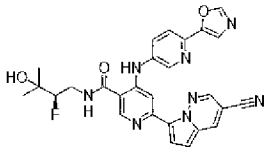
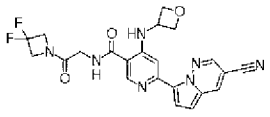
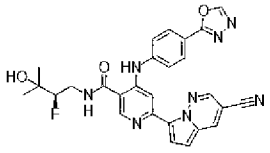
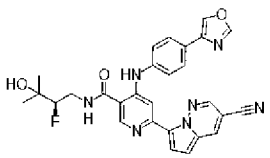
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	593	461.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиридин-4-иламино)никотинамид
	594	519.1	27	(R)-метил 5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)никотинат
	595	476.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-метилпиримидин-5-ил)амино)никотинамид
	596	486.1	27	(R)-4-((2-цианопиримидин-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	597	527.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	598	491.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)никотинамид

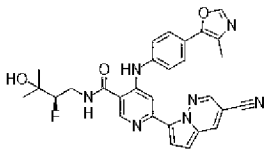
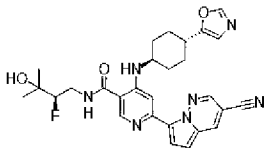
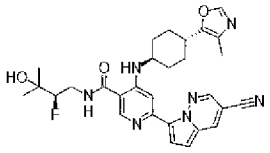
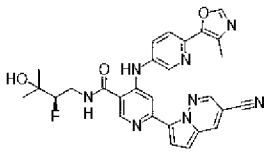
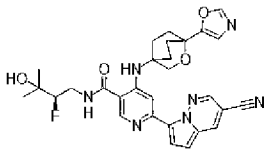
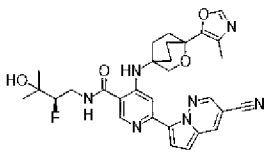
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	599	479.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-фторпиридин-3-ил)амино)никотинамид
	600	479.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-фторпиридин-3-ил)амино)никотинамид
	601	504.2	27	(R)-5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиколинамид
	602	490.5	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)амино)никотинамид
	603	485.2	27	(R)-4-((6-цианопиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	604	532.2	27	(R)-4-((4-карбамоил-3-метоксифенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

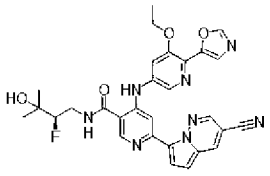
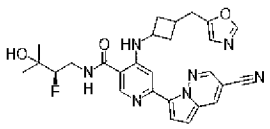
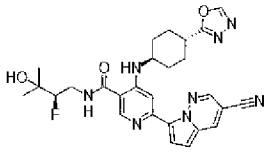
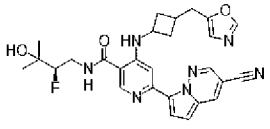
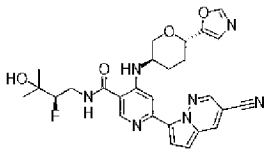
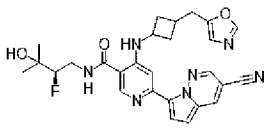
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	605	490.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)никотинамид
	606	489.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метоксифенил)амино)никотинамид
	607	543.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(трифторметокси)фенил)амино)никотинамид
	608	525.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	609	489.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-метоксифенил)амино)никотинамид
	610	485.1	27	(R)-4-((5-цианопиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

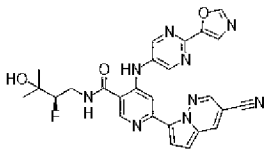
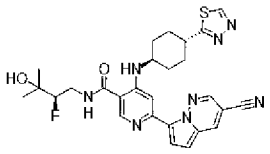
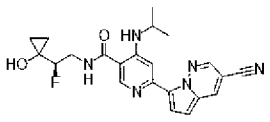
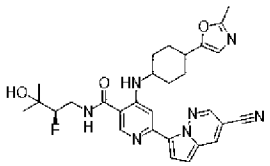
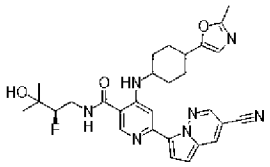
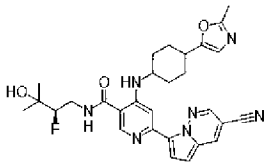
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	611	514.2	27	(R)-4-((4-циано-3-метоксифенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	612	388.3	2	N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3-метилоксетан-3-ил)амино)никотинамид
	613	459.3	68	метил(((1r,3r)-3-((5-((цианометил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	614	550.3	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((оксетан-2-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	615	524.4	68	метил((1R,3r)-3-(((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)метил)циклобутил)карбамат
	616	473.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(оксетан-2-илметил)никотинамид

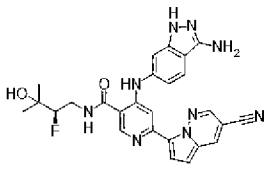
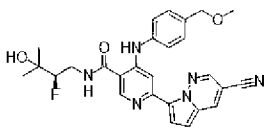
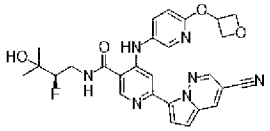
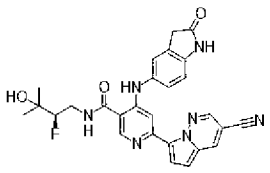
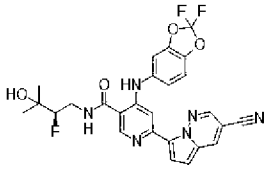
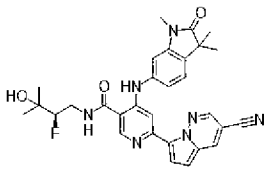
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	617	473.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(оксетан-3-илметил)никотинамид
	618	553.3	35	метил((1R,4r)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-метилциклогексил)карбамат
	619	553.4	35	метил((1S,4s)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-метилциклогексил)карбамат
	620	538.3	70	метил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)(метил)карбамат
	621	484.3	1	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(оксазол-2-илметил)никотинамид
	622	542.4	71	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)оксазол-2-ил)метил)никотинамид

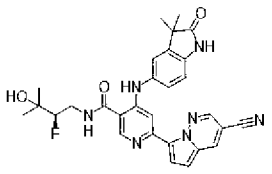
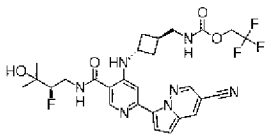
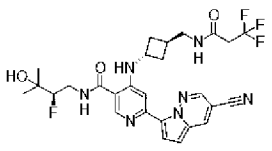
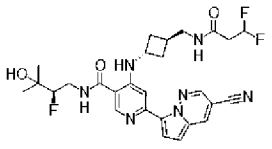
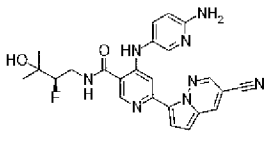
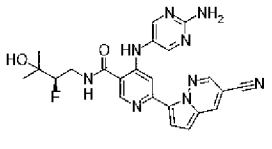
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	623	441.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(проп-2-ин-1-ил)никотинамид
	624	510.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)никотинамид
	625	527.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	626	468.2	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-(оксетан-3-иламино)никотинамид
	627	527.3	27	(R)-4-((4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	628	526.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(оксазол-4-ил)фенил)амино)никотинамид

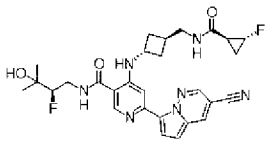
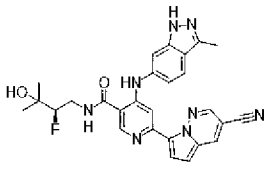
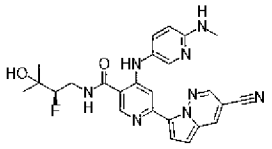
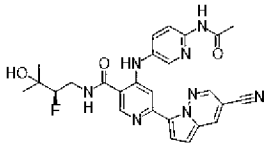
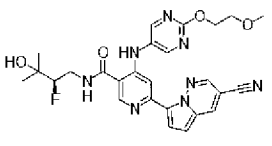
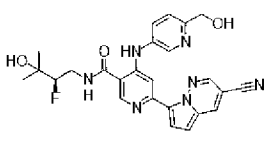
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	629	540.5	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(4-метилоксазол-5-ил)фенил)амино)никотинамид
	630	532.6	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(оксазол-5-ил)циклогексил)амино)никотинамид
	631	546.6	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(4-метилоксазол-5-ил)циклогексил)амино)никотинамид
	632	541.5	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(4-метилоксазол-5-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	633	560.6	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(оксазол-5-ил)-2-косабицикло[2.2.2]октан-4-ил)амино)никотинамид
	634	574.6	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(4-метилоксазол-5-ил)-2-косабицикло[2.2.2]октан-4-ил)амино)никотинамид

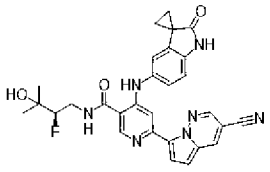
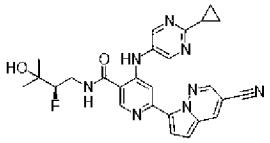
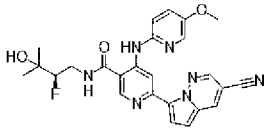
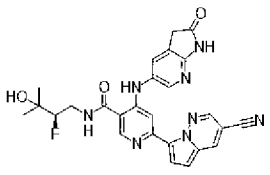
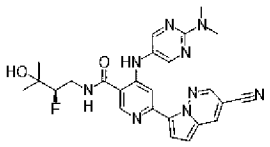
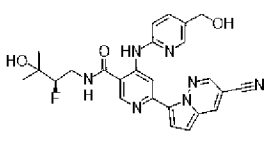
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	635	571.6	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5-этокси-6-(оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
 mixture	636	518.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(оксазол-5-илметил)циклобутил)амино)никотинамид
	637	533.3	2	4-(((1r,4R)-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
 Diastereomer1	638	518.4	72	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(оксазол-5-илметил)циклобутил)амино)никотинамид
	639	534.5	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((3R,6S)-6-(оксазол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)никотинамид
 Diastereomer2	640	518.4	72	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-(оксазол-5-илметил)циклобутил)амино)никотинамид

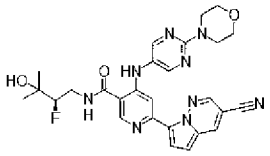
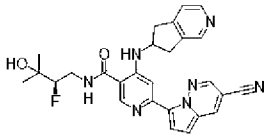
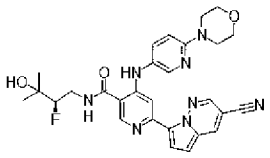
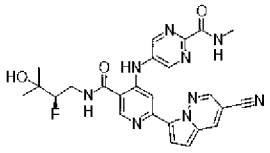
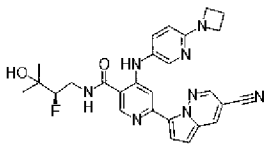
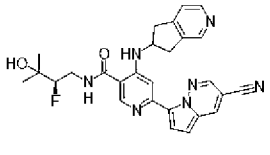
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	641	528.1	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(оксазол-5-ил)пиримидин-5-ил)амино)никотинамид
	642	550.3	2	4-(((1r,4R)-4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	643	423.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-2-(1-гидроксициклопропил)этил)-4-(изопропиламино)никотинамид
 mixture	644	546.5	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогексил)амино)никотинамид
 Diastereomer1	645	546.5	73	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогексил)амино)никотинамид
 Diastereomer2	646	546.4	73	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-метилоксазол-5-ил)циклогексил)амино)никотинамид

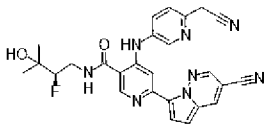
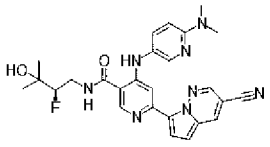
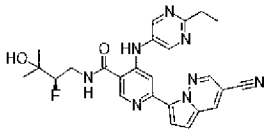
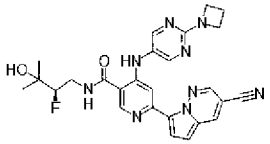
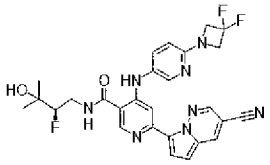
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	647	514.3	2	(R)-4-((3-амино-1H-индазол-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	648	503.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(метоксиметил)фенил)амино)никотинамид
	649	532.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(оксетан-3-илокси)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	650	514.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-оксоиндолин-5-ил)амино)никотинамид
	651	539.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	652	556.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1,3,3-триметил-2-оксоиндолин-6-ил)амино)никотинамид

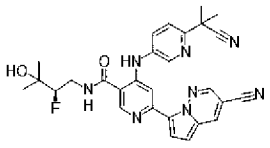
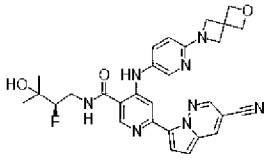
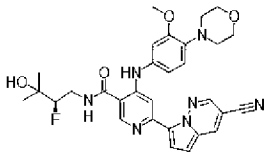
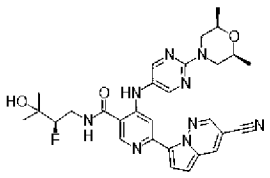
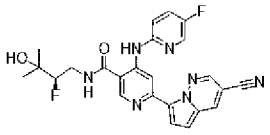
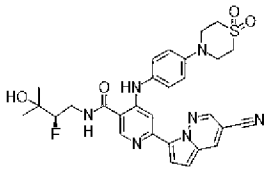
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	653	542.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3,3-диметил-2-оксоиндолин-5-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	654	593.3	67	2,2,2-трифторэтил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	655	576.3	67	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((3,3,3-трифторпропанамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	656	558.4	67	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-((3,3-дифторпропанамидо)метил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	657	475.2	2	(R)-4-((6-аминопиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	658	476.3	2	(R)-4-((2-аминопиримидин-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

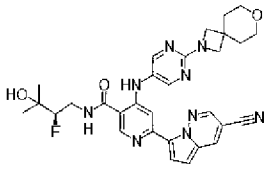
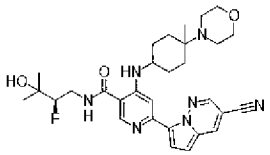
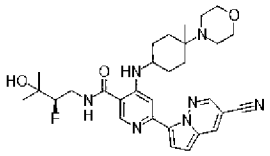
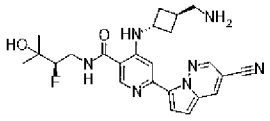
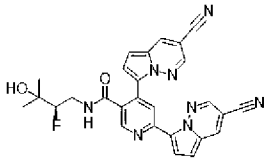
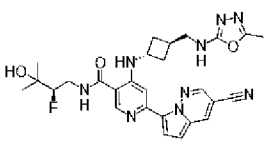
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	659	552.4	67	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1S,3R)-3-(((1S,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	660	513.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метил-1H-индазол-6-ил)амино)никотинамид
	661	489.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(метиламино)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	662	517.2	2	(R)-4-((6-ацетамидопиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	663	535.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-ил)амино)никотинамид
	664	490.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид

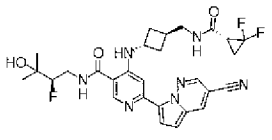
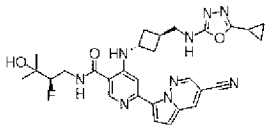
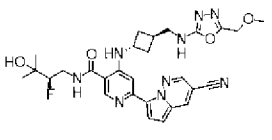
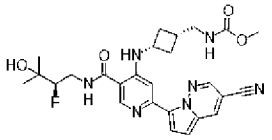
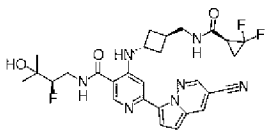
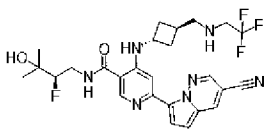
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	665	540.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-5'-ил)амино)никотинамид
	666	501.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2-циклопропилпиримидин-5-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	667	490.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-метоксипиридин-2-ил)амино)никотинамид
	668	515.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)амино)никотинамид
	669	504.5	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	670	490	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)амино)никотинамид

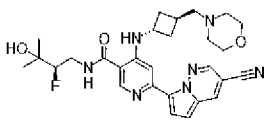
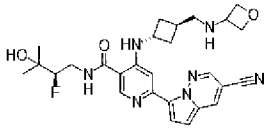
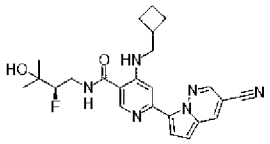
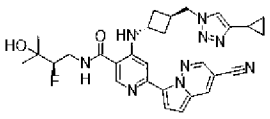
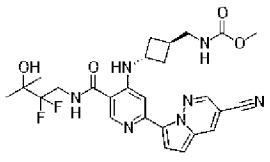
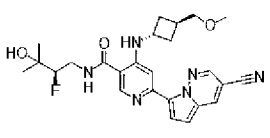
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	671	490.4	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-морфолинопиримидин-5-ил)амино)никотинамид
 mixture	672	500.3	27	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-6-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	673	545.4	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-морфолинопиридин-3-ил)амино)никотинамид
	674	518.2	27	(R)-5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-N-метилпиримидин-2-карбоксамид
	675	515.3	27	(R)-4-((6-(азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
 diastereomer1	676	500.4	88	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-6-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

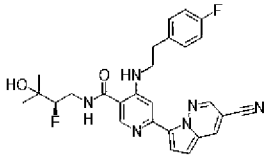
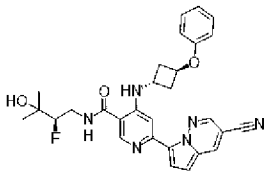
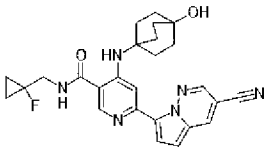
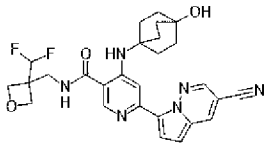
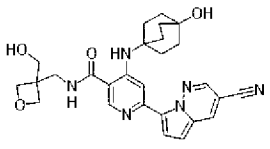
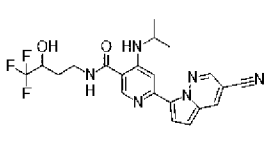
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
 diastereomer2	677	500.3	88	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-6-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	678	499.4	27	(R)-4-((6-(цианометил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	679	503.4	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	680	489.4	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2-этилпиримидин-5-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	681	516.3	27	(R)-4-((2-(азетидин-1-ил)пиримидин-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	682	551.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

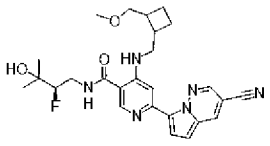
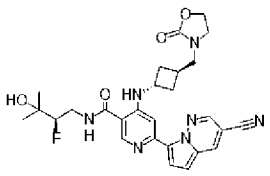
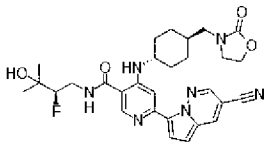
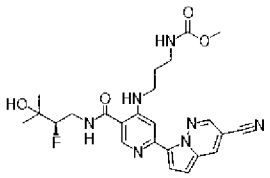
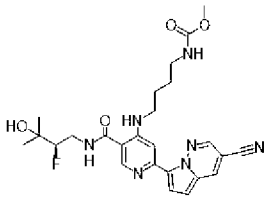
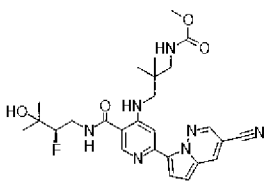
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	683	527.6	27	(R)-4-((6-(2-цианопропан-2-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	684	557.4	27	(R)-4-((6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	685	574.6	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метокси-4-морфолинофенил)амино)никотинамид
	686	574.6	27	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-5-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	687	478.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-фторпиридин-2-ил)амино)никотинамид
	688	592.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(1,1-диоксидотиоморфолино)фенил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

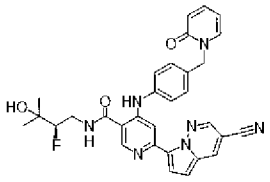
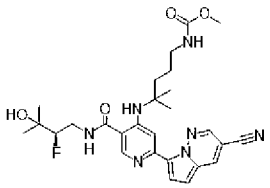
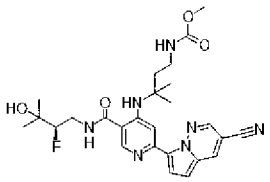
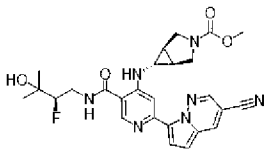
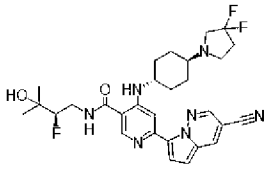
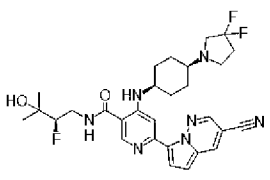
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	689	586.4	2	(R)-4-((2-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
 diastereomer1	690	564.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-метил-4-морфолиноциклогексил)амино)никотинамид
 diastereomer2	691	564.6	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-метил-4-морфолиноциклогексил)амино)никотинамид
	692	466.3	67	4-(((1r,3R)-3-(аминометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	693	509.2	2	(R)-4,6-бис(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	694	548.3	74	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамид

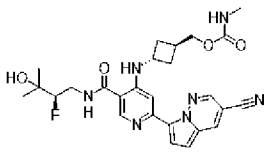
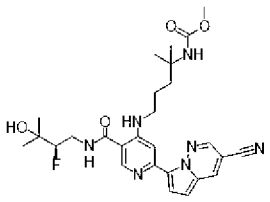
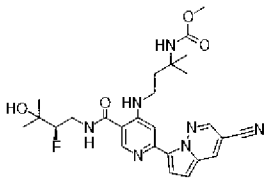
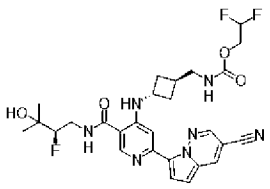
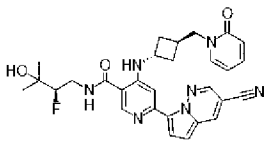
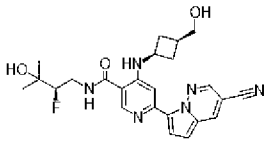
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	695	570.4	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1R,3R)-3-(((R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	696	574.3	74	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-(((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	697	578.3	74	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(((5-(метоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	698	524.3	68	метил(((1S,3s)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	699	570.3	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1S,3R)-3-(((S)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	700	548.3	75	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклобутил)амино)никотинамид

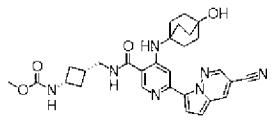
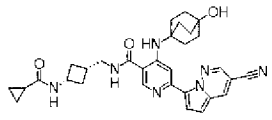
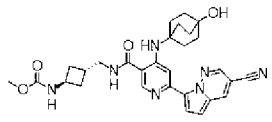
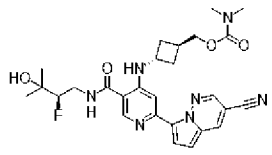
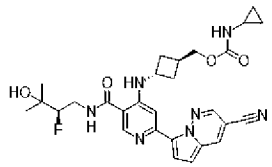
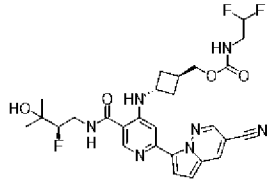
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	701	536.3	75	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(морфолинометил)циклобутил)амино)никотинамид
	702	522.3	76	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((оксетан-3-иламино)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	703	451.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((циклобутилметил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	704	558.2	77	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-((4-циклопропил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	705	542.2	1	метил(((1r,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2,2-дифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	706	481.3	78	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(метоксиметил)циклобутил)амино)никотинамид

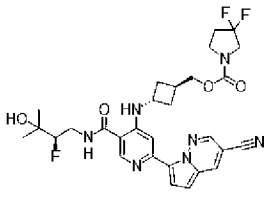
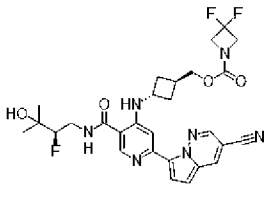
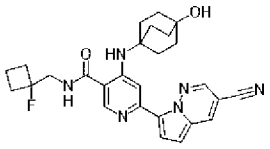
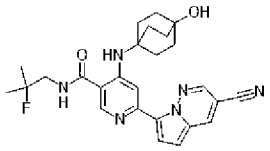
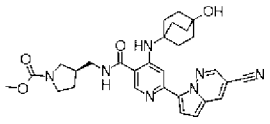
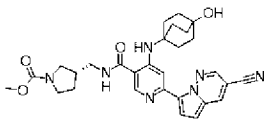
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	707	505.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-фторфенэтил)амино)никотинамид
	708	529.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-феноксициклобутил)амино)никотинамид
	709	475.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1-фторциклопропил)метил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	710	523.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((3-(дифторметил)оксетан-3-ил)метил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	711	503.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)никотинамид
	712	447.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)-N-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил)никотинамид

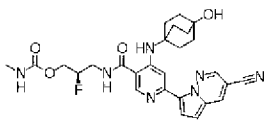
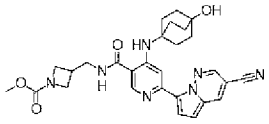
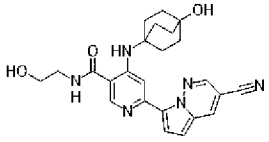
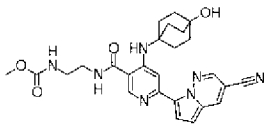
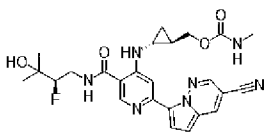
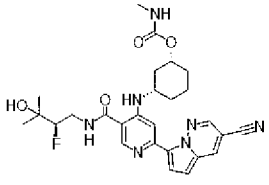
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	713	495.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((2-(метоксиметил)циклобутил)метил)амино)никотинамид
	714	536.5	50	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	715	564.5	50	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)циклогексил)амино)никотинамид
	716	498.4	35	(R)-метил(3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пропил)карбамат
	717	512.6	35	(R)-метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)бутил)карбамат
	718	526.5	35	(R)-метил(3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-2,2-диметилпропил)карбамат

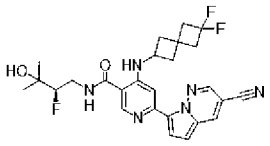
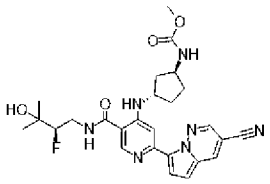
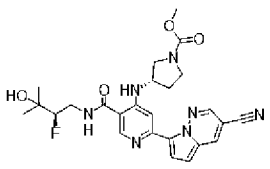
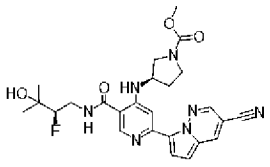
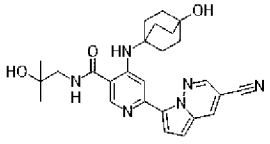
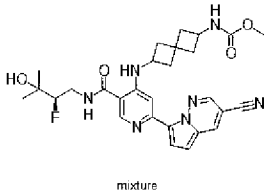
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	719	566.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотинамид
	720	540.4	35	(R)-метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-4-метилпентил)карбамат
	721	526.5	35	(R)-метил(3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-3-метилбутил)карбамат
	722	522.3	35	(1R,5S,6s)-метил 6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат
	723	570.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,4R)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	724	570.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1s,4S)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

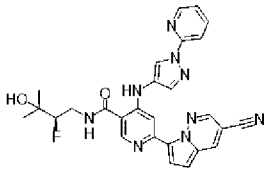
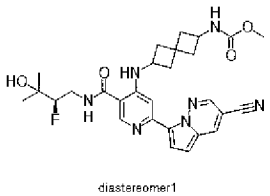
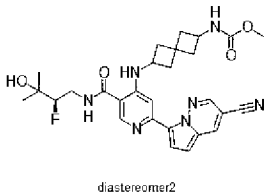
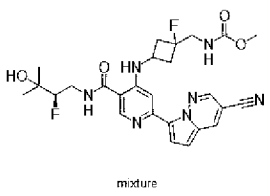
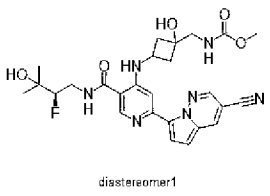
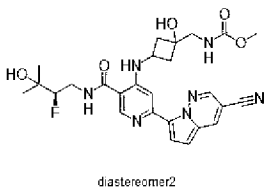
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	725	524.4	56	((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метилметилкарбамат
	726	540.3	35	(R)-метил(5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-2-метилпентан-2-ил)карбамат
	727	526.4	35	(R)-метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-2-метилбутен-2-ил)карбамат
	728	574.7	68	2,2-дифторэтил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	729	544.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	730	467.4	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1s,3S)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)никотинамид

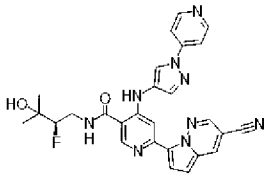
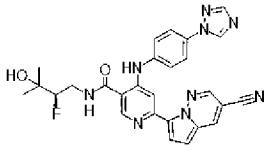
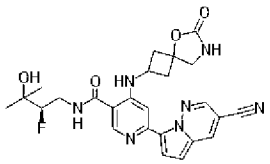
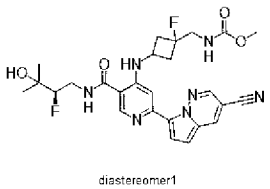
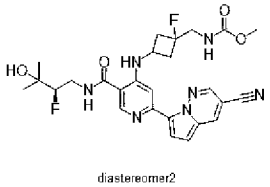
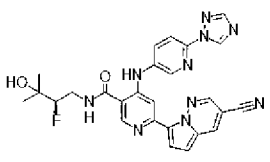
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	731	544.5	46	метил((1s,3s)-3-((6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)метил)циклобутил)карбамат
	732	554.6	22	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(((1s,3s)-3-(циклопропанкарбоксамидо)циклобутил)метил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	733	544.4	46	метил((1r,3r)-3-((6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)метил)циклобутил)карбамат
	734	538.6	56	((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метилдиметилкарбамат
	735	550.3	56	((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил циклопропилкарбамат
	736	574.4	56	((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил(2,2-дифторэтил)карбамат

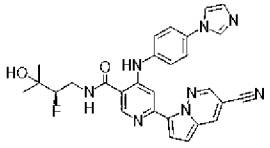
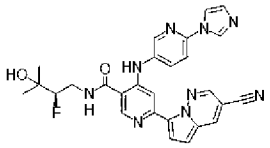
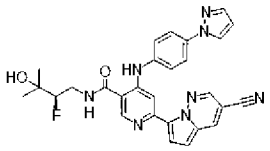
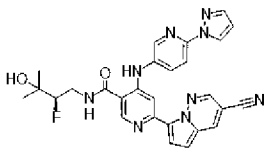
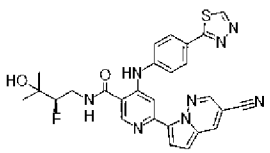
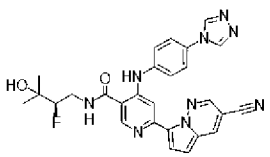
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	737	600.4	56	((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил 3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилат
	738	586.6	56	((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил 3,3-дифторазетидин-1-карбоксилат
	739	489.4	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1-фторциклобутил)метил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	740	477.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-2-метилпропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	741	544.7	46	(R)-метил 3-((6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилат
	742	544.5	46	(S)-метил 3-((6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)метил)пирролидин-1-карбоксилат

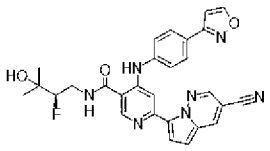
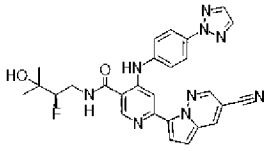
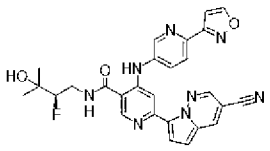
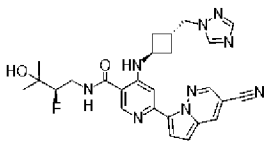
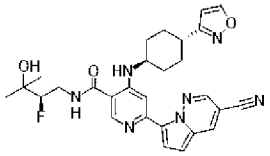
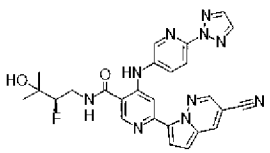
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	743	536.4	49	(R)-3-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)-2-фторпропилметилкарбамат
	744	530.4	46	метил 3-((6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)метил)азетидин-1-карбоксилат
	745	447.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)никотинамид
	746	504.5	46	метил(2-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)этил)карбамат
	747	510.5	56	((1R,2R)-2-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклопропил)метилметилкарбамат
	748	538.4	56	(1R,3S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклогексилметилкарбамат

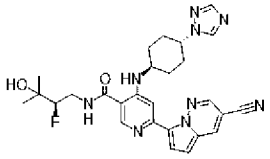
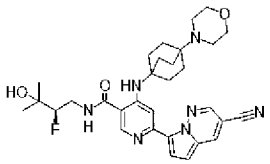
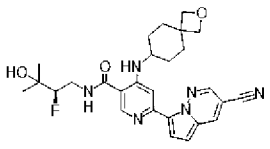
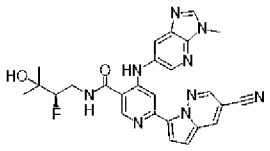
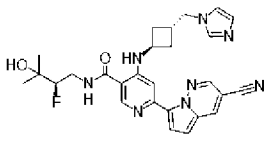
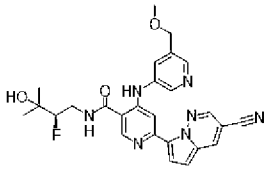
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	749	513.5	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	750	524.5	35	метил((1S,3S)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклопентил)карбамат
	751	510.3	35	(S)-метил 3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат
	752	510.3	35	(R)-метил 3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат
	753	475.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
 mixture	754	550.4	35	(R)-метил(6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат

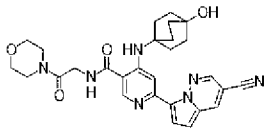
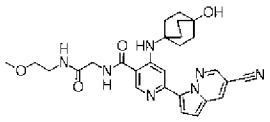
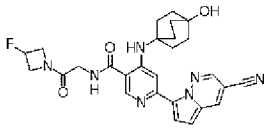
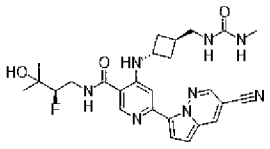
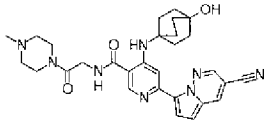
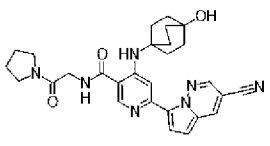
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	755	526.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
 diastereomer1	756	550.4	86	(R)-метил(6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат
 diastereomer2	757	550.4	86	(R)-метил(6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)спиро[3.3]гептан-2-ил)карбамат
 mixture	758	542.3	1	(R)-метил((3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-фторциклобутил)метил)карбамат
 diastereomer1	759	540.2	2	(R)-метил((3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-гидроксициклобутил)метил)карбамат
 diastereomer2	760	540.3	2	(R)-метил((3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-гидроксициклобутил)метил)карбамат

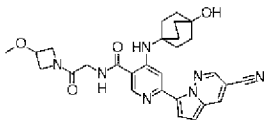
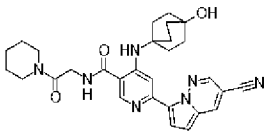
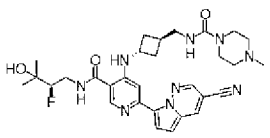
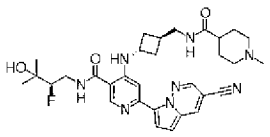
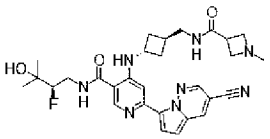
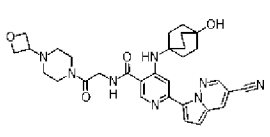
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	761	526.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	762	526.4	27	(R)-4-((4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	763	508.3	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-оксо-5-окса-7-азаспиро[3.4]октан-2-ил)амино)никотинамид
 diastereomer1	764	542.4	87	(R)-метил((3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-фторциклобутил)метил)карбамат
 diastereomer2	765	542.4	87	(R)-метил((3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-фторциклобутил)метил)карбамат
	766	527.3	27	(R)-4-((6-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

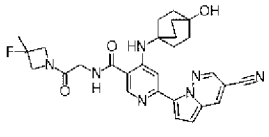
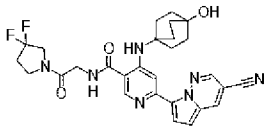
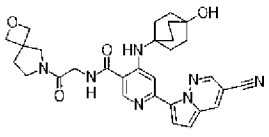
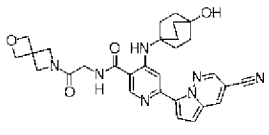
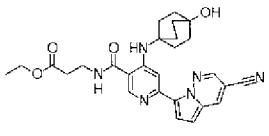
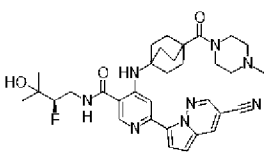
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	767	525.3	27	(R)-4-((4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	768	526.4	27	(R)-4-((6-(1H-имидазол-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	769	525.3	27	(R)-4-((4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	770	526.3	27	(R)-4-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	771	543.3	27	(R)-4-((4-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	772	526.2	27	(R)-4-((4-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

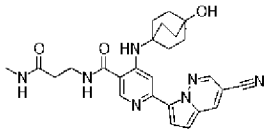
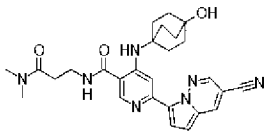
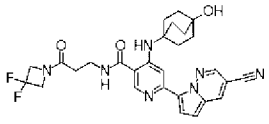
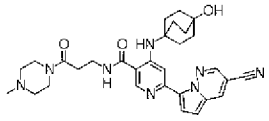
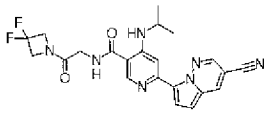
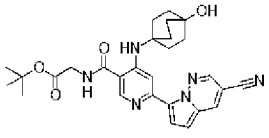
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	773	526.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(изоксазол-3-ил)фенил)амино)никотинамид
	774	526.3	27	(R)-4-((4-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	775	527.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(изоксазол-3-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	776	518.3	1	4-(((1r,3R)-3-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	777	532.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-(изоксазол-3-ил)циклогексил)амино)никотинамид
	778	527.2	27	(R)-4-((6-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

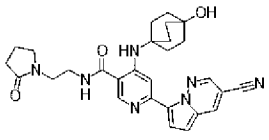
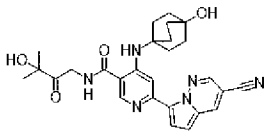
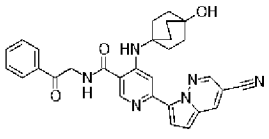
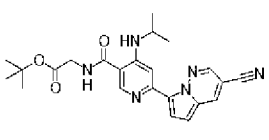
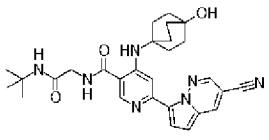
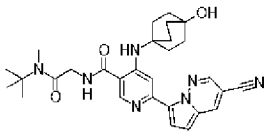
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	779	532.4	1	4-(((1r,4R)-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)циклогексил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	780	576.4	1	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-морфолинобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	781	507.5	2	(R)-4-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	782	514.2	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)амино)никотинамид
	783	517.3	1	4-(((1r,3R)-3-((1H-имидазол-1-ил)метил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	784	504.3	27	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-(метоксиметил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид

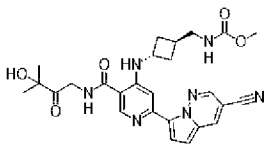
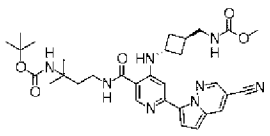
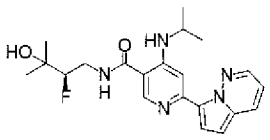
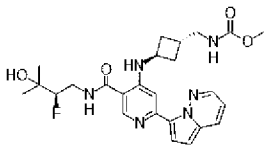
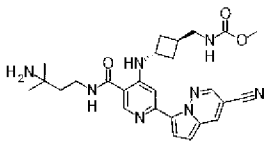
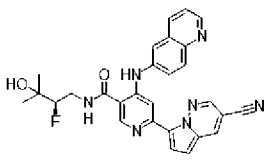
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	785	530.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-морфолино-2-оксоэтил)никотинамид
	786	518.6	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-((2-метоксиэтил)амино)-2-оксоэтил)никотинамид
	787	518.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(3-фторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	788	523.4	67	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((3-метилуреидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	789	543.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)никотинамид
	790	514.4	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)никотинамид

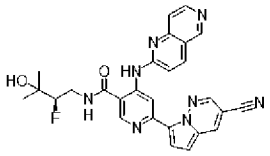
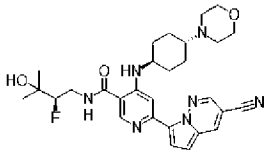
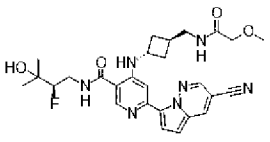
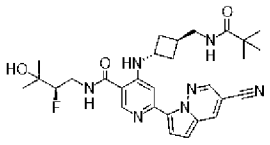
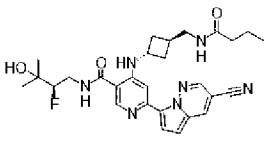
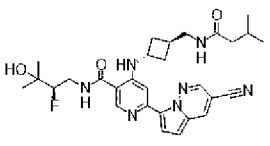
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	791	530.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)никотинамид
	792	528.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)никотинамид
	793	592.4	81	N-(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамид
	794	591.4	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((1-метилпиперидин-4-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	795	564.4	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((1-метилазетидин-3-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	796	585.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)никотинамид

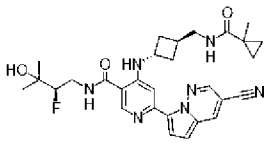
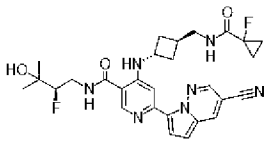
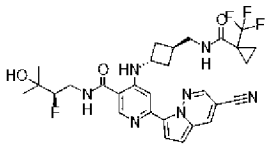
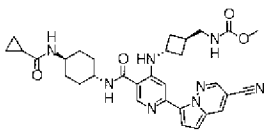
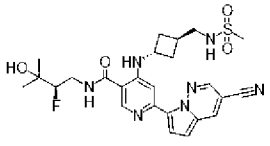
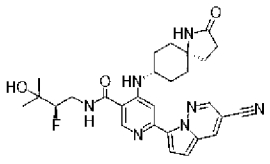
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	797	425.6	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	798	550.4	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	799	556.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксо-2-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)этил)никотинамид
	800	541.4	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксо-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)никотинамид
	801	503.7	49	этил 3-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)пропаноат
	802	617.4	51	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

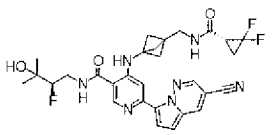
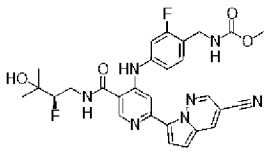
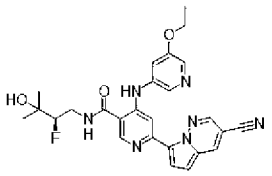
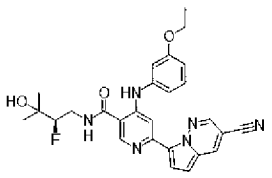
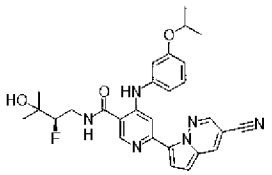
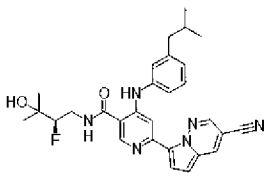
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	803	488.5	82	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(3-(метиламино)-3-оксопропил)никотинамид
	804	502.5	82	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	805	550.7	82	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-3-оксопропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	806	557.4	82	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)никотинамид
	807	454.5	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-(изопропиламино)никотинамид
	808	517.3	3	трет-бутил-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотиноил)глицинат

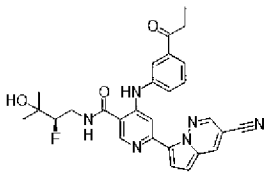
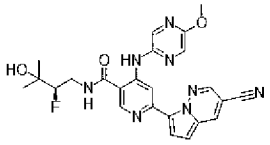
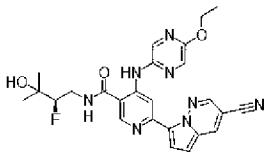
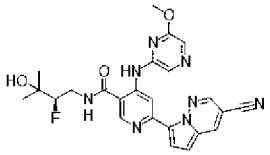
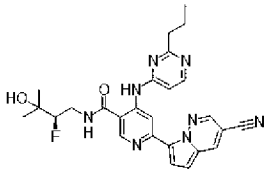
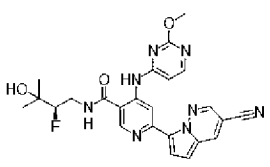
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	809	514.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)никотинамид
	810	503.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(3-гидрокси-3-метил-2-оксобутил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	811	521.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксо-2-фенилэтил)никотинамид
	812	435.4	3	трет-бутил-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(изопропиламино)никотиноил)глицинат
	813	516.3	3	N-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	814	530.7	3	N-(2-(трет-бутил(метил)амино)-2-оксоэтил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

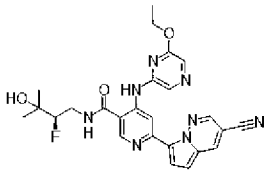
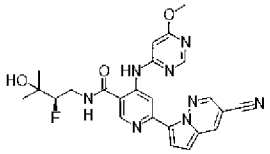
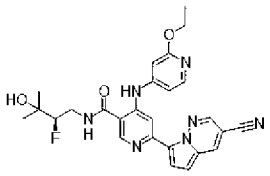
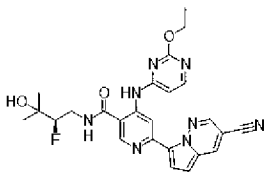
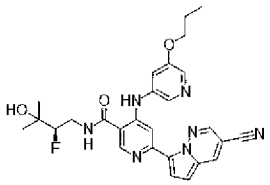
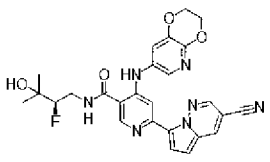
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	815	520.3	3	метил(((1r,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((3-гидрокси-3-метил-2-оксобутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	816	605.4	3	метил(((1r,3r)-3-((5-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	817	400.6	2	(R)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(изопропиламино)-6-(пирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)никотинамид
	818	499.4	2	метил(((1R,3r)-3-((5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)-2-(пирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	819	505.4	45	метил(((1r,3r)-3-((5-((3-амино-3-метилбутил)карбамоил)-2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	820	510.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(хинолин-6-иламино)никотинамид

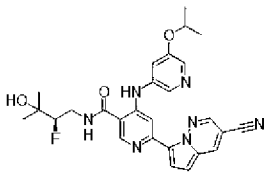
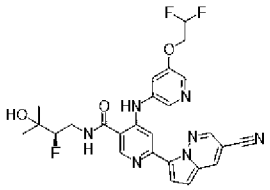
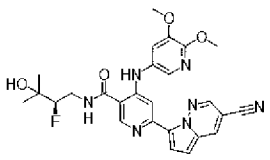
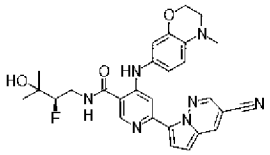
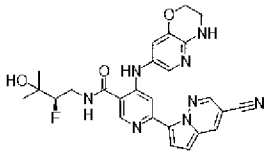
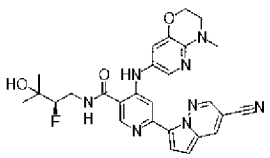
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	821	511.2	2	(R)-4-((1,6-нафтиридин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	822	550.5	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,4R)-4-морфолиноциклогексил)амино)никотинамид
	823	538.4	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((2-метоксиацетамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	824	550.8	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(пиваламидометил)циклобутил)амино)никотинамид
	825	536.8	29	4-(((1r,3R)-3-(бутирамидометил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	826	550.8	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((3-метилбутанамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид

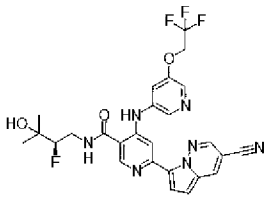
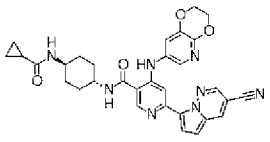
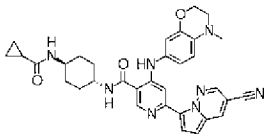
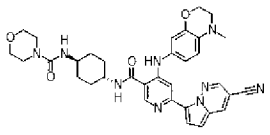
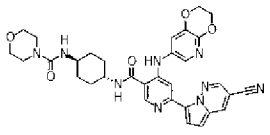
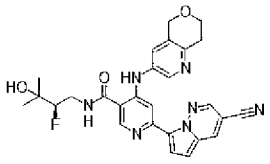
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	827	548.8	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	828	552.8	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	829	602.8	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	830	585.8	79	метил(((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((1r,4R)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
	831	544.3	29	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(метилсульфонамидометил)циклобутил)амино)никотинамид
	832	534.4	47	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((5R,8r)-2-оксо-1-азаспиро[4.5]декан-8-ил)амино)никотинамид

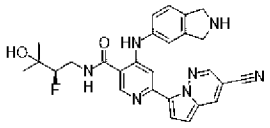
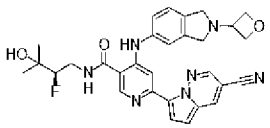
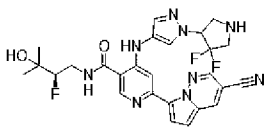
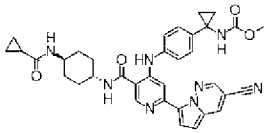
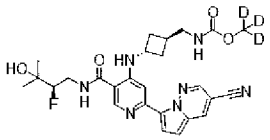
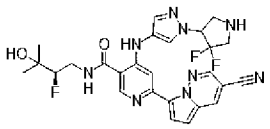
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	833	582.3	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3-(((R)-2,2-дифторциклопропан-1-карбоксамидо)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	834	564.3	29	(R)-метил(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-2-фторбензил)карбамат
	835	504.4	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5-этоксипиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	836	503.5	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3-этоксифенил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	837	517.4	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-изопропоксифенил)амино)никотинамид
	838	515.4	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-изобутилфенил)амино)никотинамид

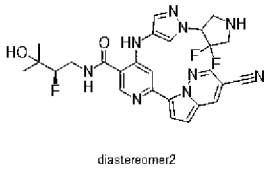
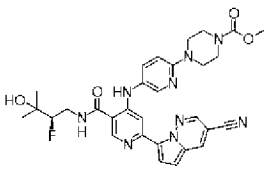
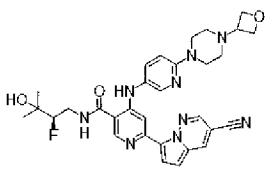
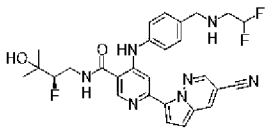
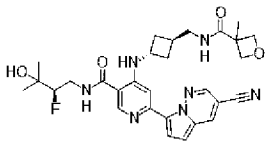
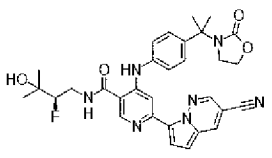
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	839	515.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((3-пропионилфенил)амино)никотинамид
	840	491.2	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-метоксипиразин-2-ил)амино)никотинамид
	841	505.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5-этоксипиразин-2-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	842	491.2	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)никотинамид
	843	503.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-пропилпиримидин-4-ил)амино)никотинамид
	844	491.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)никотинамид

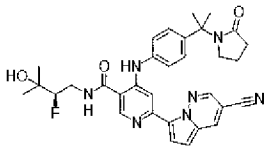
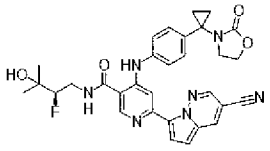
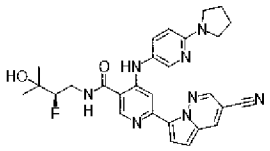
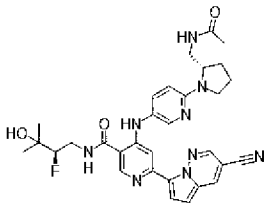
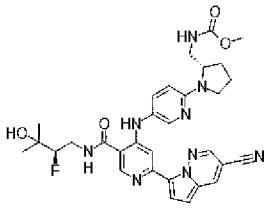
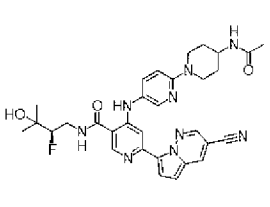
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	845	505.4	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((6-этоксипиразин-2-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	846	491.2	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-метоксипиримидин-4-ил)амино)никотинамид
	847	504.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2-этоксипиридин-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	848	505.4	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2-этоксипиримидин-4-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	849	518.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-пропоксипиридин-3-ил)амино)никотинамид
	850	518.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

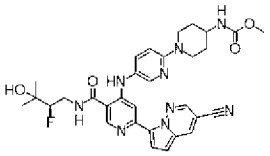
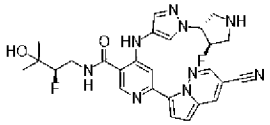
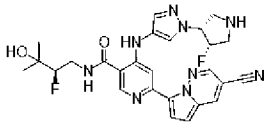
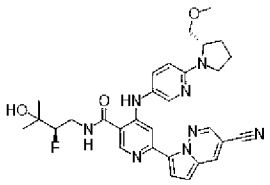
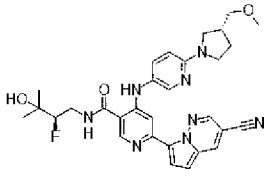
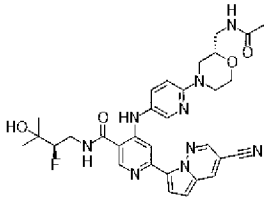
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	851	518.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-изопропоксипиридин-3-ил)амино)никотинамид
	852	540.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5-(2,2-дифторэтокси)пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	853	520.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((5,6-диметоксипиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	854	530.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)амино)никотинамид
	855	517.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	856	531.3	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ил)амино)никотинамид

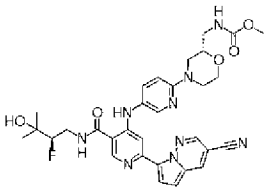
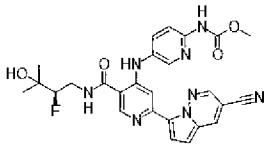
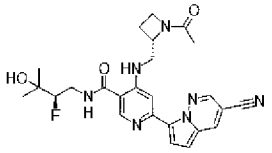
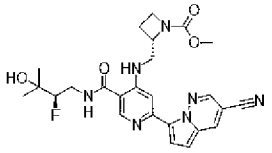
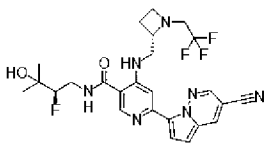
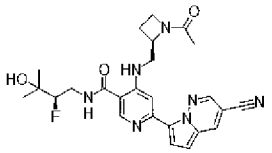
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	857	558.4	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	858	579.3	79	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1г,4г)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-4-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)амино)никотинамид
	859	591.4	79	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((1г,4г)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)-4-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)амино)никотинамид
	860	636.3	79	N-((1г,4г)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)амино)никотинамидо)циклогексил)морфолин-4-карбоксамид
	861	624.3	79	N-((1г,4г)-4-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ил)амино)никотинамидо)циклогексил)морфолин-4-карбоксамид
	862	516.4	47	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридин-3-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

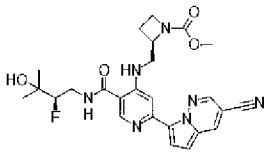
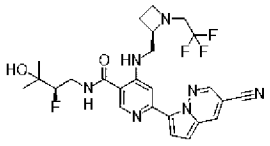
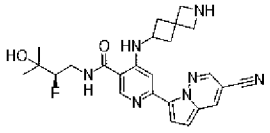
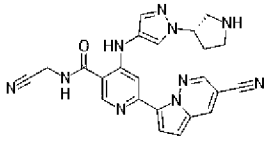
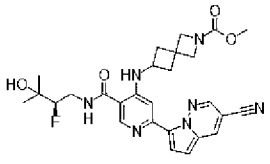
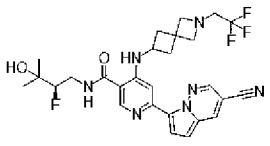
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	863	500.2	28	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(изоиндолин-5-иламино)никотинамид
	864	556.3	26	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(оксетан-3-ил)изоиндолин-5-ил)амино)никотинамид
 mixture	865	554.3	28	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	866	633.3	13	метил(1-(4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((1r,4r)-4-(циклопропанкарбоксамидо)циклогексил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)фенил)циклопропил)карбамат
	867	527.3	35	метил-d3 (((1R,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат
 diastereomer1	868	554.3	37	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

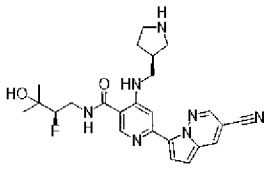
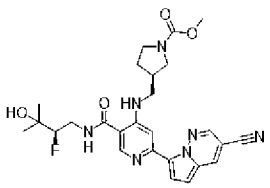
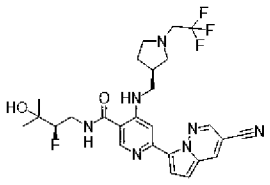
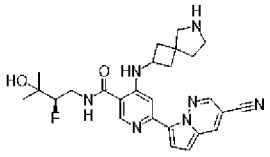
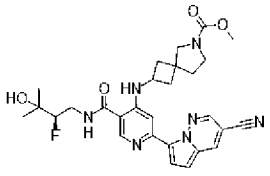
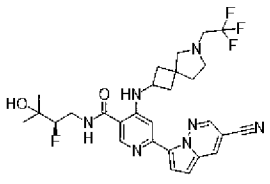
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
 diastereomer2	869	554.2	37	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	870	602.3	35	(R)-метил 4-(5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат
	871	600.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	872	552.3	28	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)фенил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	873	564.3	38	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-((3-метилоксетан-3-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	874	586.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-(2-оксооксазолидин-3-ил)пропан-2-ил)фенил)амино)никотинамид

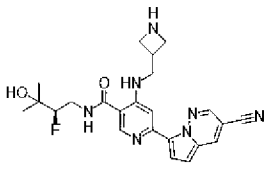
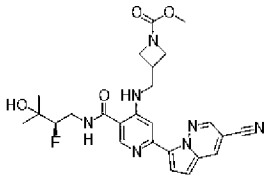
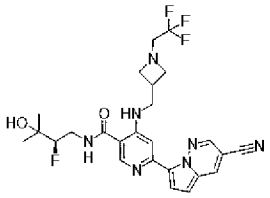
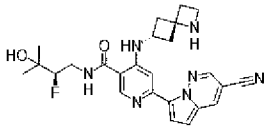
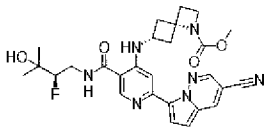
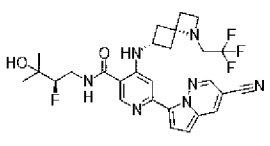
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	875	584.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)фенил)амино)никотинамид
	876	584.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(1-(2-оксооксазолидин-3-ил)циклопропил)фенил)амино)никотинамид
	877	529.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	878	600.3	16	4-((6-((S)-2-(ацетамидометил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	879	616.3	35	метил(((S)-1-(5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пирролидин-2-ил)метил)карбамат
	880	600.3	16	(R)-4-((6-(4-ацетамидопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

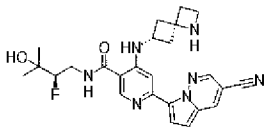
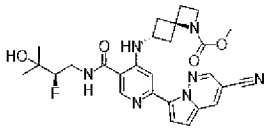
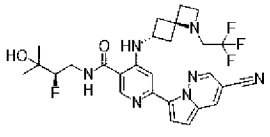
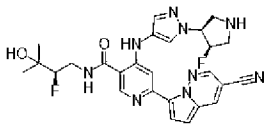
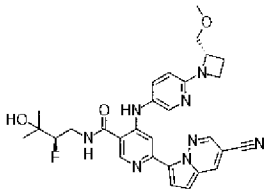
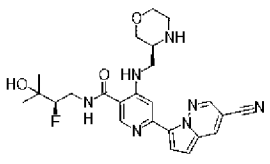
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	881	616.3	35	(R)-метил(1-(5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамат
	882	536.2	28	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	883	536.2	28	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	884	573.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-((S)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	885	573.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-((R)-3-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	886	616.3	16	4-((6-((S)-2-(ацетамидометил)морфолино)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

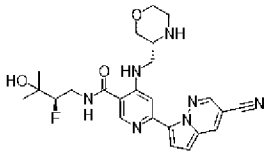
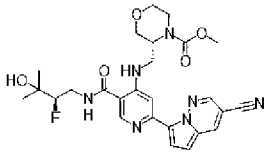
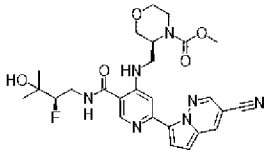
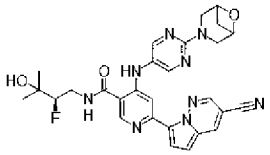
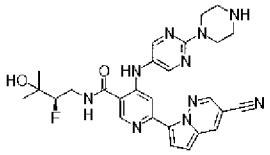
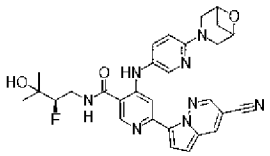
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	887	632.3	35	метил(((S)-4-(5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)морфолин-2-ил)метил)карбамат
	888	533.2	80	(R)-метил(5-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)пиридин-2-ил)карбамат
	889	494.4	16	4-((((S)-1-ацетилазетидин-2-ил)метил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	890	510.4	35	(S)-метил 2-(((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат
	891	534.3	34	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((((S)-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-2-ил)метил)амино)никотинамид
	892	494.2	16	4-((((R)-1-ацетилазетидин-2-ил)метил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

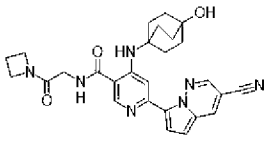
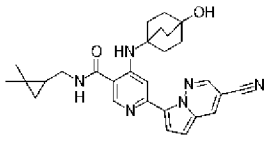
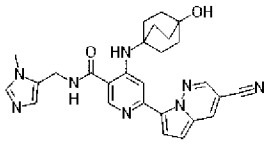
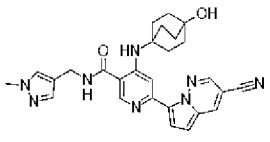
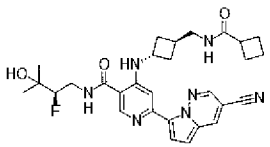
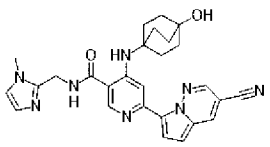
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	893	510.3	35	(R)-метил 2-(((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат
	894	534.2	34	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((((R)-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-2-ил)метил)амино)никотинамид
	895	478.3	14	(R)-4-(2-азаспиро[3.3]гептан-6-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	896	453.2	14	(S)-N-(цианометил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	897	536.3	35	(R)-метил 6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат
	898	560.3	34	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(2,2,2-трифторэтил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)никотинамид

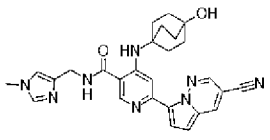
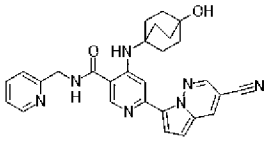
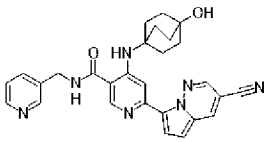
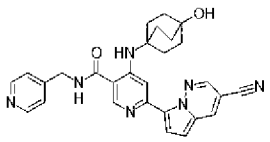
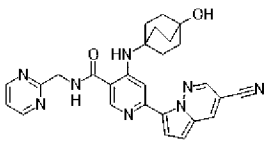
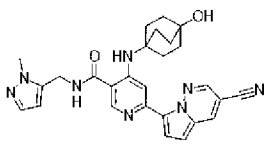
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	899	466.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((((S)-пирролидин-3-ил)метил)амино)никотинамид
	900	524.2	35	(R)-метил 3-(((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат
	901	548.3	34	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((((R)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)метил)амино)никотинамид
	902	492.3	14	(R)-4-(6-азаспиро[3.4]октан-2-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	903	550.3	35	(R)-метил 2-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат
	904	574.3	34	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(2,2,2-трифторэтил)-6-азаспиро[3.4]октан-2-ил)амино)никотинамид

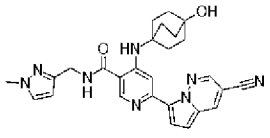
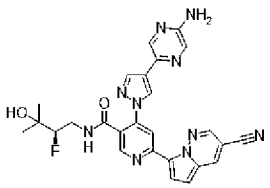
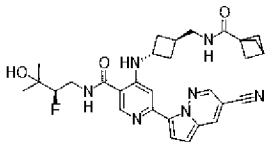
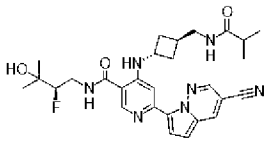
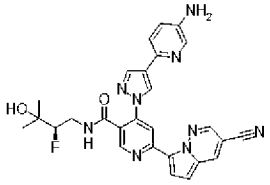
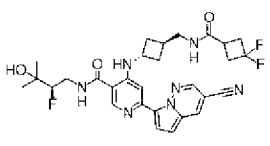
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	905	452.2	14	(R)-4-((азетидин-3-илметил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	906	510.2	35	(R)-метил 3-(((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат
	907	534.3	34	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)метил)амино)никотинамид
	908	478.2	14	4-(((4S,6r)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	909	536.2	35	(4S,6r)-метил 6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксилат
	910	560.2	34	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((4S,6r)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)никотинамид

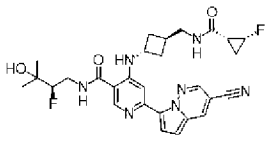
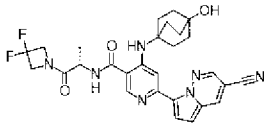
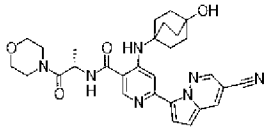
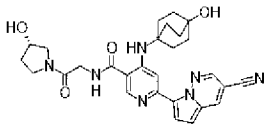
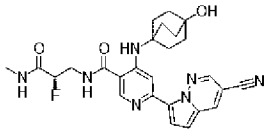
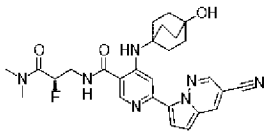
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	911	478.3	14	4-(((4R,6s)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	912	536.3	35	(4R,6s)-метил 6-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)-1-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксилат
	913	560.3	34	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((4R,6s)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)никотинамид
	914	536.2	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((1-((3S,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)никотинамид
	915	559.3	2	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-((S)-2-(метоксиметил)азетидин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	916	482.3	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((((S)-морфолин-3-ил)метил)амино)никотинамид

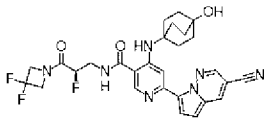
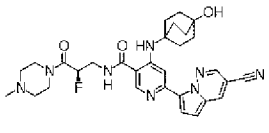
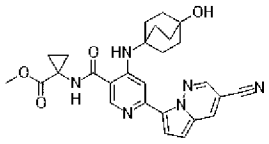
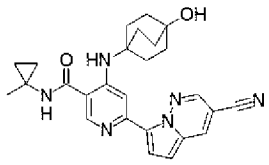
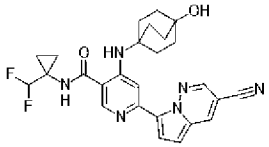
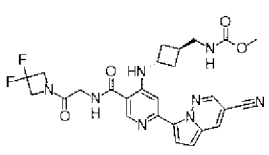
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	917	482.3	14	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((((R)-морфолин-3-ил)метил)амино)никотинамид
	918	540.3	35	(R)-метил 3-(((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилат
	919	540.3	35	(S)-метил 3-(((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-(((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)метил)морфолин-4-карбоксилат
	920	558.2	2	4-((2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	921	545.2	14	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)амино)никотинамид
	922	557.2	2	4-((6-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

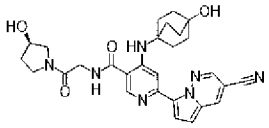
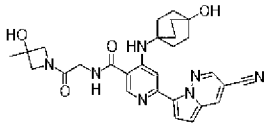
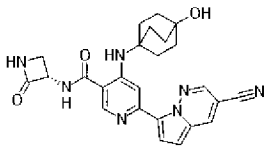
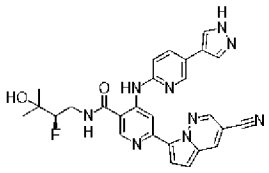
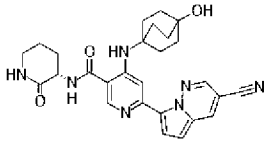
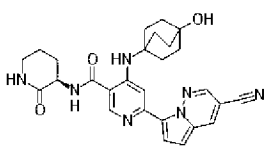
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	923	500.3	49	N-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	924	485.6	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((2,2-диметилциклопропил)метил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	925	497.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)никотинамид
	926	497.4	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)никотинамид
	927	548.7	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-(циклобутанкарбоксамидометил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	928	497.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)никотинамид

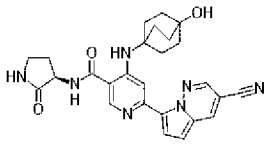
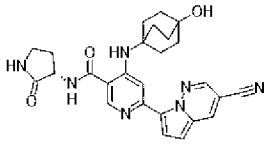
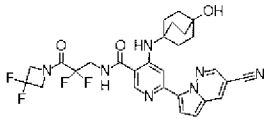
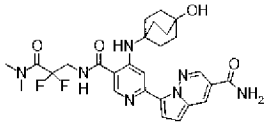
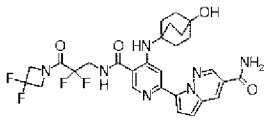
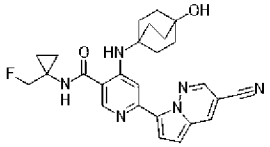
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	929	497.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)никотинамид
	930	494.5	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(пиридин-2-илметил)никотинамид
	931	494.4	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(пиридин-3-илметил)никотинамид
	932	494.4	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(пиридин-4-илметил)никотинамид
	933	395.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(пиримидин-2-илметил)никотинамид
	934	497.5	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)никотинамид

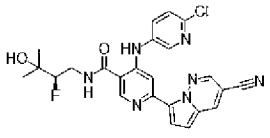
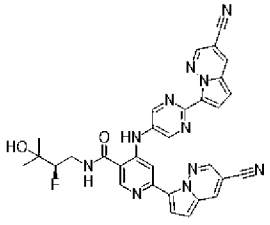
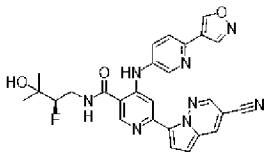
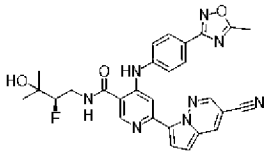
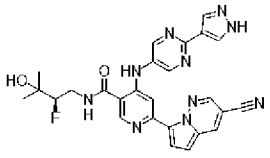
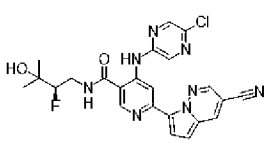
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	935	497.6	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)никотинамид
	936	527.1	2	(R)-4-(4-(5-аминопиразин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	937	560.4	33	4-(((1r,3R)-3-((бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	938	536.3	67	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1r,3R)-3-(изобутирамидометил)циклобутил)амино)никотинамид
	939	526.1	2	(R)-4-(4-(5-аминопиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	940	584.4	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-(((1r,3R)-3-((3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

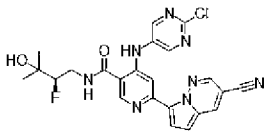
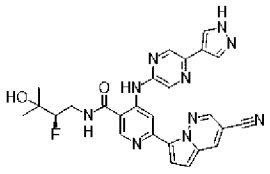
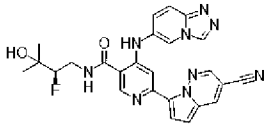
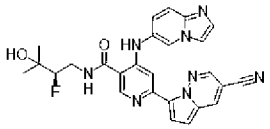
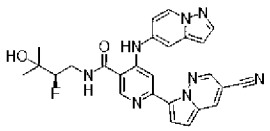
Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	941	552.4	33	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(((1R,3R)-3-(((1R,2R)-2-фторциклопропан-1-карбоксамидо)метил)циклобутил)амино)никотинамид
	942	550.3	49	(S)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	943	544.3	49	(S)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(1-морфолино-1-оксопропан-2-ил)никотинамид
	944	530.2	49	(S)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)никотинамид
	945	506.3	49	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-(метиламино)-3-оксопропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	946	520.3	49	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(3-(диметиламино)-2-фтор-3-оксопропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	947	568.3	49	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-фтор-3-оксопропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	948	575.3	49	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	949	501.4	3	метил 1-(6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамидо)циклопропан-1-карбоксилат
	950	457.5	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(1-метилциклопропил)никотинамид
	951	493.4	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	952	553.2	3	метил(((1r,3r)-3-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-5-((2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамоил)пиридин-4-ил)амино)циклобутил)метил)карбамат

Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	953	530.3	49	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)никотинамид
	954	530.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	955	472.2	3	(S)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксоазетидин-3-ил)никотинамид
	956	526.2	84	(R)-4-((5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	957	500.4	3	(S)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксопиперидин-3-ил)никотинамид
	958	500.3	3	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксопиперидин-3-ил)никотинамид

Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	959	486.3	3	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)никотинамид
	960	486.3	3	(S)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)никотинамид
	961	586.3	49	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2,2-дифтор-3-оксопропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид
	962	556.2	85	7-(5-((3-(диметиламино)-2,2-дифтор-3-оксопропил)карбамоил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид
	963	604.2	85	7-(5-((3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2,2-дифтор-3-оксопропил)карбамоил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пиридин-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид
	964	475.3	3	6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-4-((4-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)никотинамид

Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	965	494.3	83	(R)-4-((6-хлорпиридин-3-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	966	602.3	83	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-4-((2-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)пиримидин-5-ил)амино)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	967	527.2	84	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((6-(изоксазол-4-ил)пиридин-3-ил)амино)никотинамид
	968	541.4	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-((4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)амино)никотинамид
	969	527.2	2	(R)-4-((2-(1H-пиразол-4-ил)пиримидин-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	970	495.3	83	(R)-4-((5-хлорпиразин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид

Структура	Соединение	ЭС/МС, m/z	процедура	Название
	971	495.2	83	(R)-4-((2-хлорпиримидин-5-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	972	527.2	84	(R)-4-((5-(1H-пиразол-4-ил)пиразин-2-ил)амино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	973	500.2	2	(R)-4-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-иламино)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)никотинамид
	974	499.2	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-иламино)никотинамид
	975	499.3	2	(R)-6-(3-цианопирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-5-иламино)никотинамид

1H-ЯМР

Данные протонного ЯМР показаны в таблице 2.

Таблица 2

соединение	1H-ЯМР
1	1H-ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 9.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.86 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 4.72 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.27 (d, J = 2.0 Гц, 6H).
2	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.61 - 4.28 (m, 1H), 4.14 - 3.75 (m, 3H), 3.48 (td, J = 15.6, 15.2, 9.4 Гц, 1H), 2.32 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 2.00 (d, J = 37.3 Гц, 3H), 1.70 - 1.34 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
3	1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.99 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.93 (h, J = 6.4 Гц, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 2.08 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 1.93 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.40 - 1.21 (m, 3H), 1.19 (s, 6H).
4	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (dd, J = 4.9, 1.4 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.2, 2.6, 1.4 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.2, 4.9, 0.8 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
5	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 4.13 (гепт., J = 6.5 Гц, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 2.18 - 1.93 (m, 5H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).
6	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.12 (ddt, J = 15.2, 11.0, 5.3 Гц, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.53 (td, J = 11.8, 2.1 Гц, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.67 (qd, J = 11.9, 4.4 Гц, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
7	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 5.09 (dt, J = 7.7, 6.7 Гц, 1H), 4.93 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 4.72 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.87 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 1.33 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
8	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.84 - 4.68 (m, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.07 - 3.72 (m, 2H), 3.61 - 3.40 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 17.1, 8.0 Гц, 1H), 2.48 (dd, J = 17.1, 4.7 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
9	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.91 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.54 (qd, J = 13.7, 6.4 Гц, 2H), 3.26 - 3.02 (m, 2H), 2.97 - 2.73 (m, 2H), 2.50 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.81 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
10	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.84 (s, 1H), 8.55 (d, J = 11.5 Гц, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.51 - 4.27 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.50 (td, J = 14.8, 9.4 Гц, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
11	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
12	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (гепт., J = 6.2 Гц, 1H), 3.89 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.15 (d, J = 10.2 Гц, 4H), 1.69 - 1.45 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
13	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (гепт., J = 6.9, 6.4 Гц, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 8H).
14	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.2, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
15	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 3H), 4.24 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.2, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 13.0, 7.7 Гц, 2H), 2.31 - 2.11 (m, 4H), 2.05 (d, J = 14.6 Гц, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
16	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 34.6, 14.4 Гц, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.16 (s, 4H), 1.80 - 1.53 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
17	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.13 (s, 1H), 8.81 - 8.75 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.16 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.49 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
18	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.54 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.38 - 1.26 (m, 1H), 0.94 - 0.79 (m, 2H).
19	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.54 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 2.77 (dt, J = 7.6, 4.0 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.36 - 1.29 (m, 1H), 0.95 - 0.82 (m, 2H).
20	1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.77 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 3H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
21	1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.89 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Гц, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.08 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (d, J = 6.3 Гц, 2H), 2.99 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 1.45 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
22	1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.02 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.32 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.08 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.72 - 5.56 (m, 1H), 3.93 (dq, J = 13.2, 6.6 Гц, 2H), 2.81 (d, J = 4.7 Гц, 3H), 2.16 - 2.00 (m, 3H), 1.95 (d, J = 13.4 Гц, 2H), 1.64 (q, J = 12.5, 12.0 Гц, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Гц, 7H).
23	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
24	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.01 - 3.82 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 4H), 1.94 (t, J = 12.7 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
25	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.08 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 13.4, 8.0 Гц, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 13.8, 2.6 Гц, 1H), 2.77 (t, J = 11.8 Гц, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.8 Гц, 6H), 1.18 - 1.04 (m, 1H), 0.91 (q, J = 5.7 Гц, 1H).
26	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.57 (m, 3H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 - 7.05 (m, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 13.6, 7.5 Гц, 1H), 3.63 - 3.45 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 1.63 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 6H), 1.21 (td, J = 9.0, 5.8 Гц, 1H), 0.76 (q, J = 5.7 Гц, 1H).;1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.08 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 13.4, 8.0 Гц, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 13.8, 2.6 Гц, 1H), 2.77 (t, J = 11.8 Гц, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.8 Гц, 6H), 1.18 - 1.04 (m, 1H), 0.91 (q, J = 5.7 Гц, 1H).
27	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
28	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.45 (dd, J = 49.1, 7.2 Гц, 1H), 4.17 (t, J = 5.0 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 35.8, 14.4, 1.8 Гц, 1H), 3.58 (td, J = 15.6, 9.4 Гц, 1H), 3.39 (d, J = 13.7 Гц, 2H), 3.23 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).;1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66

соединение	1H-ЯМР
	(d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
29	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 4H), 3.93 (dd, J = 35.7, 15.2 Гц, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 3H), 2.07 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
30	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 - 8.67 (m, 1H), 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 5.6, 3.2 Гц, 2H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.63 - 4.31 (m, 2H), 3.96 (ddd, J = 35.8, 14.7, 4.6 Гц, 1H), 3.83 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 1.75 (dt, J = 15.1, 8.2 Гц, 1H), 1.62 - 1.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 8H), 1.07 - 0.80 (m, 1H), 0.78 - 0.63 (m, 1 H).
31	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 2H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.16 (t, J = 4.7 Гц, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 11.9, 4.8 Гц, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 3H), 2.59 (s, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
32	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 2H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.65 (ddd, J = 14.8, 11.0, 3.6 Гц, 1H), 2.17 (d, J = 11.8 Гц, 1H), 2.02 (d, J = 11.9 Гц, 1H), 1.68 (dt, J = 14.9, 4.0 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
33	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
34	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.16 (p, J = 6.5 Гц, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
35	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.40 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 4.00 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 3.92 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.34 (s, 3H).
36	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 (ddd, J = 9.6, 7.5, 3.8 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (td, J = 8.3, 5.8 Гц, 1H), 3.77 (dd, J = 9.3, 3.5 Гц, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
37	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 (dq, J = 9.7, 3.8 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 2H), 3.84 (td, J = 8.4, 5.9 Гц, 1H), 3.77 (dd, J = 9.3, 3.5 Гц, 1H), 2.33 (dtd, J = 13.0, 8.0, 6.7 Гц, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Гц, 6H).
38	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.81 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 13.9, 6.1 Гц, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 3.76 (h, J = 6.4 Гц, 1H), 2.75 (d, J = 4.4 Гц, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
39	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.81 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.81 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 3.76 (h, J = 6.4 Гц, 1H), 1.25 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
40	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.29 (m, 2H), 3.95 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H). 2 протона перекрыты пиками растворителя.
41	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.27 (s, 6H).
42	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 3H), 3.66 (t, J = 10.5 Гц, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 2.10 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 1.80 - 1.65 (m,

соединение	1H-ЯМР
	2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
43	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Гц, 2H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.67 - 5.58 (m, 1H), 5.26 - 5.00 (m, 4H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.09 - 3.84 (m, 1H), 3.64 - 3.43 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
44	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.27 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 4H), 3.79 - 3.60 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.96 (s, 4H), 1.20 (d, J = 2.0 Гц, 6H).
45	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.54 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 0.95 - 0.79 (m, 2H).
46	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.29 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 1.91 - 1.71 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
47	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.61 - 3.43 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
48	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.58 (t, J = 59.6 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.36 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 1H), 3.66 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
49	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.06 (q, J = 8.7 Гц, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
50	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.19 (t, J = 6.2 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.66 - 3.43 (m, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 2H), 2.23 - 2.03 (m, 4H), 1.85 (d, J = 14.8 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
51	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 2H).
52	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 4.9, 1.8 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.83 (dd, J = 7.8, 6.0 Гц, 1H), 4.45 (t, J = 6.2 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.5 Гц, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.35 (t, J = 7.1 Гц, 1H), 3.20 - 3.01 (m, 1H), 2.02 (q, J = 7.3 Гц, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 6.4, 1.4 Гц, 8H).
53	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 10.6, 5.7 Гц, 1H), 3.64 - 3.40 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.52 (td, J = 14.1, 7.6 Гц, 1H), 2.21 (dt, J = 12.7, 6.1 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
54	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 3H), 4.76 - 4.71 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 48.6, 8.1 Гц, 1H), 4.12 - 3.84 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
55	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 2.87 (tt, J = 7.2, 3.8 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.15 - 1.06 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H).
56	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 4.08 - 3.79 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 1.52 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
57	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 2H), 4.18 (t, J = 12.8 Гц, 1H), 4.08 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.63 (m, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

соединение	1Н-ЯМР
58	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.98 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.68 - 3.45 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
59	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
60	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.33 (p, J = 8.2 Гц, 1H), 4.13 (гепт., J = 6.4 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (p, J = 8.3 Гц, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.18 (m, 5H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
61	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 1H), 2.14 - 1.84 (m, 3H), 1.82 - 1.52 (m, 5H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
62	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.0 Гц, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.94 (dd, J = 36.5, 14.3 Гц, 1H), 3.64 - 3.42 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.21 (d, J = 13.3 Гц, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 3H), 1.76 - 1.41 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
63	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 2.10 - 1.83 (m, 3H), 1.83 - 1.52 (m, 5H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
64	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.08 - 3.80 (m, 2H), 3.61 - 3.39 (m, 1H), 2.08 (d, J = 12.0 Гц, 2H), 1.82 (d, J = 11.9 Гц, 2H), 1.74 - 1.34 (m, 6H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
65	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.06 - 3.76 (m, 3H), 3.58 - 3.38 (m, 1H), 2.31 (d, J = 12.3 Гц, 1H), 2.12 - 1.85 (m, 4H), 1.61 - 1.33 (m, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
66	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.18 (гепт., J = 6.4 Гц, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
67	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.63 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 8.49 (dd, J = 2.3, 1.1 Гц, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 10.9, 0.9 Гц, 1H), 7.77 (dd, J = 4.9, 1.2 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 12.7, 0.9 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 6.35 - 5.87 (m, 1H), 5.33 - 5.17 (m, 1H), 4.46 (ddd, J = 48.8, 9.0, 2.0 Гц, 1H), 4.11 - 3.81 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 7H), 1. 19 - 1.03 (m, 2H).
68	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.68 (m, 2H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
69	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.16 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.29 (s, 6H).
70	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 4.46 (dd, J = 48.9, 8.1 Гц, 1H), 3.98 (dd, J = 36.8, 14.5 Гц, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
71	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 - 8.55 (m, 2H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.72 - 4.51 (m, 3H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 4.15 (гепт., J = 6.3 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
72	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 2H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 2H), 3.69 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 2.92 (qd, J = 9.9, 5.9 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
73	1Н-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H),

соединение	1H-ЯМР
	4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.54 (qd, J = 13.7, 6.4 Гц, 2H), 3.26 - 3.03 (m, 2H), 2.96 - 2.66 (m, 2H), 2.51 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 1.83 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
74	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.31 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 36.1, 14.6 Гц, 1H), 3.75 (qd, J = 14.1, 6.4 Гц, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.44 - 3.21 (m, 2H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.81 (m, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.19 - 1.92 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
75	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.24 (t, J = 10.3 Гц, 1H), 4.05 - 3.82 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 3.20 (d, J = 14.5 Гц, 2H), 2.47 (d, J = 13.8 Гц, 2H), 2.33 (t, J = 11.1 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
76	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.96 - 4.75 (m, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.94 (dd, J = 36.3, 14.7 Гц, 1H), 3.73 (dd, J = 13.7, 7.5 Гц, 1H), 3.61 - 3.16 (m, 4H), 2.80 (td, J = 13.7, 6.1 Гц, 1H), 2.44 (dq, J = 15.2, 8.0 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6 H).
77	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 - 8.64 (m, 2H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 3H), 4.59 - 4.20 (m, 3H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
78	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.92 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.12 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.75 - 4.47 (m, 3H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.16 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
79	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.92 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.12 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.30 (dd, J = 14.3, 9.9 Гц, 2H), 4.16 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 4.00 (dd, J = 14.5, 5.5 Гц, 2H), 3.69 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
80	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.56 - 3.39 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 12H).
81	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.01 - 3.76 (m, 3H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.61 (td, J = 12.0, 5.2 Гц, 1H), 1.51 (t, J = 12.4 Гц, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 9H).
82	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.56 (d, J = 6.7 Гц, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.41 (ddd, J = 48.9, 9.2, 2.3 Гц, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 1H), 3.00 - 2.79 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 7H).
83	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 2H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.91 (t, J = 7.7 Гц, 3H), 4.81 (dd, J = 8.2, 5.6 Гц, 2H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.05 - 3.81 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.43 (d, J = 13.8 Гц, 2H), 2.12 - 1.84 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
84	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.20 (tt, J = 55.0, 3.3 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.09 (td, J = 15.4, 3.3 Гц, 2H), 3.95 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.49 (ddd, J = 15.9, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
85	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.54 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 3.24 (dd, J = 8.9, 6.5 Гц, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.14 (dq, J = 9.4, 7.0 Гц, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
86	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 - 8.55 (m, 2H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.88 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 4.42 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 4.16 (td, J = 13.8, 12.7, 7.5 Гц, 2H), 3.69 - 3.43 (m, 2H), 3.18 - 2.92 (m, 2H), 2.31 (d, J = 13.2 Гц, 2H), 2.00 (d, J = 16.6 Гц, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
87	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.24 (s, 6H).

соединение	1H-ЯМР
88	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.14 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
89	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.29 (tt, J = 55.0, 3.6 Гц, 1H), 4.67 (td, J = 14.7, 3.6 Гц, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
90	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.14 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.85 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 6H), 1.53 (dt, J = 13.4, 8.4 Гц, 2H), 1.46 - 1.30 (m, 6H), 1.23 (s, 3H).
91	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 2.21 - 2.02 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.79 (dtd, J = 11.2, 8.6, 4.0 Гц, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 6H).
92	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.88 (dd, J = 6.9, 5.8 Гц, 2H), 3.46 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
93	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.61 - 8.51 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.69 (t, J = 4.9 Гц, 1H), 4.55 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 4.42 (ddt, J = 49.0, 9.1, 2.6 Гц, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 1H), 2.24 (dd, J = 12.6, 7.7 Гц, 1H), 1.86 - 1.54 (m, 4H), 1.39 - 1.18 (m, 7H).
94	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 11.9, 2.3 Гц, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.89 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.65 (t, J = 5.3 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.9, 9.2, 2.3 Гц, 1H), 4.02 (dt, J = 9.8, 4.3 Гц, 1H), 3.88 (ddd, J = 35.4, 14.5, 2.3 Гц, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 2.53 - 2.38 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.79 (dt, J = 12.2, 4.0 Гц, 1H), 1.67 (tt, J = 9.5, 4.3 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 7H).
95	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.43 (s, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 3.89 - 3.63 (m, 5H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
96	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.56 - 8.48 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.27 (p, J = 8.2 Гц, 1H), 3.84 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 2.70 (ddt, J = 9.7, 7.8, 2.4 Гц, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.3 Гц, 7H).
97	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.9, 9.0, 2.3 Гц, 1H), 3.89 (ddd, J = 35.3, 14.5, 2.3 Гц, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 3H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 0.86 - 0.68 (m, 4H).
98	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 3H), 4.12 - 3.85 (m, 3H), 3.61 - 3.39 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
99	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.22 (p, J = 7.6 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.48 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.72 (ddt, J = 9.4, 7.5, 2.4 Гц, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
100	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.72 (s, 4H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
101	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.74 (dd, J = 7.9, 3.2 Гц, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 2.44 (t, J = 5.0 Гц, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.80 - 1.21 (m, 13H).
102	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 4.10 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 4.02 - 3.84 (m, 1H), 3.61 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 3.48 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
103	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.69 (m, 2H), 3.49 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.27 (p, J = 7.3 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
104	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.06 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 49.3, 9.2 Гц, 1H), 3.79 (s, 4H), 1.15 (d, J = 5.0 Гц, 7H).
105	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.88 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.42 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 4.29 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 1.16 (d, J = 4.3 Гц, 8H).
106	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.82 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.72 - 8.60 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.35 (ddd, J = 49.5, 9.1, 1.5 Гц, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.29 (m, 2H), 2.33 - 2.03 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.15 (d, J = 4.3 Гц, 6H).
107	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.46 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.51 (d, J = 5.6 Гц, 2H), 4.34 (ddd, J = 49.3, 9.5, 2.0 Гц, 1H), 3.90 - 3.59 (m, 1H), 3.48 - 3.24 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.15 (d, J = 5.5 Гц, 6H).
108	
109	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 - 8.57 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 2H), 3.93 (d, J = 35.5 Гц, 2H), 3.49 (d, J = 9.9 Гц, 2H), 2.94 - 2.71 (m, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 1.29 (s, 4H).
110	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 - 8.63 (m, 2H), 8.05 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.91 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 4.73 (dd, J = 8.2, 4.4 Гц, 2H), 4.52 - 4.28 (m, 3H), 3.80 - 3.40 (m, 5H), 2.76 (dd, J = 13.9, 7.0 Гц, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
111	
112	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.96 (ddd, J = 36.7, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.26 - 1.19 (m, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H).
113	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.57 - 2.42 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
114	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (dd, J = 49.1, 9.1 Гц, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 36.2, 14.4 Гц, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.45 (d, J = 14.6 Гц, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 7H).
115	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (dd, J = 49.0, 9.3 Гц, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.03 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.38 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.52 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 1.80 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 7H), 1.05 (s, 2H), 1.04 (s, 2H).
116	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.03 (t, J = 16.4 Гц, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.34 (t, J = 1.2 Гц, 6H).
117	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.49 (s, 1H), 8.43 - 8.31 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 48.5, 8.8, 2.5 Гц, 1H), 4.08 (p, J = 7.6 Гц, 1H), 3.88 (ddd, J = 34.2, 14.5, 2.4 Гц, 1H), 3.45 (ddd, J = 17.2, 14.5, 8.8 Гц, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.28 (t, J = 1.9 Гц, 6H).
118	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.53 (d, J = 1.6 Гц, 2H), 8.50 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 1H), 7.05 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 48.9, 9.1, 2.3 Гц, 1H), 3.86 (ddd, J = 35.2, 14.5, 2.4 Гц, 1H), 3.46 (ddd, J = 16.6, 14.5, 9.1 Гц, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 0.86 (dt, J = 7.9, 1.9 Гц, 4H).
119	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.78 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.06 - 3.90 (m, 1H),

соединение	1H-ЯМР
	3.82 (t, J = 5.0 Гц, 2H), 3.52 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
120	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.14 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 4.06 (q, J = 8.1 Гц, 1H), 2.49 (ddd, J = 9.3, 7.6, 2.9 Гц, 2H), 2.16 (td, J = 9.1, 2.8 Гц, 2H), 1.39 (d, J = 6.3 Гц, 9H).
121	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.26 - 4.00 (m, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.23 - 2.97 (m, 4H), 2.19 (d, J = 13.9 Гц, 2H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
122	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.50 - 3.09 (m, 4H), 2.46 - 2.19 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H)
123	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.16 (h, J = 6.4 Гц, 1H), 3.57 (dd, J = 13.6, 7.8 Гц, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 2.64 (dq, J = 13.2, 6.3 Гц, 1H), 2.34 (dq, J = 13.5, 8.4 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
124	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 1H), 2.56 - 2.31 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
125	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.60 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 24.4, 12.3 Гц, 5H), 1.61 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 7H), 0.89 - 0.81 (m, 2H), 0.77 - 0.67 (m, 2H).
126	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 5H), 3.41 - 3.34 (m, 4H), 2.03 (dd, J = 23.5, 11.8 Гц, 4H), 1.57 - 1.36 (m, 10H).
127	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 2.17 - 1.91 (m, 4H), 1.65 - 1.45 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
128	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.2, 2.0 Гц, 1H), 4.30 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 4.08 - 3.90 (m, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 1H), 1.58 (t, J = 7.3 Гц, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
129	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 - 8.61 (m, 2H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.45 (dd, J = 48.4, 7.7 Гц, 1H), 4.21 (t, J = 6.1 Гц, 2H), 3.97 (dd, J = 36.4, 14.4 Гц, 1H), 3.71 - 3.40 (m, 1H), 2.73 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.11 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 1.92 (q, J = 5.9 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
130	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 4.19 (dd, J = 7.4, 5.8 Гц, 1H), 4.09 - 3.80 (m, 3H), 3.49 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.67 (dq, J = 13.4, 7.3 Гц, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 9H), 1.19 (s, 1H).
131	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 12H), 1.87 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
132	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 1.92 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
133	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.2, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.64 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.56 (t, J = 5.7 Гц, 2H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.01 (p, J = 6.3 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
134	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 2H), 4.39 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.55 - 1.38 (m, 9H).
135	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m,

соединение	1H-ЯМР
	2H), 1.57 - 1.43 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.36 (s, 6H).
136	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 3.5 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 1.6 Гц, 1H), 4.63 - 4.30 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.3 Гц, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 1H), 3.10 - 2.83 (m, 2H), 2.50 - 2.23 (m, 2H), 1.55 (d, J = 21.9 Гц, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
137	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 3.49 (dddd, J = 15.8, 14.6, 9.4, 1.1 Гц, 1H), 2.25 - 2.06 (m, 1H), 1.68 (tdd, J = 12.1, 8.0, 4.8 Гц, 1H), 1.43 (dtd, J = 13.4, 7.7, 3.7 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
138	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.31 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.97 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.1, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.23 (s, 6H).
139	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 3.13 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 2.34 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 2.22 (q, J = 11.3, 10.6 Гц, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
140	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 9.6 Гц, 2H), 8.51 (dd, J = 21.6, 2.2 Гц, 2H), 7.96 - 7.68 (m, 3H), 7.61 - 7.37 (m, 2H), 7.06 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.1, 2.2 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 35.8, 14.5, 2.3 Гц, 1H), 3.65 - 3.41 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
141	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.80 (s, 1H), 8.72 - 8.57 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.91 - 7.74 (m, 2H), 7.74 - 7.39 (m, 4H), 7.05 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.37 (ddd, J = 49.2, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.92 - 3.59 (m, 1H), 3.42 (ddd, J = 16.1, 14.4, 9.2 Гц, 1H), 1.16 (dd, J = 4.2, 1.6 Гц, 6H).
142	
143	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 - 7.43 (m, 5H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 15.9, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.52 - 1.11 (m, 6H).
144	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10.06 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.87 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.84 - 4.50 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 36.6, 14.1 Гц, 1H), 3.72 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 1.18 (s, 6H).
145	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11.55 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 - 8.81 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Гц, 6H).
146	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12.06 (s, 1H), 9.42 (d, J = 22.2 Гц, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.3 Гц, 6H), 1.12 (d, J = 1.8 Гц, 3H).
147	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 4.17 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 3.99 - 3.78 (m, 3H), 3.48 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 2.67 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 2.13 (q, J = 2.1, 1.6 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
148	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 4.15 - 3.77 (m, 5H), 3.47 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.20 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 2.33 (ddd, J = 6.8, 2.0, 1.1 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
149	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.93 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.84 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.39 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.56 (p, J = 8.3 Гц, 1H), 3.43 - 3.21 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 2H), 1.16 (ddd, J = 14.5, 11.1, 7.7 Гц, 2H), 0.58 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
150	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (dd, J = 2.2, 0.5 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 0.4 Гц, 1H), 4.70 - 4.52 (m, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 2H), 4.14 (dt, J = 10.6, 5.0 Гц, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 2H), 3.67 - 3.43 (m, 3H), 2.32 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
151	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.73 - 4.52 (m, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 2H), 4.14 (dt, J = 10.7, 5.1 Гц, 1H), 4.07 - 3.86 (m, 2H), 3.74 - 3.41 (m, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
152	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 5.0, 0.5 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.66 (ddd, J = 9.3, 7.7, 2.8 Гц, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
153	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.36 (p, J = 8.2 Гц, 1H), 4.13 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 2.52 (ddd, J = 11.8, 7.4, 5.0 Гц, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 1.97 (m, 6H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.31 (s, 3H).
154	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.02 - 3.74 (m, 2H), 3.48 (td, J = 15.3, 9.8 Гц, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.66 (td, J = 13.3, 4.0 Гц, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 9H).
155	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 4.04 - 3.82 (m, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (dd, J = 17.1, 5.3 Гц, 1H), 2.54 (dd, J = 17.1, 8.4 Гц, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
156	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 1.3 Гц, 2H), 7.61 (t, J = 1.7 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.67 (dd, J = 1.9, 0.9 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.2, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 2H), 4.03 - 3.84 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 2.21 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
157	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (dd, J = 3.2, 2.2 Гц, 1H), 8.68 - 8.50 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 7.8, 5.0 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.69 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 5.1, 4.0 Гц, 1H), 6.60 - 6.36 (m, 2H), 4.52 - 4.27 (m, 2H), 4.27 - 4.07 (m, 1H), 1.40 (dd, J = 6.4, 1.7 Гц, 6H).
158	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (dd, J = 7.7, 2.1 Гц, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 2H), 3.74 (d, J = 10.6 Гц, 1H), 3.47 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 12H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
159	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.70 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 3H), 3.99 - 3.79 (m, 3H), 3.47 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.22 - 2.04 (m, 12H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
160	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.29 (tt, J = 6.8, 3.5 Гц, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 2H), 4.05 (ddd, J = 33.0, 14.5, 2.9 Гц, 1H), 3.58 (ddd, J = 16.7, 14.5, 8.7 Гц, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 4H), 2.50 (tt, J = 7.0, 3.6 Гц, 1H), 1.30 (t, J = 2.1 Гц, 6H), 0.72 (td, J = 6.9, 4.8 Гц, 2H), 0.53 - 0.43 (m, 2H).
161	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.99 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.30 (tt, J = 6.7, 3.8 Гц, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 2H), 4.05 (ddd, J = 33.1, 14.5, 2.9 Гц, 1H), 3.58 (ddd, J = 16.7, 14.5, 8.8 Гц, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.83 - 2.67 (m, 4H), 1.35 - 1.26 (m, 6H).
162	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.98 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.29 (tt, J = 6.9, 3.7 Гц, 1H), 4.52 (dd, J = 8.8, 2.8 Гц, 1H), 4.41 (td, J = 8.9, 8.1, 2.4 Гц, 1H), 4.05 (ddd, J = 33.0, 14.5, 2.9 Гц, 1H), 3.58 (ddd, J = 16.7, 14.5, 8.7 Гц, 1H), 2.77 (ddt, J = 11.9, 8.0, 3.5 Гц, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (dt, J = 14.0, 6.4 Гц, 2H), 1.30 (dd, J = 2.9, 1.7 Гц, 6H).
163	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 1H), 4.99 (dt, J = 10.4, 5.9 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.6, 8.8, 2.8 Гц, 1H), 4.04 (ddd, J = 33.4, 14.5, 2.8 Гц, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 0H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.48 (tt, J = 7.0, 3.6 Гц, 1H), 2.35 (d, J = 12.0 Гц, 2H), 2.10 (d , J = 12.6 Гц, 2H), 1.85 (q, J = 12.1 Гц, 2H), 1.55 (q, J = 11.1 Гц, 2H), 1.30 (dd, J = 3.5, 1.6 Гц, 6H), 0.70 (td, J = 6.9, 4.8 Гц, 2H), 0.51 - 0.42 (m, 2H).
164	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.96 (dq, J = 10.6, 6.0, 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.6, 8.8, 2.8 Гц, 1H), 4.04 (ddd, J = 33.2, 14.5, 2.8 Гц, 1H), 3.68 (tt, J = 11.3, 3.9 Гц, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 2.91 (s,

соединение	1H-ЯМР
	6H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.09 (dd, J = 13.4, 3.7 Гц, 2H), 1.83 (q, J = 12.0 Гц, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 2H), 1.29 (dd, J = 3.6, 1.6 Гц, 6H).
165	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.00 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.00 (dt, J = 10.3, 6.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.6, 8.8, 2.8 Гц, 1H), 4.04 (ddd, J = 33.5, 14.5, 2.8 Гц, 1H), 3.70 - 3.50 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.34 (d, J = 12.6 Гц, 2H), 2.10 (d, J = 13.0 Гц, 2H), 1.85 (q, J = 11.7 Гц, 2H), 1.51 (q, J = 10.7 Гц, 2H), 1.30 (dd, J = 3.5, 1.6 Гц, 6H).
166	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.3 Гц, 1H), 4.08 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.4 Гц, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.47 (tt, J = 7.0, 3.6 Гц, 1H), 2.23 (d, J = 14.0 Гц, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 4H), 1.67 (q, J = 11.4, 10.5 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 0.70 (td, J = 6.9, 4.8 Гц, 2H), 0.49 - 0.40 (m, 2H).
167	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.96 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.48 (ddd, J = 48.9, 9.2, 2.4 Гц, 1H), 4.10 (ddd, J = 36.1, 14.5, 2.4 Гц, 1H), 3.72 (t, J = 11.0 Гц, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.36 - 2.24 (m, 2H), 1.95 (d, J = 13.7 Гц, 1H), 1.87 (d, J = 16.2 Гц, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.29 (s, 6H).
168	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.94 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.4 Гц, 1H), 4.07 (ddd, J = 36.2, 14.5, 2.4 Гц, 1H), 3.67 (t, J = 10.1 Гц, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.22 (d, J = 14.1 Гц, 2H), 1.96 (t, J = 13.3 Гц, 2H), 1.87 (dd, J = 13.1, 4.3 Гц, 2H), 1.66 (d, J = 15.7 Гц, 2H), 1.30 (s, 6H).
169	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.96 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 8.8, 2.7 Гц, 1H), 4.39 (dd, J = 8.8, 2.7 Гц, 1H), 4.18 - 3.97 (m, 2H), 3.62 - 3.46 (m, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 4H), 1.30 (t, J = 1.6 Гц, 6H).
170	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.87 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.34 (dt, J = 8.2, 1.8 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.96 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
171	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (ddd, J = 5.0, 1.8, 0.9 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 0.8 Гц, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (dt, J = 7.9, 1.0 Гц, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.6, 5.0, 1.1 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 3.96 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.51 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 7H).
172	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 3H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.60 (t, J = 2.2 Гц, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 4.08 - 3.93 (m, 1H), 3.54 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
173	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.41 (dd, J = 50.0, 8.7 Гц, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 3.73 - 3.57 (m, 9H), 3.48 (td, J = 15.6, 9.4 Гц, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 5H), 1.92 (d, J = 13.2 Гц, 2H), 1.77 (q, J = 12.7 Гц, 2H), 1.55 (q, J = 12.5, 12.1 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
174	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.66 (t, J = 11.5 Гц, 2H), 4.47 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 4.33 (t, J = 12.4 Гц, 3H), 3.92 (dd, J = 34.8, 15.2 Гц, 2H), 3.48 (td, J = 15.5, 9.4 Гц, 1H), 2.44 (t, J = 11.9 Гц, 1H), 2.24 (d, J = 12.6 Гц, 2H), 1.96 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 1.73 (q, J = 12.8, 12.4 Гц, 2H), 1.52 (d, J = 12.2 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
175	
176	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.94 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Гц, 2H), 7.84 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.13 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 47.8, 8.5 Гц, 1H), 3.98 (dd, J = 36.4, 14.0 Гц, 1H), 3.66 - 3.44 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 6H).
177	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 - 8.69 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.79 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 36.6, 14.7

соединение	1H-ЯМР
	Гц, 1H), 3.53 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
178	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 2H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.77 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 1H), 3.53 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
179	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.12 - 3.88 (m, 4H), 3.53 (ddd, J = 16.3, 14.8, 9.4 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
180	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
181	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.11 (s, 1H), 8.78 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.33 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.44 (ddd, J = 48.9, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
182	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.05 - 3.78 (m, 2H), 3.58 - 3.39 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.36 - 2.17 (m, 3H), 1.95 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.58 - 1.41 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
183	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11.19 (m, 1H), 9.21 - 9.04 (m, 3H), 8.95 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.84 - 8.73 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.16 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.31 (dd, J = 48.9, 9.2 Гц, 1H), 3.68-3.82 (m, 1H), 3.35 (t, J = 11.9 Гц, 1H), 1.18 - 1.10 (m, 6H).
184	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10.73 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.38 (dd, J = 49.5, 9.4 Гц, 1H), 3.87 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.35 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 6H).
185	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11.58 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.17 - 9.09 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.87 - 8.79 (m, 2H), 8.51 (dd, J = 11.7, 2.0 Гц, 2H), 8.24 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.41 (dd, J = 49.7, 9.2 Гц, 1H), 1.17 (dd, J = 6.2, 1.6 Гц, 7H).
186	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10.87 (s, 1H), 9.21 - 9.04 (m, 1H), 8.91 - 8.83 (m, 2H), 8.74 (dd, J = 5.2, 2.4 Гц, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.38 (dd, J = 49.3, 9.3 Гц, 1H), 3.78 (dd, J = 37.8, 10.6 Гц, 1H), 3.53 - 3.34 (m, 1H), 1.16 (dd, J = 5.6, 1.6 Гц, 6H).
187	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10.65 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.38 (dd, J = 49.7, 9.0 Гц, 1H), 3.78 (dd, J = 36.5, 15.0 Гц, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (dd, J = 5.5, 1.6 Гц, 7H).
188	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.46 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.76 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.40 (q, J = 7.3 Гц, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.03 (d, J = 5.7 Гц, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.89 (dt, J = 18.4, 7.4 Гц, 2H), 1.68 (dt, J = 13.2, 6.6 Гц, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
189	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.47 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 7.1 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.40 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 4.22 (dt, J = 5.9, 2.8 Гц, 1H), 4.04 (q, J = 6.7 Гц, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 1.89 (dddt, J = 21.0, 12.1, 7.7, 4.4 Гц, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.29 (d , J = 6.3 Гц, 6H).
190	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.52 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 1.77 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.53 (d, J = 12.8 Гц, 3H), 1.38 (t, J = 12.1 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 6.3 Гц, 7H).
191	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.53 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.98 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 7.83 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 4.06 (h, J = 6.7 Гц, 1H), 3.97 (s, 1H), 1.77 (d, J = 12.7 Гц, 2H), 1.66 (t, J = 12.2 Гц, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 3H), 1.38 (t, J = 11.6 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
192	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.55 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 8.99 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 7.7 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 4.06 (h, J = 6.6 Гц, 1H), 3.97 (s, 1H), 1.77 (d, J = 12.6 Гц, 2H), 1.66 (t, J = 12.1 Гц, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.3 Гц, 7H).
193	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.63 - 9.47 (m, 1H), 8.98 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.83 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.80 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.06 (h, J = 6.6 Гц, 1H), 3.76 (ddt, J = 22.8, 9.0, 3.9 Гц, 1H), 3.43 (dt, J = 11.0, 6.5 Гц, 1H), 2.03 (d, J = 12.1 Гц, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.70 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 6.3 Гц, 6H), 1.27 - 0.90 (m, 4H).
194	
195	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 49.8, 9.3 Гц, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 2.40 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 8H).
196	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 1.4 Гц, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.42 (d, J = 15.9 Гц, 2H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.79 (d, J = 3.0 Гц, 4H), 4.55 - 4.30 (m, 1H), 4.10 - 3.88 (m, 1H), 3.79 (d, J = 2.8 Гц, 3H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
197	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 8.55 (dd, J = 11.7, 2.2 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.46 (dd, J = 48.4, 8.5 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 36.6, 15.2 Гц, 1H), 3.53 (dt, J = 15.0, 7.5 Гц, 1H), 2.21 (d, J = 5.0 Гц, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
198	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.69 (q, J = 9.3 Гц, 2H), 3.62 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
199	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 2H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.41 (tt, J = 7.2, 3.5 Гц, 1H), 5.03 - 4.89 (m, 2H), 4.79 (ddd, J = 8.2, 5.8, 5.0 Гц, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.13 - 3.77 (m, 2H), 3.68 - 3.42 (m, 2H), 2.73 (dt, J = 16.1, 7.9 Гц, 1H), 2.62 - 2.45 (m, 0H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
200	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 1.8 Гц, 2H), 8.53 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 4H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 2.49 (t, J = 8.1 Гц, 2H), 2.19 - 1.98 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
201	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 - 8.68 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.64 - 7.40 (m, 4H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 3H), 4.44 - 4.33 (m, 3H), 3.99 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 7H).
202	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.52 - 7.5 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.99 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 1.66 (ddd, J = 12.6, 8.0, 4.7 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 7H), 0.90 (dt, J = 4.6, 3.0 Гц, 2H), 0.81 (dt, J = 8.1, 3.2 Гц, 2H).
203	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (ddd, J = 36.7, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.65 - 3.43 (m, 1H), 2.54 (p, J = 6.9 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.17 (d, J = 6.9 Гц, 6H).
204	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.99 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.31 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.19 (t, J = 7.6 Гц, 3H).
205	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.49 (t, J = 11.1 Гц, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.08 - 3.85 (m, 1H), 3.54 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
206	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.96 (td, J = 7.7, 3.2 Гц, 2H), 4.83 - 4.72 (m, 2H), 4.70 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.10 - 3.70 (m, 3H), 3.66 - 3.42 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 14.7, 7.7 Гц, 1H), 2.61 - 2.45 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
207	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 - 4.31 (m, 0H), 4.00 (dd, J = 36.9, 14.4 Гц, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
208	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.31 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 4.45 (dd, J = 48.8, 8.0 Гц, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 3H), 2.72 - 2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
209	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.84 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
210	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 48.9, 9.2 Гц, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.55 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
211	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.85 (s, 0H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 4H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 48.9, 9.2, 2.0 Гц, 1H), 4.10 - 3.84 (m, 1H), 3.68 - 3.42 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.32 (d, J = 3.1 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.27 (d, J = 1.7 Гц, 2H).
212	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 5H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.31 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 36.9, 15.1 Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 1.33 - 1.30 (m, 4H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
213	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.8 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 3.91 (t, J = 5.3 Гц, 4H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.67 - 3.42 (m, 1H), 3.37 (t, J = 5.3 Гц, 4H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
214	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 1.66 (s, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
215	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.64 - 3.42 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
216	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.33 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 36.5, 13.7 Гц, 1H), 3.65 - 3.43 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
217	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.07 (t, J = 72.6 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 48.9, 9.2, 2.0 Гц, 1H), 4.18 - 3.83 (m, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
218	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.13 - 3.88 (m, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
219	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.82 (d, J = 5.3 Гц, 2H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.60 - 4.31 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
220	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (d, J = 1.7 Гц, 2H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.37 (ddd, J = 10.3, 8.2, 2.3 Гц, 3H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
221	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.92 (dd, J = 7.5, 1.8 Гц, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 3H), 7.67 (s, 2H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.46 (dd, J = 49.2, 7.9 Гц, 1H), 3.97 (dd, J = 36.3, 14.7 Гц, 1H), 3.67 - 3.47 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
222	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.64 - 4.30 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 36.6, 14.8 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.4, 14.7, 9.3 Гц, 1H), 2.14 (dt, J = 8.4, 3.7 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.25 - 1.09 (m, 2H), 0.96 - 0.78 (m, 2H).
223	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.32 (t, J = 6.9 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.10 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 2.69 - 2.51 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
224	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.10 - 3.76 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.69 - 3.41 (m, 3H), 2.49 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
225	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 1.7 Гц, 2H), 8.52 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 (dd, J = 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.98 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 7H).
226	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.91 - 8.84 (m, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.06 (t, J = 55.2 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
227	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.4, 2.5 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.82 (t, J = 55.2 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
228	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 8.04 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 7.36 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
229	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.24 (dt, J = 5.0, 1.5 Гц, 1H), 8.18 (ddd, J = 9.7, 7.7, 1.8 Гц, 1H), 8.09 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.7, 4.9, 1.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
230	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 7.87 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.59 - 4.29 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 36.2, 14.5 Гц, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
231	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.30 (ddd, J = 8.0, 5.2, 2.7 Гц, 1H), 4.50 (dd, J = 9.7, 7.7 Гц, 2H), 4.40 (dd, J = 9.2, 6.0 Гц, 2H), 3.97 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.60 - 3.39 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
232	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.50 (p, J = 7.2 Гц, 1H), 4.61 (dd, J = 7.2, 4.0 Гц, 4H), 4.54 - 4.31 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 36.3, 14.6 Гц, 1H), 3.53 (td, J = 15.6, 9.5 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
233	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.30

соединение	1H-ЯМР
	(d, J = 1.6 Гц, 6H).
234	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.01 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.83 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.08 - 3.84 (m, 1H), 3.69 - 3.40 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
235	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.33 (m, 2H), 4.26 (d, J = 13.5 Гц, 2H), 4.07 - 3.86 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (td, J = 15.3, 9.2 Гц, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.17 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 2.00 (td, J = 12.2, 4.4 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
236	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.63 (dt, J = 10.5, 5.6 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.08 - 3.84 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.48 - 2.21 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
237	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.12 (td, J = 5.4, 2.8 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 9.9, 5.8 Гц, 1H), 4.03 - 3.83 (m, 2H), 3.52 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.68 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.32 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
238	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 2H), 3.99 - 3.78 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 10.9, 7.8 Гц, 1H), 3.49 (td, J = 15.0, 9.3 Гц, 1H), 3.34 (dd, J = 11.0, 3.3 Гц, 2H), 3.11 - 2.92 (m, 2H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (dt, J = 13.5, 6.2 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
239	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.12 (td, J = 5.5, 2.9 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.52 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.56 (dtd, J = 13.4, 8.4, 6.9 Гц, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
240	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.60 - 4.32 (m, 1H), 4.09 - 3.88 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.63 (d, J = 13.1 Гц, 1H), 2.60 (s, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 7H).
241	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Гц, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.0 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.4, 2.1 Гц, 1H), 3.65 - 3.43 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
242	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.10 (dd, J = 20.4, 12.3 Гц, 3H), 4.02 - 3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (td, J = 15.5, 9.4 Гц, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.11 (d, J = 13.1 Гц, 2H), 1.80 - 1.54 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
243	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.09 (td, J = 9.8, 4.8 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.67 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 3.48 (ddd, J = 16.0, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.13 (d, J = 12.9 Гц, 2H), 1.89 - 1.61 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
244	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.07 (dt, J = 9.9, 5.5 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.69 (d, J = 13.0 Гц, 2H), 3.49 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.17 (d, J = 13.1 Гц, 2H), 1.86 - 1.65 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
245	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.3, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 3.64 - 3.44 (m, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 0H), 2.97 (d, J = 10.7 Гц, 6H), 2.25 (s, 2H), 2.02 (t, J = 18.2 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
246	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (dd, J = 50.1, 8.6 Гц, 2H), 4.05 - 3.83 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 11.2, 8.0 Гц, 1H), 3.64 - 3.40 (m, 4H), 3.07 - 2.79 (m, 2H), 2.62 (dt, J = 14.0, 7.8 Гц, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.65 (ddd, J = 19.9, 13.4, 7.0 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
247	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (dd, J = 48.8, 7.9 Гц, 1H), 4.24 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 3.95 (dd, J = 36.4, 14.3 Гц, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 1H), 2.91 (s, 4H), 2.60 (dt, J = 13.4, 6.9 Гц, 2H), 1.61 (dt, J = 13.8, 8.1 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
248	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.26 (m, 1H), 4.02 - 3.76 (m, 1H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 12.1, 7.3 Гц, 2H), 3.16 - 2.95 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 13.2, 6.8 Гц, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
249	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.29 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 36.4, 14.6 Гц, 1H), 3.80 (dd, J = 11.2, 8.0 Гц, 1H), 3.68 (dd, J = 12.6, 8.4 Гц, 1H), 3.46 (ddd, J = 17.4, 11.8, 4.4 Гц, 3H), 3.02 (ddd, J = 32.2, 8.3, 4.3 Гц, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 5H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
250	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.29 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 36.1, 14.8 Гц, 1H), 3.48 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 4H), 3.02 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.18 (t, J = 9.3 Гц, 2H), 2.04 (dt, J = 13.9, 7.5 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 7H).
251	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.64 - 3.43 (m, 3H), 3.27 - 3.04 (m, 4H), 2.12 (dt, J = 13.5, 6.4 Гц, 5H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
252	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
253	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (d, J = 14.8 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (dd, J = 48.8, 9.2 Гц, 1H), 4.16 - 3.75 (m, 1H), 3.50 (ddd, J = 23.4, 19.2, 12.0 Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 7H).
254	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.49 (dd, J = 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.08 (d, J = 12.1 Гц, 1H), 1.92 (dd, J = 14.0, 8.3 Гц, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
255	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (dd, J = 9.2, 2.1 Гц, 0H), 4.42 - 4.23 (m, 1H), 4.12 - 3.81 (m, 1H), 3.64 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 3.51 (td, J = 15.2, 9.2 Гц, 1H), 3.40 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 3.18 - 2.98 (m, 1H), 2.28 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 2.12 (d, J = 15.1 Гц, 1H), 1.99 (d, J = 10.9 Гц, 0H), 1.88 (t, J = 11.6 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
256	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 0H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.35 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.20 (s, 0H), 4.12 (d, J = 13.6 Гц, 1H), 3.97 (dd, J = 14.7, 2.5 Гц, 2H), 3.91 - 3.74 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 13.8, 6.5 Гц, 1H), 3.63 - 3.40 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (dd, J = 12.1, 6.2 Гц, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
257	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 1H), 3.71 (d, J = 10.7 Гц, 1H), 3.58 - 3.35 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.84 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
258	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.09 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.2, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 0H), 4.08 - 3.79 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.40 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 3.21 - 3.00 (m, 2H), 2.28 (d, J = 12.5 Гц, 1H), 2.12 (d, J = 14.0 Гц, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 0H), 1.88 (t, J = 11.8 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 7H)6
259	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.27 (m, 2H), 4.03 - 3.70 (m, 2H), 3.71 - 3.41 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.20 - 1.91 (m, 1H), 1.74 (s, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
260	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (dt, J = 14.5, 7.2 Гц, 2H), 4.36 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.05 - 3.71 (m, 2H), 3.67 - 3.41 (m, 1H), 2.92 (s, 5H), 2.27 (s, 1H), 2.19 - 1.91 (m, 3H), 1.74 (s, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
261	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.48 (dd, J = 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 2H), 4.12 (td, J = 7.8, 4.9 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.47 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.42 - 2.23 (m, 1H), 2.00 (dddd, J = 20.9, 18.9, 9.9, 5.3 Гц, 2H), 1.88 - 1.60 (m, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 7H).
262	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.55 - 4.30 (m, 1H), 4.15 (q, J = 5.5 Гц, 1H), 4.02 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 3.93 (dd, J = 35.4, 15.3 Гц, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 13.6, 7.7 Гц, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.86 (s, 0H), 1.80 - 1.58 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
263	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 2H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.62 - 3.36 (m, 6H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.32 - 2.05 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
264	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.49 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 7.13 - 6.94 (m, 2H), 4.21 - 3.92 (m, 6H), 3.76 - 3.51 (m, 3H), 2.59 - 2.44 (m, 2H), 2.26 - 2.06 (m, 4H), 1.24 - 1.09 (m, 6H).
265	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 1H), 3.61 - 3.41 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 8.6, 7.5 Гц, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.93 - 1.70 (m, 7H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
266	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9.69 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.37 (ddd, J = 49.3, 9.5, 2.1 Гц, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.86 (t, J = 11.2 Гц, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 2H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.12 - 1.81 (m, 5H), 1.18 (dd, J = 5.6, 1.6 Гц, 6H).
267	1H-ЯМР (499 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 6H), 2.18 - 2.07 (m, 6H).
268	1H-ЯМР (499 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 2.22 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 2.08 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 1.56 (tt, J = 24.3, 12.1 Гц, 4H).
269	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.2, 9.5, 2.0 Гц, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 2H), 3.59 - 3.41 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 4H), 1.72 - 1.53 (m, 4H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
270	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.70 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 4H), 3.40 - 3.34 (m, 4H), 2.28 - 2.07 (m, 12H), 2.08 - 1.94 (m, 4H), 1.56 - 1.35 (m, 4H).
271	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 - 8.71 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.31 - 2.08 (m, 12H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.62 - 1.35 (m, 5H), 0.87 - 0.80 (m, 2H), 0.79 - 0.69 (m, 2H).
272	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.6, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.32 - 2.07 (m, 12H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
273	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.53 - 1.33 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.27 - 1.14 (m, 7H).
274	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.66 - 1.42 (m, 4H).
275	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.50 (m, 4H).

соединение	1H-ЯМР
276	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.94 - 3.64 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.55 (h, J = 12.0 Гц, 4H).
277	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.87 - 8.75 (m, 2H), 8.66 (d, J = 12.6 Гц, 2H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.14 (q, J = 9.3 Гц, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.99 (s, 3H).
278	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.74 (m, 2H), 8.64 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.05 (tt, J = 56.0, 4.0 Гц, 1H), 3.77 (td, J = 15.1, 4.0 Гц, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.98 (s, 3H).
279	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (t, J = 3.0 Гц, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 2H), 4.52 - 4.31 (m, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 6H), 2.17 - 2.06 (m, 6H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
280	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.42 - 5.29 (m, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 2H), 4.65 - 4.57 (m, 2H), 4.42 (ddd, J = 48.9, 9.3, 1.9 Гц, 1H), 4.03 - 3.77 (m, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.65 - 1.45 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
281	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.88 - 8.68 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.6, 2.0 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 37.0, 14.5, 2.0 Гц, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 2.32 - 2.07 (m, 12H), 1.68 - 1.46 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 0.86 - 0.75 (m, 2H), 0.75 - 0.63 (m, 2H).
282	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.87 - 4.86 (m, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 3H), 4.03 - 3.73 (m, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.69 - 1.48 (m, 7H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
283	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.68 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 6H), 2.15 - 2.05 (m, 6H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
284	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 48.6, 9.2, 1.9 Гц, 1H), 4.05 - 3.79 (m, 5H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
285	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 1H), 4.03 - 3.71 (m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.28 - 2.07 (m, 4H), 1.67 - 1.49 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
286	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
287	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 4H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.12 (s, 1H), 0.63 - 0.49 (m, 2H), 0.31 - 0.22 (m, 2H).
288	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 1H), 4.02 - 3.75 (m, 2H), 3.57 - 3.37 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 4H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.70 - 1.44 (m, 5H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
289	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.66 - 1.47 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
290	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.03 - 3.76 (m, 4H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 2.21 (d, J = 10.6 Гц, 2H), 2.07 (d, J = 10.9 Гц, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 1H), 1.69 - 1.44 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 0.95 (d, J = 6.7 Гц, 6H).
291	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 2.21 (d, J = 11.8 Гц, 2H), 2.07 (d, J = 11.8 Гц, 2H), 1.64 - 1.42 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.23 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
292	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 4.02 - 3.74 (m, 2H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.24 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
293	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.83 (ddd, J = 49.0, 9.3, 1.9 Гц, 1H), 4.02 - 3.79 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.66 - 1.44 (m, 10H).
294	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.03 - 3.66 (m, 4H), 3.55 - 3.38 (m, 4H), 2.44 (tt, J = 11.6, 3.9 Гц, 1H), 2.22 (d, J = 11.4 Гц, 2H), 2.04 (d, J = 10.9 Гц, 2H), 1.93 - 1.48 (m, 8H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
295	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 12H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
296	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 1H), 3.79 (d, J = 23.1 Гц, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.20 (s, 9H).
297	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.02 - 3.68 (m, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.64 - 1.49 (m, 5H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 0.88 - 0.81 (m, 2H), 0.78 - 0.70 (m, 2H).
298	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.2, 1.9 Гц, 1H), 4.04 - 3.64 (m, 3H), 3.57 - 3.40 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.67 - 1.45 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.11 (d, J = 6.8 Гц, 6H).
299	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.8, 9.4, 1.9 Гц, 1H), 4.03 - 3.66 (m, 3H), 3.48 (td, J = 15.8, 9.3 Гц, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 4H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.69 - 1.44 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.14 (t, J = 7.6 Гц, 3H).
300	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2, 0.5 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.97 - 3.75 (m, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 6H), 3.59 - 3.35 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 6H), 1.69 - 1.29 (m, 8H).
301	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.72 (m, 1H), 8.64 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1, 0.4 Гц, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.79 - 3.60 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 3H), 1.99 (d, J = 14.0 Гц, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.65 - 1.29 (m, 8H).
302	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.03 (dd, J = 11.4, 4.9 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 11.4, 9.2 Гц, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.14 - 0.99 (m, 2H).
303	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.03 (dd, J = 11.4, 4.9 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 11.4, 9.2 Гц, 1H), 2.73 (dt, J = 7.3, 3.7 Гц, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.14 - 0.99 (m, 2H).
304	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 6H), 2.14 - 2.03 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
305	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.03 - 3.77 (m, 2H), 3.58 - 3.38 (m, 2H), 2.28

соединение	1H-ЯМР
	- 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.65 - 1.39 (m, 13H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
306	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 3H), 3.94 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.86 - 1.61 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
307	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.0 Гц, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.7, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.60 - 3.41 (m, 1H), 2.66 (dt, J = 14.0, 7.2 Гц, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.67 (dt, J = 13.3, 6.6 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
308	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.33 (m, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
309	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.77 (p, J = 7.7 Гц, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 1H), 2.88 (dt, J = 14.3, 7.5 Гц, 1H), 2.44 - 2.20 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.71 (dt, J = 13.3, 8.1 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
310	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.77 (p, J = 7.6 Гц, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 2.88 (dt, J = 14.4, 7.6 Гц, 1H), 2.45 - 2.20 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.70 (dt, J = 13.3, 8.2 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
311	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 6H), 2.16 - 2.05 (m, 6H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
312	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.19 (m, 3H), 4.04 - 3.82 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 2.66 (dt, J = 14.0, 7.2 Гц, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.93 - 1.73 (m, 2H), 1.66 (dt, J = 13.4, 6.6 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
313	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.79 (m, 3H), 3.57 - 3.39 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.54 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
314	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.53 - 4.24 (m, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
315	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (dd, J = 49.0, 7.6 Гц, 1H), 4.02 - 3.79 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.30 - 2.09 (m, 4H), 1.68 - 1.48 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
316	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.50 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.23 (tt, J = 11.4, 3.6 Гц, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 1.79 - 1.54 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
317	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.74 (dd, J = 2.2, 0.5 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.47 (ddd, J = 16.0, 14.8, 9.4 Гц, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 12H), 1.90 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
318	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.5, 2.1 Гц, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 6H), 2.14 - 2.00 (m, 6H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
319	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.03 - 3.83 (m, 2H), 3.60 - 3.43 (m, 1H),

соединение	1H-ЯМР
	2.12 - 1.86 (m, 6H), 1.82 - 1.62 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
320	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 1.96 (s, 9H), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
321	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.73 (m, 2H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 0.7 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 11.4, 4.9 Гц, 1H), 3.92 (dd, J = 36.4, 14.6 Гц, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 11.4, 9.2 Гц, 1H), 2.72 (dt, J = 7.3, 3.7 Гц, 1H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.14 - 0.98 (m, 2H).
322	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 (dtd, J = 49.3, 9.3, 5.0 Гц, 1H), 4.30 (qd, J = 11.1, 4.8 Гц, 1H), 4.14 (dt, J = 15.0, 5.5 Гц, 2H), 3.93 (d, J = 11.9 Гц, 1H), 3.53 (td, J = 11.6, 2.4 Гц, 1H), 3.41 (ddd, J = 11.1, 9.4, 4.1 Гц, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.75 (qd, J = 11.5, 4.6 Гц, 1H), 1.41 (dd, J = 6.4, 1.7 Гц, 6H).
323	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 (dtd, J = 49.3, 9.3, 4.9 Гц, 1H), 4.30 (qd, J = 11.1, 4.9 Гц, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.53 (td, J = 11.6, 2.4 Гц, 1H), 3.41 (ddd, J = 11.1, 9.4, 4.1 Гц, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.75 (qd, J = 11.6, 4.6 Гц, 1H), 1.41 (dd, J = 6.4, 1.7 Гц, 6H).
324	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.67 - 4.28 (m, 2H), 4.26 - 4.03 (m, 2H), 4.02 - 3.82 (m, 1H), 3.62 - 3.37 (m, 1H), 3.26 - 3.04 (m, 1H), 2.30 - 2.05 (m, 2H), 1.82 - 1.39 (m, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
325	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.98 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 4.52 - 4.33 (m, 4H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 36.2, 14.4 Гц, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 5H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
326	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.99 (t, J = 5.4 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.0 Гц, 1H), 4.04 - 3.80 (m, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 2.22 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 2.05 (d, J = 11.7 Гц, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.65 - 1.45 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
327	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.32 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 36.3, 14.5 Гц, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 3H), 2.90 (dd, J = 17.4, 5.5 Гц, 1H), 2.51 (dd, J = 17.4, 8.1 Гц, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
328	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.57 - 3.35 (m, 5H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.79 - 1.53 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
329	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 2H), 3.50 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.21 (q, J = 9.8 Гц, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.15 (d, J = 13.0 Гц, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
330	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.76 (dd, J = 13.7, 2.8 Гц, 1H), 3.57 (dd, J = 9.4, 2.8 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.25 (d, J = 4.4 Гц, 6H). (1H перекрывался растворителем)
331	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.72 (t, J = 11.9 Гц, 2H), 4.41 (t, J = 12.1 Гц, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.31 - 2.16 (m, 6H), 1.90 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H).
332	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.38 (s, 6H).
333	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 6H), 1.96 - 1.76 (m, 6H).
334	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.33 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.74 (s,

соединение	1H-ЯМР
	3H), 2.15 - 1.95 (m, 8H), 1.89 - 1.65 (m, 8H).;1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 6H), 1.90 (dd, J = 10.1, 5.9 Гц, 6H).
335	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.70 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 5H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.48 (dd, J = 48.6, 9.1 Гц, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 36.6, 15.4 Гц, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
336	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.94 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.58 - 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 (ddd, J = 36.1, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
337	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.68 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, J = 3.4 Гц, 4H), 7.26 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.47 (ddd, J = 48.9, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.98 (ddd, J = 36.1, 14.5, 2.3 Гц, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
338	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.32 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 35.4, 13.6 Гц, 1H), 3.61 - 3.39 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
339	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.32 - 2.14 (m, 6H), 1.99 - 1.83 (m, 6H), 1.51 (d, J = 7.4 Гц, 3H).
340	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.59 (q, J = 7.3 Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 6H), 1.97 - 1.82 (m, 6H), 1.51 (d, J = 7.4 Гц, 3H).
341	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 6H), 1.96 - 1.82 (m, 6H).
342	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 6H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.90 (t, J = 8.1 Гц, 6H), 1.40 (s, 6H).
343	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.25 (t, J = 7.8 Гц, 6H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.90 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H), 1.31 (s, 6H).
344	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 3H), 2.31 - 2.16 (m, 6H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.91 (d, J = 7.5 Гц, 8H), 1.34 (s, 6H).
345	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 6H), 2.02 - 1.83 (m, 8H), 1.41 (s, 6H).
346	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.74 (td, J = 8.0, 6.3 Гц, 1H), 3.46 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.24 (dd, J = 10.4, 5.6 Гц, 6H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.92 (ddt, J = 11.4, 7.5, 5.7 Гц, 8H), 1.87 - 1.75 (m, 2H), 1.55 (dq, J = 12.0, 8.0 Гц, 1H).
347	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 6H), 2.00 (dd, J = 9.6, 6.5 Гц, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (s, 6H).
348	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 6H), 2.02 - 1.81 (m, 6H).
349	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 3H), 4.25 (t, J = 7.9 Гц, 2H), 4.11 - 3.91 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 2.41 (p, J = 7.8 Гц, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
350	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.82 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
351	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.07 (p, J = 7.8 Гц, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.19 (q, J = 9.3 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H). (1H перекрыт растворителем)
352	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.63 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.80 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.25 (dd, J = 10.4, 5.6 Гц, 6H), 1.95 - 1.83 (m, 6H).
353	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.71 - 4.44 (m, 1H), 3.90 (ddd, J = 35.6, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.49 (td, J = 15.5, 9.3 Гц, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 6H), 1.99 - 1.79 (m, 6H), 1.47 (t, J = 1.4 Гц, 3H), 1.42 (t, J = 1.7 Гц, 3H).
354	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 48.9, 9.5, 2.1 Гц, 1H), 3.89 (ddd, J = 36.9, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 6H), 1.97 - 1.82 (m, 6H), 1.27 (dd, J = 3.3, 1.7 Гц, 6H). (OMe перекрыт растворителем)
355	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 6H), 1.90 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).
356	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (t, J = 1.6 Гц, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.89 (t, J = 2.5 Гц, 2H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 1H), 4.07 - 3.78 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 11.8, 8.1 Гц, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (t, J = 9.9 Гц, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
357	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.45 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.24 (dd, J = 9.5, 6.4 Гц, 6H), 1.96 - 1.81 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).
358	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 6H), 1.90 (dd, J = 10.2, 5.8 Гц, 6H).
359	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.93 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.81 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 4.49 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.07 - 3.86 (m, 1H), 3.54 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
360	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.87 (d, J = 3.8 Гц, 2H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 35.9, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
361	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 7H), 1.99 - 1.79 (m, 5H).
362	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.96 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.49 (ddd, J = 15.8, 14.4, 9.4 Гц, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.37 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 6H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
363	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 7.89 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (q, J = 10.1, 8.4 Гц, 3H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 35.4, 14.6 Гц, 1H), 3.55 (td, J = 15.4, 9.2 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
364	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.39 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 3H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.12 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.48 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.28 (t, J = 1.3 Гц, 6H).
365	
366	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.22 (dt, J = 9.3, 5.2 Гц, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.92 (t, J = 11.8 Гц, 1H), 3.25 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.20 (t, J = 14.1 Гц, 5H), 2.04 (d, J = 15.2 Гц, 2H), 1.92 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 1.71 (q, J = 15.2, 12.0 Гц, 5H), 1.54 (q, J = 12.4, 11.5 Гц, 3H).

соединение	1H-ЯМР
367	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.32 (m, 1H), 4.08 (q, J = 5.8 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.71 (d, J = 5.3 Гц, 2H), 3.49 (td, J = 15.2, 9.4 Гц, 1H), 2.56 - 2.25 (m, 3H), 2.00 (dt, J = 13.2, 4.5 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
368	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.32 (m, 1H), 4.08 (q, J = 5.8 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.71 (d, J = 5.3 Гц, 2H), 3.49 (td, J = 15.2, 9.4 Гц, 1H), 2.56 - 2.25 (m, 3H), 2.00 (dt, J = 13.2, 4.5 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
369	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 0.5 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.21 (td, J = 7.4, 6.6, 5.6 Гц, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
370	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.12 (s, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 2H), 8.22 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.55 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.33 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
371	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.15 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.87 (dd, J = 5.0, 0.5 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 4.09 - 3.84 (m, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.30 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.61 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
372	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 5H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.51 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 7H).
373	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.84 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.47 (td, J = 15.8, 9.4 Гц, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
374	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.03 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Гц, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (dd, J = 49.2, 8.8 Гц, 1H), 4.00 (dd, J = 36.3, 14.9 Гц, 1H), 3.55 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 1.34 - 1.29 (m, 6H).
375	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.76 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, J = 13.5 Гц, 2H), 7.91 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 3.8 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 3.7 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.2, 2.2 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 35.8, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
376	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.86 (s, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 1H), 7.96 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.6 Гц, 1H), 4.41 (s, 0H), 3.98 (s, 0H), 3.88 (s, 3H), 1.32 (d, J = 1.6 Гц, 6H). Низкая растворимость привела к плохому соотношению сигнал/шум. Не все пики идентифицированы.
377	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.85 (s, 1H), 8.66 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 36.0, 14.6 Гц, 1H), 3.58 (dd, J = 15.3, 9.4 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
378	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.47 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.85 (s, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
379	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.48 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
380	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.14 (p, J = 6.5 Гц, 1H), 2.65 (s, 6H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
381	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.84 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 49.1, 7.4 Гц, 1H), 3.98 (dd, J = 36.2, 15.1 Гц, 1H), 3.76 - 3.35 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
382	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.44 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 - 7.59 (m, 4H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.11 (d, J = 5.0

соединение	1H-ЯМР
	Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.13 - 3.85 (m, 1H), 3.61 - 3.39 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
383	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (t, J = 1.9 Гц, 1H), 7.88 (dt, J = 7.7, 1.4 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.2 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.1, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
384	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10.49 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.7 Гц, 1H), 8.91 - 8.73 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.51 (td, J = 8.2, 6.7 Гц, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 6.97 (td, J = 8.7, 2.0 Гц, 1H), 4.38 (ddd, J = 49.2, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.90 - 3.61 (m, 1H), 3.54 - 3.35 (m, 1H), 1.30 - 1.02 (m, 6H).
385	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 6H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 6.54 (td, J = 6.7, 1.3 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.20 - 3.87 (m, 1H), 3.67 - 3.40 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
386	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.75 (dd, J = 2.3, 0.9 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.38 (dd, J = 8.8, 0.9 Гц, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 2.3 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.27 (dt, J = 9.6, 5.3 Гц, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.18 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.46 - 1.23 (m, 2H).
387	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.22 (dt, J = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.84 (d, J = 11.6 Гц, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 2.15 - 1.84 (m, 7H), 1.83 - 1.21 (m, 9H).
388	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 - 8.64 (m, 1H), 8.59 (dq, J = 9.6, 2.0, 1.6 Гц, 2H), 8.07 - 7.87 (m, 1H), 7.77 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 7.16 (dt, J = 5.1, 1.4 Гц, 1H), 4.30 (t, J = 1.4 Гц, 2H), 3.89 (q, J = 7.6 Гц, 1H), 2.75 (ddd, J = 12.3, 7.4, 2.3 Гц, 2H), 2.24 (t, J = 9.5 Гц, 2H), 1.46 (s, 3H).
389	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 1.44 (s, 3H).
390	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.48 - 4.28 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.85 (tt, J = 11.4, 4.0 Гц, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 3H), 2.26 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 1.94 (d, J = 12.3 Гц, 2H), 1.82 (td, J = 12.6, 3.4 Гц, 2H), 1.63 (qd, J = 12.8, 3.6 Гц, 2H).
391	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 5H), 3.97 - 3.59 (m, 4H), 2.28 (d, J = 12.6 Гц, 2H), 1.96 (d, J = 11.9 Гц, 2H), 1.84 (qd, J = 12.8, 3.4 Гц, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 2H).
392	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.28 (m, 3H), 4.01 - 3.59 (m, 5H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 2.27 (d, J = 12.6 Гц, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.82 (td, J = 12.6, 3.3 Гц, 2H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
393	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.68 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.12 (td, J = 56.3, 3.7 Гц, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.2, 1.9 Гц, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.9, 2.1 Гц, 2H), 3.57 - 3.39 (m, 1H), 3.10 (ddd, J = 15.5, 7.7, 4.7 Гц, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 6H), 2.07 (dd, J = 9.9, 4.6 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
394	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.88 - 8.63 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.71 - 4.19 (m, 3H), 4.25 - 3.9(m, 2H), 3.91 (dd, J = 36.8, 14.2 Гц, 1H), 3.47 (td, J = 15.5, 9.3 Гц, 1H), 2.16 (d, J = 7.8 Гц, 6H), 2.08 (d, J = 7.6 Гц, 6H), 1.62 (d, J = 21.5 Гц, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
395	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.92 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 3H), 4.40 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.21 (t, J = 6.4 Гц, 1H), 4.03 - 3.76 (m, 4H), 3.48 (ddd, J = 16.0, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 3.13 - 2.96 (m, 4H), 2.29 - 2.01 (m, 12H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
396	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.67 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.0, 9.5, 2.1 Гц, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.22 (td, J = 6.4, 3.4 Гц, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.0 Гц, 1H),

соединение	1H-ЯМР
	3.79 (s, 1H), 3.47 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 2.15 (d, J = 7.9 Гц, 6H), 2.08 (d, J = 7.8 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1. 7 Гц, 6H).
397	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.7, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 10.3, 5.3 Гц, 6H), 2.03 (dd, J = 10.2, 5.4 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
398	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (q, J = 2.2 Гц, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.29 (m, 1H), 4.10 - 3.82 (m, 1H), 3.65 - 3.36 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 10.2, 5.3 Гц, 6H), 2.05 (dd, J = 10.1, 5.4 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
399	1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.38 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 2.3, 0.9 Гц, 1H), 7.73 (dd, J = 4.8, 1.0 Гц, 1H), 6.93 (dd, J = 4.8, 0.9 Гц, 1H), 4.46 - 4.24 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 8.9, 6.8 Гц, 2H), 3.85 (ddd, J = 30.8, 14.6, 3.0 Гц, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 2.11 (s, 12H), 1.28 - 1.19 (m, 6H).
400	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.67 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.33 (dtd, J = 60.4, 6.1, 3.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.47 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 6H), 2.08 (d, J = 7.7 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
401	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 1H), 4.03 - 3.78 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 3.59 - 3.39 (m, 1H), 2.17 (s, 12H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
402	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.32 - 2.08 (m, 12H), 1.97 - 1.83 (m, 6H), 1.83 - 1.67 (m, 6H).
403	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 1H), 2.20 (t, J = 7.7 Гц, 4H), 2.13 (s, 2H), 2.05 - 1.80 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
404	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 2.18 (s, 12H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
405	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.85 - 8.69 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.46 (ddd, J = 15.7, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 2.79 (t, J = 4.0 Гц, 2H), 2.19 (dt, J = 24.1, 6.2 Гц, 12H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
406	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.06 - 3.79 (m, 1H), 3.62 - 3.37 (m, 1H), 2.62 (tt, J = 7.4, 3.9 Гц, 1H), 2.16 (dd, J = 10.3, 5.4 Гц, 6H), 2.00 (dd, J = 10.1, 5.4 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 0.79 - 0.66 (m, 2H), 0.58 - 0.42 (m, 2H).
407	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.2, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.06 - 3.77 (m, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 1H), 3.22 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 2.17 (dd, J = 10.2, 5.5 Гц, 6H), 2.02 (dd, J = 10.0, 5.6 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
408	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 - 8.65 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 4.47 - 4.25 (m, 1H), 4.08 - 3.78 (m, 3H), 3.58 - 3.38 (m, 1H), 2.30 (p, J = 7.8 Гц, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 6H), 2.08 (d, J = 7.6 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
409	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.68 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 4.03 - 3.76 (m, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 6H), 2.11 - 2.01 (m, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
410	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (t, J = 1.9 Гц, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 3.46 (td, J = 15.4, 9.5 Гц, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.16 (dd, J = 10.3, 5.4 Гц, 6H), 2.08 (s, 6H), 1.99 (dd, J = 10.0, 5.5 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
411	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.70 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.90 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.63 - 3.35 (m, 1H), 2.87 (d, J = 7.0 Гц, 6H), 2.28 (s, 12H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
412	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.90 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.47 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.26 (s, 12H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
413	1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10.04 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 8.64 (dd, J = 2.3, 0.8 Гц, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.95 - 7.69 (m, 2H), 7.08 - 6.86 (m, 2H), 4.44 (ddd, J = 47.4, 7.3, 3.1 Гц, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 1H), 3.55 (ddd, J = 21.0, 14.7, 7.3 Гц, 1H), 1.32 (dd, J = 11.9, 1.6 Гц, 6H).
414	1H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.43 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.38 - 8.23 (m, 2H), 8.20 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.90 (dd, J = 4.9, 2.2 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.74 - 4.41 (m, 1H), 4.13 - 3.91 (m, 1H), 3.73 - 3.39 (m, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 6H), 1.88 (dq, J = 7.5, 4.5, 4.0 Гц, 6H), 1.33 - 1.22 (m, 6H).
415	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.19 - 3.01 (m, 6H), 2.18 (s, 12H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
416	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (dd, J = 48.7, 9.0 Гц, 1H), 3.91 (dd, J = 36.5, 14.5 Гц, 1H), 3.72 (p, J = 6.6 Гц, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 2.73 (d, J = 3.8 Гц, 3H), 2.18 (t, J = 7.8 Гц, 6H), 2.02 (t, J = 7.4 Гц, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
417	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.74 (dd, J = 9.4, 2.0 Гц, 1H), 3.88 (ddd, J = 36.8, 14.6, 2.0 Гц, 1H), 3.50 (ddd, J = 16.3, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 2.28 (s, 12H), 2.01 (s, 3H), 1.56 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
418	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.90 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 2.28 (s, 12H), 1.97 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
419	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 - 8.55 (m, 2H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.09 - 3.84 (m, 2H), 3.50 (ddd, J = 15.9, 14.0, 9.4 Гц, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.00 - 1.61 (m, 10H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
420	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.24 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 13.8, 2.2 Гц, 2H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 4.11 - 3.89 (m, 1H), 3.67 - 3.43 (m, 1H), 1.39 - 1.20 (m, 6H).
421	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.58 - 3.38 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 10.2, 5.6 Гц, 6H), 1.87 (dd, J = 9.3, 4.2 Гц, 6H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
422	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 13.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.54 - 4.28 (m, 1H), 4.04 - 3.77 (m, 3H), 3.57 - 3.36 (m, 1H), 2.24 (d, J = 11.8 Гц, 2H), 2.06 (d, J = 12.1 Гц, 2H), 1.76 - 1.51 (m, 4H), 1.35 - 1.24 (m, 10H).
423	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.04 - 3.68 (m, 3H), 3.47 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.22 (d, J = 10.4 Гц, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.58 (q, J = 11.3 Гц, 4H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.08 (q, J = 3.9 Гц, 2H), 0.60 (q, J = 3.9 Гц, 2H).
424	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.64 - 8.55 (m, 2H), 8.53 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 7.82 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 6.38 - 6.26 (m, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 5.91 - 5.77 (m, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.18 (s, 13H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
425	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.30 - 6.21 (m, 2H), 5.65 (dd, J = 7.5, 4.5 Гц, 1H), 4.52 - 4.26 (m, 1H), 4.11 - 3.68 (m, 3H), 3.58 - 3.39 (m, 1H), 2.23 (d, J = 10.5 Гц, 2H), 2.09 (d, J = 10.3 Гц, 2H), 1.58 (q, J = 11.4 Гц, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
426	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.67 (td, J = 5.6, 3.1 Гц, 1H), 4.23 (dq, J = 8.7, 4.4, 3.9 Гц, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.17 - 1.51 (m, 2H), 1.84 - 1.49 (m, 5H), 1.36 (dd, J = 6.8, 3.3 Гц, 1H), 1.29 - 1.04 (m, 2H).

соединение	1H-ЯМР
427	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (td, J = 8.3, 5.0 Гц, 1H), 4.21 (dt, J = 9.2, 4.9 Гц, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.68 (t, J = 12.2 Гц, 2H), 2.56 (dt, J = 12.4, 9.9 Гц, 5H), 2.27 (td, J = 9.2, 3.0 Гц, 2H), 2.13 - 1.83 (m, 3H), 1.83 - 1.48 (m, 4H).
428	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.23 (tt, J = 8.7, 3.8 Гц, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.04 (td, J = 14.8, 13.6, 7.4 Гц, 2H), 1.91 (dq, J = 9.9, 5.7 Гц, 1H), 1.78 (ddd, J = 13.0, 9.2, 3.0 Гц, 1H), 1.69 (t, J = 5.5 Гц, 3H), 1.59 (td, J = 11.6, 10.6, 8.4 Гц, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 2H), 1.22 - 1.11 (m, 2H).
429	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.24 (m, 2H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.48 (td, J = 15.4, 9.7 Гц, 1H), 2.93 - 2.72 (m, 2H), 2.44 - 2.19 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
430	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.36 - 4.03 (m, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 2.09 - 1.85 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.60 (d, J = 11.2 Гц, 3H).
431	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.22 (dt, J = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (d, J = 11.0 Гц, 1H), 2.23 - 1.82 (m, 8H), 1.82 - 1.51 (m, 8H).
432	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 2.05 (h, J = 11.6, 10.8 Гц, 4H), 1.80 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
433	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.21 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.7, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.48 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.87 (ddd, J = 9.9, 7.2, 2.9 Гц, 2H), 2.41 - 2.15 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
434	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.56 - 4.33 (m, 1H), 4.16 - 3.79 (m, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
435	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5.0 Гц, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 4.54 (ddd, J = 62.2, 43.4, 11.9 Гц, 2H), 4.14 - 3.94 (m, 1H), 1.25 (s, 6H).
436	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.03 - 3.60 (m, 3H), 3.59 - 3.38 (m, 1H), 2.18 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 2.04 (dd, J = 9.7, 4.3 Гц, 2H), 1.65 - 1.41 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
437	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.05 - 3.80 (m, 3H), 3.56 - 3.39 (m, 1H), 2.00 - 1.58 (m, 8H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
438	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7.93 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.39 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.61 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.12 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 2.82 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.67 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.44 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.30 - 1.04 (m, 4H), 0.47 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
439	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.49 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 3.26 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 3.16 (q, J = 7.5 Гц, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.5 Гц, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
440	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddt, J = 49.0, 9.3, 2.3 Гц, 1H), 4.30 (q, J = 6.5 Гц, 1H), 4.04 - 3.82 (m, 1H), 3.63 - 3.40 (m, 1H), 3.32 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 3H), 2.29 (dd, J = 14.4, 7.1 Гц, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
441	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 - 8.66 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.97 - 7.78 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 9.6, 2.9 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.72 (d,

соединение	1H-ЯМР
	J = 9.6 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
442	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.71 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.45 (dd, J = 7.3, 2.5 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
443	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.68 - 4.27 (m, 2H), 4.15 - 3.73 (m, 2H), 3.50 (ddd, J = 16.1, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 3.24 - 3.03 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.76 - 2.50 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
444	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.90 (ddd, J = 36.7, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.46 (ddd, J = 15.9, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.25 (dd, J = 10.2, 5.8 Гц, 6H), 1.95 - 1.84 (m, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
445	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.13 - 3.78 (m, 2H), 3.50 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.15 (d, J = 10.6 Гц, 2H), 1.77 - 1.48 (m, 6H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 9H).
446	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.30 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.49 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.81 - 2.58 (m, 2H), 2.31 - 2.11 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
447	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (dd, J = 2.2, 0.9 Гц, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 6.5, 5.1 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 5.6 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.58 - 4.25 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 2H), 3.59 - 3.39 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 2H), 2.40 (dd, J = 12.2, 8.8 Гц, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 3H), 1.29 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
448	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.17 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.03 - 3.79 (m, 3H), 3.61 - 3.38 (m, 1H), 2.87 (ddd, J = 10.3, 7.5, 3.0 Гц, 2H), 2.52 - 2.24 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
449	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.82 - 4.67 (m, 2H), 4.58 - 4.26 (m, 3H), 4.08 - 3.83 (m, 2H), 3.60 - 3.41 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
450	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.06 - 3.81 (m, 2H), 3.62 - 3.42 (m, 1H), 2.76 (ddt, J = 9.6, 7.3, 2.5 Гц, 2H), 2.19 (ddd, J = 10.5, 8.0, 2.8 Гц, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
451	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.97 (s, 3H).
452	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (p, J = 7.7 Гц, 1H), 2.87 - 2.62 (m, 2H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 4H), 1.33 (s, 3H).
453	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.29 (p, J = 7.7 Гц, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 1H), 2.80 - 2.50 (m, 3H), 2.37 (dt, J = 11.9, 6.2 Гц, 1H), 2.18 (dd, J = 11.5, 7.8 Гц, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 2H).
454	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 2H), 4.68 - 4.54 (m, 2H), 4.38 - 4.19 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 6H), 2.08 - 1.94 (m, 6H).
455	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.34 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.09 - 3.85 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
456	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.32 (m, 3H), 4.10 - 3.85 (m, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 1H), 2.71 - 2.46 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
457	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.2, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.19 - 3.83 (m, 3H), 3.77 - 3.59 (m, 3H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
458	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.83 (m, 1H), 3.63 - 3.40 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
459	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 4H).
460	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.22 - 5.06 (m, 3H), 4.76 (d, J = 3.4 Гц, 2H), 4.39 (s, 2H).
461	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.89 (dq, J = 7.0, 3.6 Гц, 1H), 1.16 - 1.06 (m, 2H), 0.89 - 0.75 (m, 2H).
462	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.26 - 4.08 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
463	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.20 (s, 3H).
464	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.59 (m, 7H).
465	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.53 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 3H).
466	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.52 - 2.31 (m, 2H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 1H).
467	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.52 - 2.31 (m, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 1H).
468	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.31 - 2.08 (m, 8H), 2.00 - 1.90 (m, 2H).
469	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (dt, J = 14.7, 7.7 Гц, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 3H).
470	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.53 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.83 (m, 2H), 1.69 - 1.33 (m, 4H).
471	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.67 - 4.49 (m, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.50 - 2.33 (m, 2H).
472	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.33 (p, J = 8.0 Гц, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.42 - 2.24 (m, 2H).
473	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.33 - 2.06 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.94 - 1.87 (m, 2H).
474	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 - 8.71 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 6H), 2.14 - 2.01 (m, 6H).
475	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 - 8.73 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.26 -

соединение	1H-ЯМР
	2.13 (m, 6H), 2.09 - 1.95 (m, 6H).
476	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 6H), 2.20 - 2.12 (m, 6H), 1.89 (s, 3H).
477	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 1H), 3.75 - 3.54 (m, 8H), 2.65 (s, 6H), 2.65 (m, 1H), 2.09 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.36 (m, 2H).
478	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.64 (t, J = 11.9 Гц, 2H), 4.31 (t, J = 12.2 Гц, 2H), 4.01 - 3.80 (m, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.09 (d, J = 12.3 Гц, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.91 (d, J = 14.8 Гц, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 2H).
479	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.09 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.92 (d, J = 13.0 Гц, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.31 (m, 2H).
480	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.76 (m, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.64 (s, 6H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H).
481	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.72 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 6H), 2.09 - 1.94 (m, 6H), 0.79 - 0.67 (m, 2H), 0.55 - 0.45 (m, 2H).
482	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.30 - 2.08 (m, 12H), 1.89 (s, 3H).
483	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 6H), 2.12 - 2.01 (m, 6H).
484	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.30 (p, J = 7.8 Гц, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 6H), 2.07 (d, J = 8.0 Гц, 6H).
485	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.73 (d, J = 0.8 Гц, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 6H), 2.07 - 1.95 (m, 6H).
486	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.71 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 6H), 2.14 - 2.05 (m, 6H).
487	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.62 (s, 6H).
488	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.61 (s, 6H).
489	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.40 (s, 6H).
490	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.45 (dd, J = 1.9, 0.8 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (t, J = 2.2 Гц, 1H), 7.83 (dd, J = 2.4, 0.7 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
491	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (t, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
492	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.98 (s, 3H).
493	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
494	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 (dddd, J = 48.7, 16.5, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 35.8, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.45 (d, J = 21.7, 6H).
495	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.50 (ddd, J = 48.9, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 37.1, 14.6, 2.0 Гц, 1H), 3.62 - 3.39 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.66 (s, 6H), 1.97 (s, 3H), 1.27 (dd, J = 3.4, 1.7 Гц, 6H).
496	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.98 (s, 3H).
497	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.65 (s, 6H), 1.97 (s, 3H).
498	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 1.97 (s, 3H).
499	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 1H), 4.04 - 3.77 (m, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.34 - 2.07 (m, 6H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
500	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.92 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 - 3.40 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.32 - 2.04 (m, 6H), 1.89 (d, J = 11.0 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
501	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.30 - 4.11 (m, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.95 - 1.70 (m, 5H), 1.70 - 1.55 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
502	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.75 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (dd, J = 4.9, 1.4 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.05 - 3.86 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.64 - 1.32 (m, 5H), 0.89 - 0.80 (m, 2H), 0.77 - 0.68 (m, 2H).
503	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.2, 9.5, 2.2 Гц, 1H), 4.03 - 3.78 (m, 1H), 3.61 - 3.36 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 6H), 2.19 - 1.92 (m, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
504	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.05 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 1H), 2.45 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 4H), 1.69 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 1.47 (q, J = 8.9, 7.8 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
505	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.28 - 6.14 (m, 2H), 5.65 (t, J = 6.0 Гц, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 6H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 4H), 1.62 - 1.30 (m, 4H).
506	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (d, J = 0.6 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.97 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 2.35 - 2.14 (m, 6H), 2.10 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 1.80 (m, 6H), 1.66 - 1.26 (m, 5H), 0.88 - 0.80 (m, 2H), 0.76 - 0.67 (m, 2H).
507	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.2, 9.3, 2.0 Гц, 1H), 4.10 - 3.82 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
508	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.30 (m, 1H), 4.03 - 3.83 (m, 1H), 3.47 (td, J = 15.6, 9.4 Гц, 1H), 2.66 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
509	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.42 (ddd, J =

соединение	1H-ЯМР
	49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 1H), 2.09 - 1.78 (m, 4H), 1.78 - 1.47 (m, 3H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
510	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.03 - 3.82 (m, 1H), 3.59 - 3.37 (m, 1H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 2.24 - 2.05 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
511	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.28 (p, J = 7.6 Гц, 1H), 4.16 (p, J = 7.4 Гц, 1H), 4.04 - 3.80 (m, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 1H), 2.77 - 2.50 (m, 3H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 11.4, 7.8 Гц, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
512	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.87 - 1.49 (m, 5H).
513	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 3H), 1.42 - 1.32 (m, 2H).
514	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.46 (m, 5H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.70 - 0.60 (m, 2H).
515	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 1H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.62 - 3.41 (m, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.70 (d, J = 12.4 Гц, 1H), 2.35 - 2.01 (m, 3H), 1.80 - 1.41 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
516	
517	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 3H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
518	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.50 (ddd, J = 48.9, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.04 - 3.76 (m, 3H), 3.58 - 3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.31 (d, J = 12.3 Гц, 1H), 2.12 - 1.84 (m, 3H), 1.69 - 1.32 (m, 4H), 1.31 - 1.23 (m, 6H).
519	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.29 (tt, J = 55.0, 3.7 Гц, 1H), 4.67 (td, J = 14.7, 3.6 Гц, 2H), 4.06 - 3.83 (m, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 4H), 1.66 - 1.32 (m, 5H), 0.88 - 0.80 (m, 2H), 0.78 - 0.68 (m, 2H).
520	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 3H), 4.03 - 3.81 (m, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 2H), 1.92 (d, J = 4.7 Гц, 3H), 1.80 (d, J = 14.2 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
521	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.27 - 4.00 (m, 2H), 3.22 (p, J = 6.8 Гц, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 4H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
522	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 3H), 3.92 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
523	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.96 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.31 - 2.10 (m, 4H), 2.00 - 1.79 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
524	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 4.23 - 3.98 (m, 4H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.58 - 3.42 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.79 - 1.38 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
525	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.89 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (dd, J = 49.7, 8.8 Гц, 1H), 3.92 (dd, J = 36.6, 14.5 Гц, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.09 (d, J = 12.0 Гц, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
526	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.22 - 5.05 (m, 2H), 4.78 - 4.68 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 2.25 - 1.78 (m, 5H), 1.62 - 1.32 (m, 4H), 0.92 - 0.80 (m, 2H), 0.78 - 0.68 (m, 2H).
527	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.04 - 3.77 (m, 3H), 3.67 (s, 1H), 2.30 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 2.15 - 1.83 (m, 8H), 1.65 - 1.33 (m, 8H), 0.91 - 0.79 (m, 2H), 0.74 (dt, J = 8.1, 3.2 Гц, 2H).
528	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 1H), 4.04 - 3.81 (m, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
529	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.53 - 1.32 (m, 3H), 1.30 - 1.25 (m, 9H).
530	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.75 - 4.43 (m, 1H), 4.03 - 3.74 (m, 3H), 3.61 - 3.41 (m, 1H), 2.31 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 2.04 (d, J = 11.9 Гц, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.67 - 1.24 (m, 10H).
531	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 (dddd, J = 48.6, 16.6, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.16 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 35.5, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 1H), 1.46 (d, J = 21.8, 1.9 Гц, 6H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
532	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.39 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 2.13 (d, J = 13.1 Гц, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.61 (d, J = 13.2 Гц, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 8H).
533	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.2, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.10 - 3.80 (m, 2H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.45 (d, J = 11.9 Гц, 1H), 2.21 (d, J = 12.6 Гц, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
534	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.45 (ddd, J = 12.2, 7.6, 3.6 Гц, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.59 (ddd, J = 12.7, 8.0, 4.7 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 0.88 (dt, J = 4.5, 3.0 Гц, 2H), 0.78 (dt, J = 8.0, 3.2 Гц, 2H).
535	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.5, 2.2 Гц, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 1H), 2.23 - 1.71 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
536	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.33 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.71 (d, J = 6.2 Гц, 2H), 3.50 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.65 - 2.41 (m, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
537	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.59 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 1.8 Гц, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 5.51 (d, J = 28.9 Гц, 1H), 4.61 - 4.32 (m, 2H), 3.95 - 3.75 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 6H), 1.89 - 1.73 (m, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
538	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.29 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.5,

соединение	1H-ЯМР
	14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.43 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.16 (t, J = 7.6 Гц, 3H).
539	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.95 - 4.87 (m, 1H), 4.55 - 4.30 (m, 2H), 4.05 - 3.83 (m, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 1H), 3.34 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 2.59 - 2.39 (m, 3H), 2.26 (q, J = 10.2, 9.6 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.24 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
540	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.0 Гц, 1H), 3.49 (td, J = 15.6, 9.4 Гц, 1H), 3.35 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.26 (q, J = 9.4 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.25 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
541	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.70 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.28 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 36.5, 14.5 Гц, 1H), 3.48 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 3.41 (d, J = 7.7 Гц, 2H), 2.93 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 2.56 (s, 1H), 2.46 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 2.23 (q, J = 10.0, 9.6 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
542	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.61 - 3.40 (m, 3H), 2.65 (dd, J = 8.2, 3.5 Гц, 1H), 2.48 (ddd, J = 11.8, 7.7, 3.8 Гц, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
543	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (ddd, J = 15.9, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 2.45 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 2.26 (d, J = 6.3 Гц, 2H), 2.20 - 2.03 (m, 4H), 2.01 - 1.88 (m, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
544	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 - 8.69 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.25 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 36.8, 14.4 Гц, 1H), 3.49 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 3.42 (d, J = 7.7 Гц, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.27 (q, J = 9.5 Гц, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
545	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 2H), 4.03 - 3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 3.35 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.26 (q, J = 9.4 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
546	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (q, J = 2.2 Гц, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 4.02 - 3.79 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
547	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (td, J = 16.0, 9.4 Гц, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
548	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.51 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.66 (ddd, J = 13.5, 8.0, 5.8 Гц, 2H), 2.50 (tt, J = 10.8, 5.9 Гц, 1H), 2.17 (ddd, J = 12.8, 9.7, 5.6 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H) , 1.20 (s, 6H).
549	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 2H), 4.02 - 3.84 (m, 1H), 3.49 (td, J = 15.3, 9.2 Гц, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 3H), 2.63 - 2.34 (m, 3H), 2.34 - 2.12 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
550	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 2H), 8.57 (d, J = 5.7 Гц, 2H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (dd, J = 49.9, 8.4 Гц, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 1H), 3.47 (td, J = 15.5, 15.0, 9.3 Гц, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
551	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.85 (t, J = 13.9 Гц, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
552	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.60 - 8.51 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 3H), 2.97 (t, J = 14.0 Гц, 2H), 1.34 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
553	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.16 (t, J = 57.3 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 6.5 Гц, 1H), 3.85 (s, 0H), 3.60 (s, 3H), 3.57 - 3.33 (m, 2H), 2.54 - 2.29 (m, 1H), 1.96 - 1.73 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.33 (s, 3H).
554	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.16 (p, J = 6.5 Гц, 1H), 3.85 (t, J = 14.0 Гц, 2H), 3.55 (t, J = 13.8 Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).;1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.62 (d, J = 29.2 Гц, 1H), 8.55 (dd, J = 4.1, 2.2 Гц, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.81 (t, J = 4.2 Гц, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
555	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 3.1 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.16 (t, J = 53.8 Гц, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 3.71 - 3.43 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
556	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (t, J = 2.3 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.2, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.01 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.44 (ddd, J = 20.7, 9.3, 4.1 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 7H), 1.28 - 1.17 (m, 2H).
557	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 1H), 4.01 - 3.72 (m, 2H), 3.48 (td, J = 15.3, 9.4 Гц, 1H), 3.10 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 2.20 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (d, J = 13.7 Гц, 3H), 1.54 - 1.34 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 7H), 1.29 - 1.18 (m, 2H).
558	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 1H), 3.86 (d, J = 13.8 Гц, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 0H), 2.88 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 2.26 (d, J = 12.9 Гц, 2H), 1.99 (d, J = 13.4 Гц, 2H), 1.51 (d, J = 13.4 Гц, 1H), 1.36 (s, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 7H).
559	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.24 (t, J = 53.8 Гц, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 35.7, 15.0 Гц, 1H), 3.76 (t, J = 7.9 Гц, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 7H).
560	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.81 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.43 (dd, J = 16.3, 8.4 Гц, 1H), 4.31 (dd, J = 16.6, 8.2 Гц, 1H), 3.75 (d, J = 14.9 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 14.6 Гц, 1H), 3.51 (dd, J = 15.7, 9.4 Гц, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 1.25 - 1.19 (m, 6H), 1.18 - 1.1 1 (m, 6H).
561	1H-ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8.45 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (t, J = 6.3 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 3.79 (h, J = 6.5 Гц, 1H), 3.61 (dq, J = 13.1, 6.6 Гц, 1H), 3.53 - 3.36 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.85 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (d, J = 3.1 Гц, 6H).
562	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.81 (s, 1H), 8.72 - 8.47 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 49.6, 8.8 Гц, 1H), 3.69 (dd, J = 36.9, 14.2 Гц, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 6H).
563	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.98 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.71 - 8.53 (m, 3H), 7.95 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.44 (dd, J = 7.4, 2.2 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.9, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 35.8, 14.4, 2.1 Гц, 1H), 3.64 - 3.43 (m, 1H), 2.53 (d, J = 1.1 Гц, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
564	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.24 - 7.03 (m, 3H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.02 (dd, J = 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.90 (d, J = 3.5 Гц, 6H), 3.66 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
565	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 - 8.64 (m, 2H), 8.54 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9, 0.5 Гц, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 2.0, 0.5 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.63 - 3.42 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
566	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 17.2, 2.0 Гц, 2H), 8.49 (ddd, J = 27.4, 2.1, 0.7 Гц, 2H), 8.20 - 8.06 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 3.3, 0.9 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2

соединение	1H-ЯМР
	Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.66 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
567	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 - 8.63 (m, 2H), 8.54 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 5.1, 0.5 Гц, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 6.89 (m, 2H), 5.37 (tt, J = 6.0, 4.9 Гц, 1H), 5.06 (ddd, J = 7.1, 6.0, 0.9 Гц, 2H), 4.73 (ddd, J = 7.2, 4.9, 0.9 Гц, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.11 - 3.82 (m, 1H), 3.65 - 3.40 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
568	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.63 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.0, 0.5 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.64 - 3.43 (m, 1H), 2.03 (s, 0H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
569	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.58 (d, J = 0.5 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 0.5 Гц, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.98 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 1.8 Гц, 1H), 7.29 - 7.01 (m, 2H), 4.59 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.0 Гц, 1H), 4.03 (ddd, J = 37.4, 14.5, 2.0 Гц, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
570	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.87 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 8.78 (dd, J = 7.4, 0.7 Гц, 1H), 8.62 (dd, J = 23.8, 2.2 Гц, 2H), 8.11 (dd, J = 2.3, 0.7 Гц, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 2H), 7.90 - 7.81 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 7.4, 2.2 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.95 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
571	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 - 8.60 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 1.9 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
572	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.35 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.32 - 8.15 (m, 3H), 7.78 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 2.2 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.55 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
573	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.8 Гц, 2H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.71 - 3.44 (m, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
574	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.61 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 0.8 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 (dt, J = 1.9, 0.9 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.6, 1.8 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.92 (d, J = 4.6 Гц, 0H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9 .3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
575	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.67 (m, 3H), 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4, 2.6 Гц, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.64 - 3.46 (m, 1H), 3.15 (d, J = 21.1 Гц, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
576	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 - 8.59 (m, 2H), 8.33 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 - 7.54 (m, 3H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 3.1, 0.9 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.65 - 3.43 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
577	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 - 8.63 (m, 2H), 8.40 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.0, 0.8 Гц, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.13 - 3.92 (m, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
578	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.66 (t, J = 1.1 Гц, 2H), 8.41 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 1.8, 0.9 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 3.1 Гц, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 3.2, 1.0 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.5, 14.7, 2.1 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.7, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
579	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.66 (m, 3H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.4, 0.8 Гц, 1H), 8.09 (dd, J = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.66 - 3.44 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
580	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 - 7.91 (m, 2H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.69 - 3.43 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
581	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.0 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
582	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.15 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.14 - 3.86 (m, 1H), 3.66 - 3.43 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
583	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.14 - 3.84 (m, 1H), 3.52 (td, J = 15.3, 9.2 Гц, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
584	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11.88 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.16 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 9.08 - 8.77 (m, 4H), 7.92 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.3, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 4.04 - 3.31 (m, 25H), 1.17 (dd, J = 6.1, 1.6 Гц, 6H).
585	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.19 (s, 1H), 8.82 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 8.73 (s, 2H), 7.95 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 2H), 4.47 (dd, J = 48.5, 8.8 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 35.6, 15.0 Гц, 1H), 3.68 - 3.43 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
586	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.90 (s, 1H), 8.73 - 8.52 (m, 3H), 8.49 - 8.34 (m, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 2H), 7.19 - 7.01 (m, 2H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
587	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.25 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 8.69 - 8.56 (m, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.15 (dt, J = 4.8, 2.4 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.2, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.69 - 3.47 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 0H), 1.40 - 1.20 (m, 6H).
588	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 4.7 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.49 (dd, J = 49.2, 8.0 Гц, 1H), 4.01 (dd, J = 35.1, 13.7 Гц, 1H), 3.67 - 3.46 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
589	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 - 8.64 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 7.3 Гц, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 3H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.19 - 3.91 (m, 1H), 3.75 - 3.42 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
590	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 - 8.66 (m, 3H), 8.57 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 - 3.90 (m, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
591	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 (s, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.38 (dt, J = 5.8, 1.5 Гц, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 6.93 (d, J = 4.6 Гц, 0H), 4.45 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.2, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.64 - 3.41 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
592	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.03 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 8.91 - 8.75 (m, 2H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (t, J = 2.2 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
593	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.98 (d, J = 20.7 Гц, 2H), 8.60 (dd, J = 13.8, 2.2 Гц, 2H), 8.57 - 8.47 (m, 2H), 7.96 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.13 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.91 (ddd, J = 36.0, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
594	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.11 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.89 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 - 8.51 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
595	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.86 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
596	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.25 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 19.8, 2.2 Гц, 2H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.62 - 4.39 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 34.8, 13.9 Гц, 1H), 3.70 - 3.43 (m, 1H), 3.13 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
597	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.66 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.35 (dd, J = 2.7, 0.7 Гц, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.88 - 7.76 (m, 1H), 7.62 (s, 0H), 7.44 (s, 0H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J

соединение	1H-ЯМР
	= 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
598	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 16.0 Гц, 2H), 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.48 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.44 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 4H), 3.52 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
599	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.64 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 8.16 - 8.01 (m, 2H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.30 (dd, J = 8.7, 3.0 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
600	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 - 8.50 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
601	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 10.9 Гц, 2H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 8.3, 2.4 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 49.0, 9.2 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 36.4, 14.6 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 21.8, 15.6, 7.9 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
602	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.63 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.26 (dd, J = 2.8, 0.7 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 0.7 Гц, 1H), 5.49 (s, 0H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (ddd, J = 16.0, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 6H).
603	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10.70 (s, 1H), 9.05 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 8.97 - 8.81 (m, 2H), 8.80 - 8.65 (m, 3H), 8.19 - 8.01 (m, 2H), 7.86 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.37 (ddd, J = 49.3, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.01 (s, 0H), 3.88 - 3.70 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 15.3, 10.4 Гц, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.16 (dd, J = 5.3, 1.6 Гц, 6H).
604	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.66 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.53 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
605	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.37 (dd, J = 14.5, 2.3 Гц, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 (t, J = 2.3 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.10 - 3.84 (m, 4H), 3.53 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
606	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 - 8.67 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.08 - 6.92 (m, 3H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 - 3.38 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
607	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.67 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.60 - 7.30 (m, 3H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
608	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 - 8.65 (m, 2H), 8.59 - 8.42 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.61 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.06 (m, 2H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.10 - 3.89 (m, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
609	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 - 8.62 (m, 2H), 8.53 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 2H), 7.24 - 7.03 (m, 3H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.15 - 3.93 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
610	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.94 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.88 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.42 (dd, J = 2.5, 1.8 Гц, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.66 - 3.43 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
611	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.44 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.84 (dd, J = 26.0, 7.0 Гц, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 3H), 4.52 (dd, J = 9.0, 1.9 Гц, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.53 (td, J = 15.5, 9.4 Гц, 1H), 1.41 - 1.17 (m, 6H).
612	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.95 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 4.77 (d, J = 6.6 Гц, 2H), 4.38 (s, 2H), 1.88 (s, 3H).
613	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (p, J = 7.5 Гц, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 2.62 - 2.41 (m, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 2H).
614	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 2H), 4.06 - 3.84 (m, 1H), 3.64 - 3.40 (m, 3H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 2H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
615	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 1H), 3.68 (d, J = 7.9 Гц, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.10 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
616	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 0H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.58 (dt, J = 9.2, 6.0 Гц, 1H), 3.70 (dd, J = 14.1, 6.7 Гц, 1H), 3.59 (dd, J = 14.1, 4.0 Гц, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 2.25 (q, J = 8.6 Гц, 6H), 1.90 (dd, J = 10.0, 5.8 Гц, 5H).
617	
618	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 2.30 (d, J = 12.9 Гц, 2H), 1.96 (d, J = 13.0 Гц, 2H), 1.71 - 1.49 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
619	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 4H), 1.82 - 1.65 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
620	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.25 (p, J = 8.0 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.60 - 3.43 (m, 1H), 3.39 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.58 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 7H).
621	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 6H), 1.98 - 1.83 (m, 6H).
622	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.34 - 2.16 (m, 6H), 2.09 - 1.82 (m, 6H), 1.50 (s, 6H).
623	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.15 (d, J = 2.6 Гц, 2H), 2.69 (t, J = 2.6 Гц, 1H), 2.36 - 2.16 (m, 6H), 1.98 - 1.82 (m, 6H).
624	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 6.6, 2.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.40 (t, J = 6.7 Гц, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.43 - 2.04 (m, 6H), 2.04 - 1.73 (m, 6H).
625	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 - 8.73 (m, 2H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.85 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.35 (m, 1H), 4.18 - 3.87 (m, 1H), 3.66 - 3.48 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
626	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.23 - 4.99 (m, 3H), 4.80 - 4.66 (m, 4H), 4.42 (t, J = 12.0 Гц, 2H), 4.13 (s, 2H).
627	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.06 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.84 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 1H), 4.08 - 3.85 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
628	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.42 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 8.32 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.79 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Гц, 2H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.31 (m, 1H), 4.08 - 3.85 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J

соединение	1H-ЯМР
	= 1.6 Гц, 6H).
629	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.80 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.0 Гц, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
630	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.06 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.37 (m, 1H), 2.88 (t, J = 11.8 Гц, 1H), 2.46 - 2.11 (m, 4H), 1.89 - 1.51 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
631	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 1H), 4.08 - 3.80 (m, 2H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.29 (d, J = 12.7 Гц, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 - 1.81 (m, 4H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 7H).
632	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.6, 2.6 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.58 - 4.35 (m, 1H), 4.10 - 3.86 (m, 1H), 3.67 - 3.43 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
633	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 4H), 2.33 - 2.22 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
634	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.61 - 3.38 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 15.8, 9.0 Гц, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
635	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 4.10 - 3.91 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 1H), 1.58 (t, J = 6.9 Гц, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
636	
637	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.89 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.05 - 3.81 (m, 2H), 3.60 - 3.39 (m, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 1H), 2.32 (d, J = 11.4 Гц, 4H), 1.91 (q, J = 11.4 Гц, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
638	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 2H), 4.08 - 3.83 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.59 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
639	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 4.72 (dd, J = 9.6, 3.6 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.62 - 3.42 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.27 - 2.05 (m, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
640	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 1H), 4.08 - 3.79 (m, 1H), 3.65 - 3.41 (m, 1H), 2.91 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 2H), 2.68 - 2.48 (m, 1H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
641	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.02 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.63 - 4.35 (m, 1H), 4.21 - 3.87 (m, 1H), 3.73 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
642	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.38 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.09 - 3.75 (m, 2H), 3.63 - 3.34 (m, 2H), 2.34 (t, J = 5.0 Гц, 5H), 2.05 (s, 1H), 1.95 (q, J = 11.6 Гц, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
643	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.34 - 4.08 (m, 2H), 4.04 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 0.95 - 0.64 (m, 4H).
644	
645	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.82 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.17 - 1.90 (m, 6H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
646	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.73 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.29 (m, 1H), 4.04 - 3.82 (m, 2H), 3.60 - 3.42 (m, 1H), 2.90 - 2.73 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 - 2.13 (m, 4H), 1.83 - 1.52 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
647	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 0.8 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 1.7, 0.7 Гц, 1H), 7.28 - 7.03 (m, 2H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.66 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
648	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (t, J = 1.1 Гц, 2H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 (s, 3H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.16 - 3.88 (m, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
649	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 1.9 Гц, 2H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 9.6, 2.8 Гц, 1H), 7.47 (dt, J = 14.4, 1.7 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.74 (d, J = 9.7 Гц, 1H), 6.22 (dt, J = 14.3, 5.5 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.26 (dd, J = 5.5, 1.7 Гц, 2H), 3.97 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.66 - 3.44 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
650	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.62 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.0 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.60 - 3.41 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
651	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.66 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.6, 2.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
652	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.51 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.67 - 3.42 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.41 (s, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
653	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 - 8.62 (m, 2H), 8.50 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.05 (m, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.2, 2.0 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 36.5, 14.6 Гц, 1H), 3.67 - 3.40 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.39 (s, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
654	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 0H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.70 - 4.29 (m, 4H), 3.93 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.63 - 3.36 (m, 3H), 2.71 - 2.38 (m, 2H), 2.28 (td, J = 12.9, 11.1, 8.0 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).;1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.65 - 8.47 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.61 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 4.49 (dd, J = 9.2, 2.3 Гц, 0H), 4.37 (dd, J = 9.1, 2.3 Гц, 1H), 4.19 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 4.04 - 3.82 (m, 1H), 3.65 (s, 0H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.38 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.41 (tt, J = 7.8, 3.1 Гц, 2H), 2.14 (q, J = 9.5 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
655	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.70 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.32 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.62 - 3.40 (m, 3H), 3.21 (q, J = 10.8 Гц, 2H), 2.70 - 2.42 (m, 3H), 2.29 (ddd, J = 12.5, 9.3, 7.0 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
656	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.69 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.22 (tt, J = 56.1, 4.8 Гц, 1H), 4.60 - 4.30 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.65 - 3.41 (m, 3H), 2.86 (td, J = 16.5, 4.8 Гц, 2H), 2.69 - 2.23 (m, 5H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
657	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.70 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.08 (dd, J = 2.5, 0.7 Гц, 1H), 8.04 - 7.83 (m, 3H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 1H),

соединение	1H-ЯМР
	1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
658	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 - 8.65 (m, 2H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.38 (s, 2H), 7.96 - 7.69 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.68 - 3.44 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
659	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.69 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.73 - 4.31 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.65 - 3.38 (m, 3H), 2.69 - 2.39 (m, 3H), 2.29 (dt, J = 15.4, 9.7 Гц, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 0H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.26 - 1.19 (m, 1H).
660	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.63 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 0.8 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.59 (dd, J = 1.8, 0.7 Гц, 1H), 7.26 - 7.09 (m, 2H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.13 - 3.83 (m, 1H), 3.65 - 3.46 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
661	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.67 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 2.4, 0.7 Гц, 1H), 8.01 - 7.81 (m, 3H), 7.28 - 7.03 (m, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.69 - 3.42 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
662	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.66 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.42 (dd, J = 2.7, 0.8 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.9, 2.7 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.67 - 3.46 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
663	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.68 (m, 3H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 2H), 4.59 - 4.35 (m, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.62 - 3.38 (m, 4H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.26 (d, J = 1.8 Гц, 1H).
664	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.98 (s, 0H), 8.82 - 8.63 (m, 3H), 8.58 (dd, J = 6.0, 2.1 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 - 8.00 (m, 1H), 7.83 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.48 (s, 0H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.16 - 3.87 (m, 2H), 3.69 - 3.41 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
665	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 - 8.60 (m, 2H), 8.45 (dd, J = 22.3, 2.2 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 19.2 Гц, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.01 (m, 2H), 4.47 (dd, J = 49.0, 8.3 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 36.6, 14.8 Гц, 1H), 3.65 - 3.39 (m, 1H), 2.28 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
666	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 5.5 Гц, 3H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.3, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 2.34 (tt, J = 7.4, 5.4 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.25 - 1.12 (m, 4H).
667	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.68 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.5 Гц, 2H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.22 (d, J = 3.0 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9, 3.0 Гц, 1H), 7.28 - 7.13 (m, 3H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.93 (s, 5H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 1.31 (s, 6H).
668	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.57 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.70 (dd, J = 2.3, 1.2 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.71 (t, J = 1.0 Гц, 1H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
669	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.91 - 7.73 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 3.26 (s, 6H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
670	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.86 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 9.3, 2.2 Гц, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 2H), 7.08 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 6.81 (dd, J = 9.3, 0.8 Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.37 (ddd, J = 49.0, 9.2, 2.5 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 35.5, 14.4, 2.5 Гц, 1H), 3.64 - 3.45 (m, 1H), 1.27 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
671	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.70 (t, J = 1.8 Гц, 2H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.5, 2.5 Гц, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
672	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.73 - 8.63 (m, 3H), 8.08 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.06 (tt, J

соединение	1H-ЯМР
	= 7.4, 5.0 Гц, 1H), 4.38 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.06 - 3.78 (m, 3H), 3.60 - 3.34 (m, 3H), 1.25 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
673	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 - 8.66 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.22 (dd, J = 2.7, 0.7 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 2H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 4H), 3.67 - 3.57 (m, 4H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
674	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.67 (m, 3H), 8.66 - 8.54 (m, 1H), 8.37 (s, 0H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.65 - 3.40 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
675	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.69 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.09 (dd, J = 2.5, 0.8 Гц, 1H), 7.99 - 7.78 (m, 3H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.87 (dd, J = 9.4, 0.8 Гц, 1H), 4.52 (dd, J = 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 5H), 3.97 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.1, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 2.58 (p, J = 7.6 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
676	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.73 (m, 2H), 8.72 - 8.59 (m, 3H), 8.06 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 2H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.04 (tt, J = 7.4, 5.0 Гц, 1H), 4.38 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.01 - 3.73 (m, 3H), 3.58 - 3.35 (m, 3H), 1.25 (d, J = 1.7 Гц, 6H).;1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.84 - 8.71 (m, 2H), 8.71 - 8.58 (m, 3H), 8.15 - 7.88 (m, 3H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц , 1H), 5.03 (ddd, J = 12.3, 7.4, 5.0 Гц, 1H), 4.38 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.03 - 3.73 (m, 3H), 3.60 - 3.33 (m, 3H), 1.25 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
677	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.84 - 8.71 (m, 2H), 8.71 - 8.58 (m, 3H), 8.15 - 7.88 (m, 3H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.03 (ddd, J = 12.3, 7.4, 5.0 Гц, 1H), 4.38 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.03 - 3.73 (m, 3H), 3.60 - 3.33 (m, 3H), 1.25 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
678	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.66 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 2.6 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 0.8 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
679	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 2H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.12 (dd, J = 2.7, 0.7 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 2H), 7.24 - 7.05 (m, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.63 - 3.45 (m, 1H), 3.26 (s, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
680	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.88 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.55 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 3.07 (q, J = 7.6 Гц, 2H), 1.42 (t, J = 7.6 Гц, 3H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
681	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.65 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.40 (s, 2H), 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.23 (t, J = 7.6 Гц, 4H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.45 (p, J = 7.6 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
682	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.62 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.22 (dd, J = 2.6, 0.7 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 - 7.63 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.79 (dd, J = 8.9, 0.8 Гц, 1H), 4.62 - 4.34 (m, 5H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.3, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
683	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.67 (m, 3H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 2.6 Гц, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.70 - 3.44 (m, 1H), 1.83 (s, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
684	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.69 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 5.1, 1.9 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.90 (dt, J = 9.3, 1.1 Гц, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 5H), 4.15 (q, J = 9.2 Гц, 1H), 4.12 - 3.78 (m, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
685	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 - 8.63 (m, 2H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.7 Гц, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.03 (dd, J = 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.90 (d, J = 8.1 Гц, 8H), 3.53 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 4H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
686	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 - 8.62 (m, 2H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 2H), 7.83 (d, J = 5.0 Гц, 2H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.74 - 4.60 (m, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 3.97 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.66 (dtd, J = 12.5, 6.2, 2.4 Гц, 2H), 3.53 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.65 (dd, J = 13.3, 10.6 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.24 (d, J = 6.2 Гц, 6H).
687	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.90 (s, 1H), 8.82 - 8.66 (m, 3H), 8.47 (d, J = 3.1 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.72 (ddd, J = 9.0, 7.9, 3.0 Гц, 1H), 7.29 (dd, J = 9.0, 3.6 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.2, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.70 - 3.42 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
688	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.15 - 3.87 (m, 2H), 3.52 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 4H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
689	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.64 (m, 2H), 8.56 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.84 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.97 (s, 5H), 3.69 (t, J = 5.3 Гц, 4H), 3.52 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.87 (t, J = 5.3 Гц, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
690	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.11 (d, J = 12.1 Гц, 2H), 4.04 - 3.81 (m, 4H), 3.61 - 3.41 (m, 3H), 3.25 (d, J = 12.8 Гц, 2H), 2.26 (d, J = 13.1 Гц, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 4H), 1.75 (qd, J = 12.9, 3.9 Гц, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
691	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.71 - 8.64 (m, 2H), 8.02 (t, J = 5.1 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (dddd, J = 49.1, 9.4, 4.6, 2.1 Гц, 1H), 4.32 - 4.03 (m, 3H), 4.03 - 3.74 (m, 3H), 3.70 - 3.43 (m, 3H), 2.30 - 1.85 (m, 8H), 1.77 (t, J = 11.0 Гц, 0H), 1.53 (s, 3H), 1.29 (dd, J = 3.0, 1.6 Гц, 6H).
692	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 - 4.29 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.7, 2.1 Гц, 1H), 3.51 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 3.22 (d, J = 7.9 Гц, 2H), 2.74 (tt, J = 8.8, 4.5 Гц, 1H), 2.55 (ddd, J = 12.7, 7.4, 4.3 Гц, 2H), 2.41 (ddd, J = 13.2, 9.2, 6.4 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
693	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.11 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 7.11 (t, J = 4.9 Гц, 2H), 4.19 (dd, J = 48.6, 9.3 Гц, 1H), 3.88 - 3.57 (m, 2H), 1.21 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
694	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.31 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 2.50 (ddd, J = 12.4, 7.4, 3.6 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
695	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (br s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (br t, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 2H), 4.06 - 3.78 (m, 1H), 3.65 - 3.35 (m, 3H), 2.63 - 2.38 (m, 4H), 2.29 (ddd, J = 20.0, 13.4, 7.8 Гц, 2H), 2.05 (dt, J = 13.5, 7.1 Гц, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
696	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 36.6, 14.5 Гц, 1H), 3.49 (d, J = 7.8 Гц, 3H), 2.68 (d, J = 10.6 Гц, 1H), 2.48 (d, J = 8.7 Гц, 2H), 2.32 (q, J = 10.3, 9.7 Гц, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 2H).
697	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.58 - 4.30 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 36.8, 14.8 Гц, 1H), 3.54 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.51 (t, J = 9.7 Гц, 2H), 2.33 (q, J = 10.5, 9.8 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
698	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 4.04 - 3.82 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.56 - 3.36 (m, 1H), 3.19 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 2.71 (t, J = 9.6 Гц, 2H), 2.41 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 1.86 (t, J = 10.1 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
699	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 36.5, 14.6 Гц, 1H), 3.65 - 3.34 (m, 3H), 2.66 - 2.36 (m, 4H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
700	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.61 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.32 (m, 2H), 3.94 (qd, J = 9.1, 4.0 Гц, 3H), 3.59 - 3.41 (m, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 2.88 (d, J = 15.4 Гц, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 1H), 1.99 (q, J = 10.0, 8.3 Гц, 1H), 1.29 (t, J = 1.5 Гц, 6H).
701	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.61 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 7.98 (dd, J = 5.1, 2.3 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 2H), 4.18 - 3.99 (m, 2H), 4.01 - 3.83 (m, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 2H), 3.59 - 3.38 (m, 3H), 3.33 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 3.02 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.38 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.29 (t, J = 1.5 Гц, 6H).
702	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.97 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 4.72 (dd, J = 8.1, 5.2 Гц, 1H), 4.57 - 4.36 (m, 3H), 4.07 - 3.84 (m, 2H), 3.72 - 3.39 (m, 2H), 3.29 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 2.83 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 2.67 - 2.39 (m, 4H), 1.32 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
703	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.23 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 35.7, 14.7 Гц, 1H), 3.58 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 3.49 (td, J = 15.3, 9.4 Гц, 1H), 2.78 (p, J = 7.6 Гц, 1H), 2.20 (dt, J = 12.1, 7.3 Гц, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
704	1H-ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.9 Гц, 2H), 8.07 (d, J = 5.3 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 4.42 - 4.21 (m, 1H), 3.61 - 3.39 (m, 1H), 1.27 (m, 7H), 1.02 - 0.87 (m, 2H), 0.87 - 0.70 (m, 2H).
705	1H-ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.41 (dd, J = 8.8, 3.1 Гц, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 5H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.35 (s, 7H).
706	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 4.6 Гц, 1H), 4.57 - 4.35 (m, 2H), 4.07 - 3.87 (m, 1H), 3.59 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.54 (d, J = 11.7 Гц, 2H), 2.33 (d, J = 13.6 Гц, 2H), 1.33 - 1.31 (m, 10H).
707	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 5.4 Гц, 2H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 4.60 - 4.22 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 3.86 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 3.50 (td, J = 15.4, 9.5 Гц, 1H), 3.09 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
708	1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8.82 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.79 - 8.69 (m, 3H), 8.61 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Гц, 2H), 7.10 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Гц, 2H), 4.98 (dq, J = 11.9, 5.9, 5.4 Гц, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 1H), 4.23 (dt, J = 9.1, 4.3 Гц, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 1H), 3.43 (dp, J = 14.8, 7.3 Гц, 1H), 2.68 (td, J = 10.4, 7.8, 4.3 Гц, 2H), 2.57 (q, J = 6.2 Гц, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 6H).
709	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.79 (d, J = 21.7 Гц, 2H), 2.28 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 1.93 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.10 (d, J = 18.6 Гц, 2H), 0.86 (d, J = 7.9 Гц, 2H).
710	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.24 (t, J = 55.8 Гц, 1H), 4.73 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 4.61 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.28 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.94 (t, J = 7.5 Гц, 6H).
711	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 18.1 Гц, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.27 (d, J = 8.5 Гц, 6H), 1.94 (d, J = 8.4 Гц, 6H).
712	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.18 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 4.07 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 3.61 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.88 (dq, J = 16.9, 6.5 Гц, 1H), 1.43 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
713	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.45 (dd, J = 49.1, 9.1 Гц, 1H), 3.96 (dd, J = 36.8, 14.7 Гц, 1H), 3.77 - 3.36 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 2.50 (dq, J = 38.8, 7.7 Гц, 2H), 2.08 (dt, J = 38.6, 9.3 Гц, 2H), 1.80 (ddt, J = 36.1, 18.7, 9.3 Гц, 2H), 1.31 (s, 6H).

соединение	1H-ЯМР
714	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (q, J = 2.2 Гц, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 3H), 3.93 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 2.73 (pt, J = 8.2, 3.9 Гц, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 2H), 2.31 (dddd, J = 11.3, 9.2, 7.1, 2.4 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
715	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.25 (m, 3H), 4.08 - 3.72 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.48 (ddd, J = 16.0, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 3.17 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 2.22 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.76 (tt, J = 7.7, 3.8 Гц, 1H), 1.58 - 1.39 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 8H).
716	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 - 3.41 (m, 3H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 1.93 (p, J = 6.8 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
717	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.72 - 3.38 (m, 6H), 3.18 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 2H), 1.66 (p, J = 6.9 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
718	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.45 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.95 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 6H), 1.05 (s, 6H).
719	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.59 (m, 2H), 8.42 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.52 (m, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.72 - 6.56 (m, 1H), 6.46 (td, J = 6.7, 1.4 Гц, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.66 - 3.40 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
720	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.86 - 8.65 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.6, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.61 - 3.44 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 1.99 (dd, J = 11.1, 5.7 Гц, 2H), 1.57 (s, 8H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
721	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.7, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 4H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
722	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 1H), 2.61 (t, J = 2.3 Гц, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.03 (s, 0H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
723	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 - 8.57 (m, 2H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.01 - 3.77 (m, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.64 - 3.42 (m, 1H), 2.64 (dt, J = 14.0, 6.8 Гц, 2H), 2.16 (d, J = 12.6 Гц, 4H), 1.94 (t, J = 13.1 Гц, 2H), 1.73 (d, J = 12.6 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
724	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.17 - 3.68 (m, 5H), 3.49 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 2H), 3.43 - 3.32 (m, 1H), 2.68 (tt, J = 14.1, 7.5 Гц, 2H), 2.33 (d, J = 10.2 Гц, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.58 (q, J = 12.1 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
725	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 - 4.30 (m, 2H), 4.23 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.6, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.49 (ddd, J = 16.1, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.52 (t, J = 9.8 Гц, 2H), 2.40 - 2.21 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
726	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.94 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.61 - 3.42 (m, 6H), 1.96 - 1.64 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.27 (s, 6H).
727	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 - 3.75 (m, 1H), 3.65 - 3.36 (m, 6H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
728	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.00 (t, J = 5.7 Гц, 0H), 8.74 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.02 (tt, J = 55.0, 3.7 Гц, 1H), 4.53 - 4.22 (m, 4H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 3H), 2.56 (d, J = 4.2 Гц, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 2.27 (td, J = 12.3, 11.0, 8.0 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
729	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 - 8.50 (m, 2H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.2, 5.1, 0.9 Гц, 1H), 6.88 (dt, J = 8.5, 0.9 Гц, 1H), 4.64 - 4.29 (m, 4H), 3.95 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.50 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.63 (ddd, J = 12.5, 7.5, 4.0 Гц, 2H), 2.39 (ddd, J = 13.0, 9.6, 6.8 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
730	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 4H), 3.94 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.66 - 3.41 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
731	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.91 (p, J = 8.3 Гц, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 2.42 (qd, J = 7.6, 2.8 Гц, 2H), 2.24 (t, J = 8.0 Гц, 7H), 1.96 - 1.83 (m, 6H), 1.72 (d, J = 10.3 Гц, 2H).
732	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.28 - 4.07 (m, 1H), 3.40 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 2.45 (tdd, J = 10.3, 6.4, 2.7 Гц, 2H), 2.24 (dd, J = 10.2, 5.8 Гц, 7H), 1.99 - 1.86 (m, 6H), 1.73 (qd, J = 9.2, 2.8 Гц, 2H), 1.51 (tt, J = 8.0, 4.7 Гц, 1H), 0.90 - 0.76 (m, 2H), 0.73 (dt, J = 8.0, 3.0 Гц, 2H).
733	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.18 (p, J = 7.8 Гц, 1H), 3.72 (p, J = 6.6 Гц, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (d, J = 7.7 Гц, 2H), 3.22 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 2.48 (ddd, J = 12.5, 8.2, 4.0 Гц, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 6H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 2.00 - 1.84 (m, 6H).
734	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.32 (m, 2H), 4.26 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.50 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.74 (d, J = 12.8 Гц, 1H), 2.64 - 2.47 (m, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
735	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.84 - 8.64 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.60 - 4.30 (m, 2H), 4.24 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 4.08 - 3.84 (m, 1H), 3.49 (td, J = 15.3, 9.4 Гц, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.55 (td, J = 7.3, 3.8 Гц, 3H), 2.31 (d, J = 9.9 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 0.68 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 0.53 - 0.39 (m, 2H).
736	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.06 - 5.62 (m, 1H), 4.65 - 4.30 (m, 2H), 4.27 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 4.11 - 3.70 (m, 1H), 3.49 (td, J = 15.2, 4.0 Гц, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.53 (dd, J = 12.0, 6.8 Гц, 2H), 2.32 (q, J = 10.8, 9.9 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
737	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 2H), 4.30 (d, J = 7.0 Гц, 2H), 4.11 - 3.84 (m, 1H), 3.85 - 3.39 (m, 5H), 2.76 (s, 1H), 2.54 (td, J = 8.7, 7.9, 4.2 Гц, 2H), 2.47 - 2.22 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
738	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (dd, J = 18.9, 2.2 Гц, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 5H), 3.94 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.53 (ddd, J = 12.5, 7.7, 3.9 Гц, 2H), 2.33 (ddd, J = 12.6, 9.2, 6.7 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
739	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.73 (d, J = 23.9 Гц, 2H), 2.45 - 2.10 (m, 9H), 1.95 - 1.73 (m, 6H), 1.63 (p, J = 9.2, 8.7 Гц, 1H), 1.19 (s, 1H).
740	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.57 (d, J = 20.6 Гц, 2H), 2.24 (dd, J = 9.5, 6.5 Гц, 6H), 1.93 - 1.83 (m, 6H), 1.39 (d, J = 21.1 Гц, 6H).
741	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (td, J = 14.1, 13.0, 7.8 Гц, 2H), 3.45 - 3.32 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 10.9, 6.9 Гц, 1H), 2.54 (q, J = 7.6 Гц, 1H), 2.24 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H), 2.07 (dt, J = 12.8, 6.3 Гц, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 6H), 1.74 (dq, J = 14.1, 7.7 Гц, 1H).
742	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H),

соединение	1H-ЯМР
	3.68 (s, 3H), 3.62 - 3.46 (m, 2H), 3.37 (dd, J = 18.5, 8.1 Гц, 2H), 3.16 (dd, J = 10.9, 6.9 Гц, 1H), 2.54 (q, J = 7.7 Гц, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 6H), 2.07 (dt, J = 12.8, 6.5 Гц, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 6H), 1.74 (dq, J = 15.0, 7.8 Гц, 1H).
743	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.44 - 4.10 (m, 2H), 3.78 - 3.55 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 10.1, 6.0 Гц, 6H), 1.90 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H).
744	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.09 (t, J = 8.5 Гц, 2H), 3.75 (dd, J = 8.8, 5.3 Гц, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 6.9, 4.4 Гц, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.24 (dd, J = 10.4, 5.6 Гц, 6H), 1.90 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H).
745	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.71 (t, J = 5.6 Гц, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 10.3, 5.8 Гц, 6H), 2.00 - 1.82 (m, 6H).
746	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 6.6, 5.0 Гц, 2H), 3.33 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 6H), 1.95 - 1.86 (m, 6H).
747	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.61 - 4.28 (m, 1H), 4.16 (qd, J = 11.6, 6.5 Гц, 2H), 3.91 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.47 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.86 (dt, J = 7.5, 3.8 Гц, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.51 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.21 - 1.03 (m, 2H).
748	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 - 7.81 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.11 (d, J = 10.5 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.63 - 3.40 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.29 (d, J = 13.6 Гц, 1H), 2.09 (d, J = 12.4 Гц, 1H), 1.95 - 1.53 (m, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
749	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.25 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.63 - 3.36 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 4H), 2.62 (t, J = 12.2 Гц, 2H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
750	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.29 (m, 2H), 4.14 (p, J = 6.6 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (ddd, J = 16.0, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.54 - 2.32 (m, 1H), 2.21 (ddq, J = 16.2, 6.7, 3.4 Гц, 2H), 2.13 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.57 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
751	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.60 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.88 (dt, J = 14.5, 3.2 Гц, 2H), 3.72 (d, J = 5.2 Гц, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 2.46 (d, J = 16.4 Гц, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
752	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.72 (d, J = 5.3 Гц, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 2.56 - 2.31 (m, 1H), 2.29 - 2.08 (m, 1H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
753	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.23 (dd, J = 10.4, 5.6 Гц, 6H), 1.90 (dd, J = 10.3, 5.8 Гц, 6H), 1.24 (s, 6H).
754	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 48.7, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.15 (p, J = 7.6 Гц, 1H), 4.10 - 3.81 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 2.77 (ddd, J = 11.6, 6.9, 4.3 Гц, 1H), 2.58 (tdd, J = 12.0, 7.4, 4.8 Гц, 2H), 2.34 (ddd, J = 12.2, 7.4, 5.1 Гц, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 4H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
755	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4.8 Гц, 3H), 8.29 (s, 2H), 7.95 - 7.81 (m, 2H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.29 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 7.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.14 - 3.82 (m, 1H), 3.52 (td, J = 15.3, 9.2 Гц, 1H), 1.33 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
756	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.35 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.26 (q, J = 7.7 Гц, 1H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58 - 3.37 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, J = 11.4 Гц, 1H), 2.60 (ddt, J = 17.5, 11.8,

соединение	1H-ЯМР
	6.7 Гц, 2H), 2.35 (dt, J = 12.2, 6.1 Гц, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 4H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
757	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.27 (p, J = 7.6 Гц, 1H), 4.12 - 3.83 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.57 - 3.36 (m, 2H), 2.79 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 2.60 (ddt, J = 17.2, 11.7, 6.5 Гц, 2H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
758	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.89 - 8.70 (m, 1H), 8.73 - 8.54 (m, 2H), 8.10 - 7.91 (m, 2H), 7.21 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 4.64 - 4.29 (m, 2H), 4.18 - 3.84 (m, 2H), 3.68 (d, J = 44.8 Гц, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 3H), 3.08 - 2.77 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 13.8, 8.4 Гц, 2H), 1.40 - 1.21 (m, 6H).
759	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.32 (m, 2H), 4.05 - 3.83 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 3.27 (s, 2H), 2.61 (m, J = 13.4, 8.1 Гц, 2H), 2.29 (dd, J = 12.9, 6.8 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
760	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.27 (m, 1H), 4.12 - 3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.11 (t, J = 10.0 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
761	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.90 (s, 1H), 8.79 - 8.67 (m, 4H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.31 - 8.10 (m, 4H), 7.90 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 48.8, 9.1 Гц, 1H), 4.18 - 3.90 (m, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
762	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.18 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.57 - 4.25 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 35.7, 14.4 Гц, 1H), 3.68 - 3.41 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
763	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (t, J = 1.6 Гц, 1H), 8.69 (t, J = 2.3 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.00 (t, J = 4.9 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 11.7 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.62 - 4.29 (m, 2H), 4.02 - 3.81 (m, 1H), 3.73 (d, J = 45.0 Гц, 2H), 3.60 - 3.38 (m, 1H), 3.21 - 2.94 (m, 2H), 2.71 - 2.46 (m, 2H), 1.29 (t, J = 1.8 Гц, 6H).
764	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.55 - 4.31 (m, 1H), 4.09 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (dt, J = 24.8, 7.7 Гц, 3H), 2.97 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 2.51 - 2.16 (m, 2H), 1.29 (s, 6H).
765	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.2, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 3H), 2.89 (ddd, J = 19.0, 14.3, 8.4 Гц, 2H), 2.42 (ddd, J = 19.8, 14.1, 5.7 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
766	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.40 (s, 1H), 8.82 - 8.51 (m, 4H), 8.34 - 8.07 (m, 4H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (dd, J = 49.1, 9.3 Гц, 1H), 4.00 (dd, J = 36.1, 14.7 Гц, 1H), 3.66 - 3.45 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
767	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.49 (t, J = 1.5 Гц, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 2H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 3H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.98 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.76 - 3.41 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
768	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.82 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 2.6, 0.7 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.45 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 8.7, 0.7 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.82 (t, J = 1.8 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.56 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
769	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.67 (m, 2H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.37 - 8.23 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.59 (dd, J = 2.5, 1.8 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (dd, J = 36.6, 14.8 Гц, 1H), 3.74 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
770	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (dd, J = 2.6, 0.7 Гц, 1H), 8.60 - 8.51 (m, 2H), 8.21 - 8.01 (m, 3H), 7.89 - 7.73 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.59 (dd, J = 2.6, 1.7 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.72 - 3.42 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
771	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.48 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 - 8.13 (m, 2H), 7.84 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 3.84 (m, 1H), 3.64 - 3.40 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
772	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.08 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 - 7.79 (m, 3H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.2 Гц, 1H), 4.11 - 3.88 (m, 1H), 3.71 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
773	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 2H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 48.9, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.70 - 3.46 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
774	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.67 (m, 2H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.34 - 8.19 (m, 3H), 7.98 (s, 2H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
775	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.86 - 8.80 (m, 2H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.27 (d, J = 9.3 Гц, 2H), 8.10 (dd, J = 8.5, 2.6 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
776	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 8.06 - 7.92 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.72 (гепт., J = 6.5 Гц, 1H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.22 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 2.57 (ddd, J = 12.7, 7.6, 4.2 Гц, 2H), 2.34 (ddd, J = 13.1, 9.3, 6.5 Гц, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
777	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 - 8.51 (m, 2H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.47 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 4.42 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.07 - 3.81 (m, 2H), 3.61 - 3.40 (m, 1H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.19 (d, J = 13.5 Гц, 2H), 1.81 (q, J = 12.6 Гц, 2H), 1.64 (q, J = 11.7, 11.1 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
778	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 7.7, 2.4 Гц, 2H), 8.64 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.32 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 2.6 Гц, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.56 (ddd, J = 16.2, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
779	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.09 - 7.87 (m, 3H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.2, 14.8, 2.3 Гц, 2H), 3.72 (гепт., J = 6.6 Гц, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 1H), 3.22 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 2.16 (dt, J = 13.3, 10.7 Гц, 2H), 1.70 (q, J = 11.8 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
780	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.86 - 8.64 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.40 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.90 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.0 Гц, 1H), 3.72 (p, J = 6.6 Гц, 2H), 3.49 (td, J = 15.2, 9.3 Гц, 2H), 3.22 (q, J = 7.4 Гц, 2H), 2.33 (t, J = 7.8 Гц, 6H), 2.24 - 2.11 (m, 6H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
781	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.49 - 4.30 (m, 3H), 4.01 - 3.74 (m, 2H), 3.48 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.16 (d, J = 13.5 Гц, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.64 - 1.43 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
782	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (s, 1H), 8.57 - 8.38 (m, 4H), 8.27 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.18 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 49.0, 9.1, 2.2 Гц, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.64 - 3.41 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
783	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.66 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (t, J = 1.7 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.66 - 4.31 (m, 3H), 3.92 (dd, J = 36.3, 14.6 Гц, 1H), 3.72 (dt, J = 13.2, 6.4 Гц, 1H), 3.50 (td, J = 15.4, 9.1 Гц, 1H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 2.54 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.6 Гц, 5H).
784	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.72 - 8.61 (m, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.55 (dd, J = 15.5, 9.3 Гц, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

соединение	1H-ЯМР
785	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.71 (dt, J = 13.7, 4.7 Гц, 4H), 3.59 (dt, J = 16.1, 4.6 Гц, 4H), 2.30 - 2.19 (m, 6H), 1.90 (dd, J = 9.3, 6.0 Гц, 6H).
786	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.48 (ddd, J = 5.8, 5.1, 1.2 Гц, 2H), 3.42 (td, J = 5.3, 1.2 Гц, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 6H), 1.91 (dt, J = 11.5, 4.8 Гц, 6H).
787	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.71 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 5.0, 0.5 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.55 - 5.29 (m, 2H), 4.62 (dddd, J = 20.3, 10.6, 6.0, 1.7 Гц, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 24.5, 11.7 Гц, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.24 (dd, J = 10.0, 5.7 Гц, 6H), 1.90 (dd, J = 10.2, 5.8 Гц, 6H).
788	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.71 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.36 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.59 - 2.40 (m, 3H), 2.25 (ddd, J = 13.0, 10.2, 7.9 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
789	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.37 (d, J = 21.1 Гц, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 10.0, 6.0 Гц, 6H), 1.95 - 1.85 (m, 6H).
790	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (dd, J = 2.2, 0.4 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 5.0, 0.5 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.56 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.48 (t, J = 6.9 Гц, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 6H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.85 (m, 8H).
791	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (ddd, J = 9.4, 6.4, 1.4 Гц, 1H), 4.32 (tt, J = 6.3, 3.9 Гц, 1H), 4.22 (dd, J = 10.6, 6.5 Гц, 1H), 4.14 (dd, J = 9.5, 4.1 Гц, 1H), 4.00 (d, J = 1.2 Гц, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 10.2, 5.7 Гц, 6H), 1.90 (dd, J = 10.3, 5.8 Гц, 6H).
792	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.51 (t, J = 5.3 Гц, 2H), 2.24 (dd, J = 10.2, 5.8 Гц, 6H), 1.96 - 1.82 (m, 6H), 1.70 (dt, J = 17.5, 5.2 Гц, 4H), 1.63 - 1.54 (m, 2H).
793	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.70 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.44 (d, J = 7.8 Гц, 2H), 3.27 - 3.02 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 2.57 (td, J = 8.3, 3.9 Гц, 1H), 2.47 (ddt, J = 11.3, 7.6, 3.5 Гц, 2H), 2.25 (dtd, J = 12.7, 7.1, 2.3 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
794	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (q, J = 2.2 Гц, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.64 - 3.41 (m, 5H), 3.02 (td, J = 12.9, 3.0 Гц, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.65 - 2.38 (m, 4H), 2.28 (td, J = 12.6, 11.2, 8.0 Гц, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
795	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.52 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.3 Гц, 1H), 3.43 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 3.01 (s, 7H), 2.71 (tt, J = 8.9, 4.7 Гц, 1H), 2.48 (ddd, J = 12.9, 7.6, 4.8 Гц, 2H), 2.36 (ddd, J = 13.0, 9.1, 6.1 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
796	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.75 (dd, J = 7.6, 5.6 Гц, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.09 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.96 (d, J = 24.7 Гц, 4H), 2.24 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.90 (t, J = 7.9 Гц, 6H).
797	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.39 (ddd, J = 35.9, 18.9, 10.1 Гц, 2H), 4.22 - 4.03 (m, 2H), 4.01 (d, J = 1.8 Гц, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 6H), 1.96 - 1.83 (m, 6H), 1.66 (d, J = 21.5 Гц, 3H).
798	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.00 (t, J = 12.6 Гц, 1H), 3.90 - 3.67 (m, 3H), 2.54 (tt, J = 14.0, 7.4 Гц, 1H), 2.43 (tt, J = 14.1, 7.6 Гц, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 6H).
799	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 4H), 4.19 (d, J = 14.7 Гц, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.75 (s, 1H),

соединение	1H-ЯМР
	3.63 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 2.38 (t, J = 7.0 Гц, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 7H), 1.93 (t, J = 8.1 Гц, 6H).
800	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.15 (s, 11H), 2.39 - 2.29 (m, 6H), 2.02 - 1.91 (m, 6H).
801	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.65 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 2.68 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 2.27 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H), 2.01 - 1.86 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.1 Гц, 3H).
802	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.55 - 4.32 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 36.4, 14.6 Гц, 1H), 3.51 (td, J = 15.5, 9.4 Гц, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.21 (d, J = 7.3 Гц, 15H), 1.31 (s, 6H). Некоторые протоны пиперазина перекрыты растворителем.
803	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.64 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.53 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 2.27 (dd, J = 10.4, 5.7 Гц, 6H), 1.93 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H).
804	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.65 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 2.27 (dd, J = 10.3, 5.6 Гц, 6H), 1.93 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H).
805	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.63 (t, J = 12.0 Гц, 2H), 4.35 (t, J = 12.2 Гц, 2H), 3.65 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.60 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.27 (dd, J = 10.4, 5.6 Гц, 6H), 1.93 (dd, J = 10.1, 5.6 Гц, 6H).
806	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.67 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (t, J = 6.7 Гц, 2H), 2.32 - 2.22 (m, 6H), 1.93 (t, J = 8.0 Гц, 6H). Пики пиперазина перекрываются пиками растворителя
807	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.75 (t, J = 12.0 Гц, 2H), 4.44 (t, J = 12.2 Гц, 2H), 4.19 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.42 (d, J = 6.3 Гц, 6H).
808	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.28 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.94 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.53 (s, 9H).
809	
810	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 6H), 1.88 (dt, J = 12.7, 7.3 Гц, 6H), 1.37 (s, 6H).
811	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.71 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 7.26 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.28 (t, J = 7.8 Гц, 6H), 1.93 (t, J = 8.0 Гц, 6H).
812	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.19 (p, J = 6.5 Гц, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.43 (d, J = 6.4 Гц, 6H).
813	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 6H), 1.93 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.39 (s, 9H).
814	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.28 (t, J = 7.8 Гц, 6H), 1.93 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 1.49 (s, 9H).
815	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.38 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.49 (t, J = 10.5 Гц, 2H), 2.29 (q, J = 10.5, 9.8 Гц, 2H), 1.41 (s, 6H).
816	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.75 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (t, J = 8.0 Гц, 2H), 3.38 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.28 (q, J = 10.0, 9.5 Гц, 2H), 2.04 (q, J = 7.3, 6.5 Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (s, 6H).
817	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.58 - 8.49 (m, 2H), 8.23 (dd, J = 9.2, 1.8 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 7.96 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 9.1, 4.5 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.51 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.39 (d, J = 9.4 Гц, 0H), 4.18 (p, J = 6.4 Гц, 1H), 4.06 - 3.84 (m, 1H), 3.50 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 1.42 (d, J = 6.4 Гц, 6H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
818	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.56 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 9.1, 1.8 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 9.1, 4.5 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 3.93 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.56 - 3.40 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.44 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 2.24 (q, J = 9.6 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
819	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.41 (q, J = 6.7, 6.0 Гц, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 3.35 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.47 (t, J = 10.1 Гц, 2H), 2.22 (q, J = 10.1, 9.6 Гц, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.42 (s, 6H).
820	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.98 (dd, J = 4.6, 1.6 Гц, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.45 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.96 (dd, J = 9.0, 2.4 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.74 (dd, J = 8.3, 4.5 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.59 - 4.36 (m, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
821	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.50 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.6 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 1.5 Гц, 2H), 8.49 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 6.7 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 14.9, 8.8 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
822	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.30 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.92 (dt, J = 37.2, 14.1 Гц, 4H), 3.52 (td, J = 15.2, 9.2 Гц, 2H), 3.40 (d, J = 12.3 Гц, 0H), 2.49 - 2.25 (m, 4H), 1.87 (h, J = 10.7 Гц, 2H), 1.64 (q, J = 12.3, 11.9 Гц, 2H), 1.31 (d, J = 1.8 Гц, 6H). (несколько протонов перекрыты пиками растворителя)
823	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (q, J = 2.2 Гц, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 4.02 - 3.85 (m, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 2.35 - 2.19 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
824	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.2 Гц, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 3H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.22 (s, 9H).
825	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 3H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.68 (h, J = 7.4 Гц, 2H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 0.96 (t, J = 7.4 Гц, 3H).
826	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 3H), 2.69 - 2.51 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 3H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.02 - 0.88 (m, 6H).
827	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.70 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.29 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 3H), 2.70 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.16 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.13 (q, J = 3.8 Гц, 2H), 0.69 - 0.58 (m, 2H).
828	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.68 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.04 - 7.91 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 2H), 3.95 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.66 - 3.41 (m, 3H), 2.76 - 2.58 (m, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 2H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.28 (m, 8H).
829	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 - 8.67 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.65 - 3.41 (m, 3H), 2.73 - 2.54 (m, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.36 - 1.32 (m, 2H), 1.31 - 1.27 (m, 8H).
830	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.85 - 8.71 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 1H), 4.05 - 3.81 (m, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 4H), 3.36 (d, J = 7.4 Гц, 2H), 2.71 - 2.52 (m, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.17 - 1.89 (m, 4H), 1.67 - 1.29 (m, 5H), 0.90 - 0.79 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 2H).
831	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.72 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, J =

соединение	1H-ЯМР
	5.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 - 4.25 (m, 2H), 3.95 (ddd, J = 36.3, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.62 - 3.41 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.71 - 2.50 (m, 3H), 2.41 - 2.22 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
832	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.64 - 4.25 (m, 1H), 4.03 - 3.81 (m, 2H), 3.66 - 3.40 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 8.7, 7.4 Гц, 2H), 2.27 - 2.01 (m, 4H), 1.96 - 1.59 (m, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
833	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.71 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.41 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.92 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 2.57 (ddd, J = 13.5, 10.8, 7.8 Гц, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 1H), 1.31 - 1.22 (m, 6H).
834	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.57 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.60 - 4.33 (m, 3H), 3.99 (dd, J = 36.5, 14.5 Гц, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (td, J = 15.2, 9.2 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
835	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.37 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.64 (t, J = 2.3 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.62 - 4.34 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 4.08 - 3.87 (m, 1H), 3.64 - 3.42 (m, 1H), 1.48 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
836	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.46 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 48.9, 9.0 Гц, 1H), 4.11 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.98 (dd, J = 36.1, 14.5 Гц, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 1.44 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
837	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.63 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.46 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.08 - 6.77 (m, 3H), 4.69 (p, J = 6.0 Гц, 1H), 4.58 - 4.29 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 36.3, 14.5 Гц, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 Гц, 6H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
838	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.81 - 8.65 (m, 2H), 8.49 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 1.9 Гц, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.59 - 4.35 (m, 1H), 4.12 - 3.87 (m, 1H), 3.53 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 2.59 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 0.94 (d, J = 6.6 Гц, 6H).
839	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.48 (dd, J = 49.5, 8.9 Гц, 1H), 4.00 (dd, J = 36.5, 14.6 Гц, 1H), 3.54 (td, J = 15.7, 9.5 Гц, 1H), 3.14 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 1.31 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.23 (t, J = 7.2 Гц, 3H).
840	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.44 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.64 - 4.29 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.55 (td, J = 15.5, 9.3 Гц, 1H), 1.32 (s, 6H).
841	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.43 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.61 - 4.34 (m, 3H), 4.00 (dd, J = 36.2, 14.5 Гц, 1H), 3.55 (td, J = 15.4, 9.2 Гц, 1H), 1.44 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.32 (s, 6H).
842	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.53 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.60 - 4.32 (m, 1H), 4.16 - 3.80 (m, 4H), 3.57 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 1.32 (s, 6H).
843	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.86 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.47 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.96 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.25 - 7.05 (m, 2H), 4.65 - 4.24 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 36.1, 14.5 Гц, 1H), 3.56 (td, J = 15.3, 9.2 Гц, 1H), 2.98 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 2.12 - 1.66 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.00 (t, J = 7.4 Гц, 3H).
844	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.89 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.35 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 4.46 (dd, J = 49.0, 9.3 Гц, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (dd, J = 36.3, 14.7 Гц, 1H), 3.66 - 3.46 (m, 1H), 1.31 (s, 6H).
845	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 1.7 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.63 - 4.35 (m, 3H), 4.00 (dd, J = 36.2, 15.0 Гц, 1H), 3.71 - 3.43 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.32 (s, 6H).
846	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 - 8.61 (m, 3H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.62 - 4.29 (m, 1H),

соединение	1H-ЯМР
	4.14 - 3.82 (m, 4H), 3.70 - 3.44 (m, 1H), 1.31 (s, 6H).
847	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 6.5 Гц, 1H), 7.93 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 4.4 Гц, 2H), 6.99 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 3H), 3.95 (dd, J = 36.2, 14.6 Гц, 1H), 3.53 (td, J = 15.3, 9.4 Гц, 1H), 1.49 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.29 (s, 6H).
848	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.88 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.32 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 4.61 - 4.30 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 36.2, 14.5 Гц, 1H), 3.55 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 1.41 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.31 (s, 5H).
849	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.65 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.62 - 4.35 (m, 1H), 4.12 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 4.00 (dd, J = 36.6, 14.3 Гц, 1H), 3.54 (td, J = 15.5, 9.6 Гц, 1H), 1.88 (h, J = 7.0 Гц, 2H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H), 1.09 (t, J = 7.4 Гц, 3H).
850	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 - 8.66 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.60 - 4.31 (m, 5H), 3.99 (dd, J = 36.4, 14.5 Гц, 1H), 3.53 (td, J = 15.2, 9.2 Гц, 1H), 1.30 (s, 6H).
851	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.58 - 4.35 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 36.4, 14.6 Гц, 1H), 3.54 (td, J = 16.5, 15.9, 10.0 Гц, 1H), 1.40 (d, J = 6.0 Гц, 6H), 1.31 (s, 6H).
852	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.40 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.65 - 5.80 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 3H), 4.00 (dd, J = 36.5, 14.6 Гц, 1H), 3.55 (td, J = 15.5, 9.4 Гц, 1H), 1.31 (s, 6H).
853	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 - 8.66 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.60 - 4.36 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.53 (td, J = 15.6, 9.5 Гц, 1H), 1.31 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
854	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.96 - 6.76 (m, 3H), 4.46 (dd, J = 48.9, 9.3 Гц, 1H), 4.34 (t, J = 4.3 Гц, 2H), 3.98 (dd, J = 36.5, 14.6 Гц, 1H), 3.52 (td, J = 15.3, 9.2 Гц, 1H), 3.35 (t, J = 4.5 Гц, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).
855	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.66 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.46 (dd, J = 49.1, 9.2 Гц, 1H), 4.33 (t, J = 4.4 Гц, 2H), 3.98 (dd, J = 36.4, 14.6 Гц, 1H), 3.66 (t, J = 4.5 Гц, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
856	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 49.2, 9.4 Гц, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 36.5, 14.7 Гц, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.53 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.30 (s, 6H).
857	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.43 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.79 (q, J = 8.4 Гц, 2H), 4.57 - 4.36 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 36.5, 14.5 Гц, 1H), 3.55 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 1.31 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
858	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.80 - 8.66 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 4.39 (t, J = 3.9 Гц, 2H), 4.05 - 3.84 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 2.17 - 1.91 (m, 4H), 1.64 - 1.30 (m, 5H), 0.92 - 0.80 (m, 2H), 0.77 - 0.66 (m, 2H).
859	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.94 - 6.74 (m, 3H), 4.34 (t, J = 4.3 Гц, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 1H), 3.69 (t, J = 11.7 Гц, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 35.2, 12.4 Гц, 4H), 1.74 (p, J = 6.3 Гц, 1H), 1.68 - 1.32 (m, 4H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.76 - 0.71 (m, 2H).
860	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.93 - 6.72 (m, 3H), 4.34 (t, J = 4.3 Гц, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 5H), 3.47 - 3.33 (m, 6H), 2.96 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 34.3, 12.0 Гц, 4H), 1.48 (dp, J = 25.2, 12.7 Гц, 4H).
861	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 - 8.63 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H),

соединение	1H-ЯМР
	8.05 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.55 (t, J = 4.0 Гц, 2H), 4.38 (t, J = 4.0 Гц, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.72 - 3.52 (m, 5H), 3.37 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 2.18 - 1.93 (m, 4H), 1.62 - 1.35 (m, 4H).
862	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 49.2, 9.2 Гц, 1H), 4.15 (t, J = 5.8 Гц, 2H), 3.99 (dd, J = 36.5, 14.6 Гц, 1H), 3.54 (td, J = 15.6, 9.5 Гц, 1H), 3.09 (t, J = 5.9 Гц, 2H), 1.30 (d, J = 1.8 Гц, 6H). Два протона закрыты пиками растворителя.
863	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.52 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.71 (s, 4H), 4.46 (ddd, J = 48.9, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.11 - 3.85 (m, 1H), 3.63 - 3.45 (m, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
864	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.02 (dd, J = 8.4, 6.7 Гц, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 6H), 4.72 (d, J = 5.7 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
865	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.5 Гц, 2H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.55 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 4.46 (dd, J = 49.0, 9.2 Гц, 1H), 4.33 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.84 (m, 3H), 3.53 (td, J = 15.6, 9.5 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
866	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.2 Гц, 2H), 2.00 (d, J = 12.5 Гц, 2H), 1.65 - 1.33 (m, 4H), 1.31 (s, 5H), 0.83 (q, J = 3.5 Гц, 2H), 0.74 (dt, J = 8.1, 3.2 Гц, 2H).
867	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.43 (ddd, J = 48.9, 9.1, 2.3 Гц, 1H), 4.19 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 3.88 (ddd, J = 35.6, 14.5, 2.3 Гц, 1H), 3.48 (ddd, J = 16.3, 14.4, 9.0 Гц, 1H), 3.34 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.40 (d, J = 9.1 Гц, 2H), 2.13 (q, J = 9.3 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
868	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 - 8.65 (m, 2H), 8.51 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.54 (t, J = 8.1 Гц, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 1H), 4.27 (d, J = 13.6 Гц, 1H), 4.11 (dd, J = 13.5, 7.1 Гц, 1H), 4.05 - 3.84 (m, 4H), 3.62 - 3.42 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 7H).
869	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 2H), 8.51 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.54 (t, J = 8.5 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.2, 9.2, 2.1 Гц, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 13.4, 7.0 Гц, 1H), 4.07 - 3.84 (m, 3H), 3.64 - 3.33 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
870	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J = 9.2, 2.7 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 3.97 (ddd, J = 36.6, 14.4, 2.1 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 - 3.59 (m, 9H), 3.59 - 3.41 (m, 1H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
871	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.71 (d, J = 2.7 Гц, 2H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.29 (d, J = 2.7 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 4.91 (d, J = 7.6 Гц, 4H), 4.56 - 4.37 (m, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 5H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
872	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.16 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.55 - 6.14 (m, 1H), 4.59 - 4.27 (m, 3H), 4.07 - 3.76 (m, 1H), 3.68 - 3.44 (m, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
873	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.63 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.92 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 4.56 - 4.30 (m, 3H), 4.23 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 3.88 (ddd, J = 35.5, 14.5, 2.3 Гц, 1H), 3.60 - 3.40 (m, 3H), 2.56 (d, J = 7.3 Гц, 1H), 2.42 (ddd, J = 12.1, 7.5, 3.7 Гц, 2H), 2.16 (q, J = 9.5 Гц, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
874	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 - 8.67 (m, 2H), 8.55 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 (dd, J = 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.47 - 4.32 (m, 3H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 8.8, 7.1 Гц, 3H), 3.64 - 3.44 (m, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
875	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 - 8.65 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	2H), 7.14 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 1H), 3.80 (t, J = 7.0 Гц, 2H), 3.53 (ddd, J = 16.1, 14.5, 9.4 Гц, 1H), 2.41 (t, J = 8.1 Гц, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
876	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.72 - 8.66 (m, 2H), 8.54 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.47 (q, J = 8.7 Гц, 4H), 7.15 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.67 - 4.26 (m, 3H), 3.98 (ddd, J = 36.5, 14.5, 2.1 Гц, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 2H), 3.52 (ddd, J = 16.1, 14.6, 9.4 Гц, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
877	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.65 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 9.7, 2.5 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.0 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 5H), 3.65 - 3.46 (m, 1H), 2.36 - 2.18 (m, 4H), 1.32 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
878	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.23 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (dd, J = 49.0, 8.9 Гц, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.09 - 3.88 (m, 1H), 3.76 (t, J = 8.3 Гц, 1H), 3.67 - 3.45 (m, 3H), 3.28 - 3.06 (m, 1H), 2.20 (d, J = 18.7 Гц, 3H), 2.08 (s, 4H), 1.33 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
879	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.71 (m, 2H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.50 (dd, J = 49.3, 9.2 Гц, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.64 - 3.38 (m, 3H), 3.17 (dd, J = 15.0, 7.5 Гц, 1H), 2.35 - 2.07 (m, 5H), 1.33 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
880	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 - 8.67 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.21 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.76 (dd, J = 9.3, 2.6 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 9.0, 7.1 Гц, 2H), 4.60 - 4.41 (m, 1H), 4.36 (d, J = 13.3 Гц, 2H), 4.11 - 3.87 (m, 2H), 3.68 - 3.46 (m, 1H), 3.19 (t, J = 13.0 Гц, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.58 (q, J = 11.4, 10.7 Гц, 2H), 1.33 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
881	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 2H), 8.62 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.27 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.68 - 4.38 (m, 1H), 4.32 (d, J = 13.5 Гц, 2H), 4.11 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 0H), 3.68 (s, 3H), 3.63 - 3.44 (m, 1H), 3.27 (t, J = 12.8 Гц, 3H), 2.08 (d, J = 12.9 Гц, 2H), 1.61 (d, J = 11.8 Гц, 2H), 1.33 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
882	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.68 (m, 2H), 8.62 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.68 - 5.39 (m, 2H), 4.61 - 4.36 (m, 1H), 4.14 - 3.99 (m, 3H), 3.99 - 3.73 (m, 2H), 3.56 (td, J = 15.6, 9.4 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
883	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.69 (m, 2H), 8.56 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.66 (dq, J = 52.4, 3.6 Гц, 1H), 5.55 - 5.37 (m, 1H), 4.49 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.19 (dd, J = 12.4, 8.1 Гц, 1H), 4.09 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 3.56 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 1.41 - 1.24 (m, 6H).
884	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 9.7 Гц, 2H), 7.89 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.60 - 4.37 (m, 2H), 4.08 - 3.90 (m, 1H), 3.78 (t, J = 9.1 Гц, 1H), 3.69 - 3.46 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 2.21 (ddd, J = 38.8, 23.0, 8.4 Гц, 4H), 1.33 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
885	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 7.89 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 4.49 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.58 (tt, J = 8.8, 4.8 Гц, 2H), 3.49 (dt, J = 10.6, 7.2 Гц, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.81 (p, J = 7.1 Гц, 1H), 2.42 - 2.20 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 1H), 1.33 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
886	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (dd, J = 9.2, 2.7 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.50 (dd, J = 49.0, 9.2 Гц, 1H), 4.24 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 4.16 - 3.87 (m, 3H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.39 (m, 2H), 3.21 - 2.97 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 12.8, 10.5 Гц, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).
887	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.25 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.7 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 4.49 (dd, J = 49.0, 9.2 Гц, 1H), 4.25 (d, J = 12.7 Гц, 1H), 4.17 - 3.87 (m, 3H), 3.70 (d, J = 16.5 Гц, 5H), 3.55 (td, J = 14.8, 14.2, 8.7 Гц, 1H), 3.18 - 2.95 (m, 1H), 2.78 (t, J = 11.6 Гц, 1H), 1.33 (s, 6H).
888	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.40 (s,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.13 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.50 (dd, J = 48.9, 9.3 Гц, 1H), 4.12 - 3.89 (m, 1H), 3.83 (d, J = 10.7 Гц, 2H), 3.61 - 3.43 (m, 1H), 1.32 (d, J = 9.6 Гц, 6H).
889	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 49.2, 9.3 Гц, 1H), 4.18 (t, J = 7.9 Гц, 2H), 4.05 (dd, J = 14.5, 4.9 Гц, 2H), 4.00 - 3.72 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 15.5, 9.7 Гц, 1H), 2.54 (dd, J = 11.7, 7.4 Гц, 1H), 2.27 (q, J = 10.6, 8.9 Гц, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
890	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.56 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 3.73 (m, 5H), 3.64 (s, 3H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
891	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 1H), 4.09 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 3H), 3.57 - 3.36 (m, 1H), 3.27 - 3.03 (m, 1H), 2.22 (q, J = 7.9 Гц, 2H), 1.32 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
892	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.02 (s, 0H), 8.78 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.73 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 4.49 (dd, J = 48.7, 9.6 Гц, 1H), 4.17 (t, J = 7.9 Гц, 2H), 4.05 (dd, J = 14.2, 4.7 Гц, 1H), 4.00 - 3.72 (m, 1H), 3.62 - 3.42 (m, 1H), 2.54 (t, J = 9.6 Гц, 1H), 2.27 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).
893	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.03 (s, 0H), 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.61 - 4.33 (m, 1H), 4.14 - 3.74 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (dt, J = 15.6, 8.0 Гц, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.32 (s, 6H).
894	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.2 Гц, 1H), 4.08 - 3.84 (m, 2H), 3.68 (d, J = 4.0 Гц, 2H), 3.63 (dt, J = 6.9, 3.4 Гц, 1H), 3.53 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 3.28 - 3.02 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 10.1, 6.5 Гц, 2H), 1.32 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
895	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.61 - 4.45 (m, 0H), 4.45 - 4.20 (m, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.02 - 3.79 (m, 1H), 3.53 (td, J = 15.2, 9.4 Гц, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.61 - 2.41 (m, 2H), 1.32 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
896	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.83 - 8.70 (m, 2H), 8.59 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.44 - 5.28 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 1H), 3.75 (ddd, J = 17.2, 11.8, 7.6 Гц, 2H), 3.58 (td, J = 11.1, 10.5, 4.4 Гц, 1H), 2.64 (dq, J = 16.1, 8.6 Гц, 1H), 2.55 - 2.39 (m, 0H).
897	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 2.0 Гц, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 - 3.86 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (dt, J = 15.3, 7.6 Гц, 1H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.40 (dd, J = 11.8, 9.0 Гц, 2H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
898	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.29 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.85 (q, J = 9.9, 9.2 Гц, 2H), 3.68 - 3.44 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 11.8, 8.6 Гц, 2H), 2.47 (t, J = 10.4 Гц, 2H), 1.32 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
899	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 3.95 (ddd, J = 36.3, 14.5, 2.2 Гц, 1H), 3.73 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 3.70 - 3.45 (m, 3H), 3.40 (d, J = 8.2 Гц, 0H), 3.15 (dd, J = 11.8, 8.5 Гц, 1H), 2.90 (p, J = 7.7 Гц, 1H), 2.36 (dt, J = 12.7, 6.8 Гц, 1H), 1.94 (dt, J = 13.2, 8.4 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
900	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (dd, J = 49.0, 9.2 Гц, 1H), 3.97 (dd, J = 36.2, 14.5 Гц, 1H), 3.66 (t, J = 9.5 Гц, 6H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.73 (d, J = 9.8 Гц, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 6H).
901	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.45 (dd, J = 49.1, 9.2 Гц, 1H), 4.11 - 3.80 (m, 1H), 3.64 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.52 (td, J = 14.3, 12.5, 7.0 Гц, 3H), 3.16 (t, J = 8.9 Гц, 2H), 3.00 (q, J = 8.3 Гц, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.80 (q, J = 7.4 Гц, 1H), 2.26 (q, J = 5.6 Гц, 1H), 1.80 (dq, J = 14.0, 7.3 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
902	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.64 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.6, 5.1 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 34.2, 17.2, 9.1 Гц, 2H), 3.95 (dd, J = 36.3, 14.6 Гц, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 3.42 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 1H), 2.76 (ddd, J = 10.4, 7.6, 2.9 Гц, 1H), 2.34 (dq, J = 23.1, 7.8, 7.2 Гц, 3H), 2.19 (t, J = 7.5 Гц, 1H), 1.32 (s, 6H).
903	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.81 - 7.68 (m, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.59 - 4.33 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 36.4, 14.6 Гц, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 3H), 3.65 - 3.46 (m, 3H), 3.42 (d, J = 6.5 Гц, 2H), 2.71 (dt, J = 20.0, 10.0 Гц, 2H), 2.38 - 2.07 (m, 3H), 2.03 (t, J = 7.4 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
904	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.74 - 8.66 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (t, J = 4.9 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.57 - 4.27 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 36.4, 14.6 Гц, 1H), 3.80 - 3.42 (m, 3H), 3.26 (d, J = 11.5 Гц, 3H), 3.10 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 2.79 (dt, J = 27.4, 9.7 Гц, 2H), 2.30 (dq, J = 18.1, 10.2 Гц, 3H), 2.13 (t, J = 7.3 Гц, 1H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
905	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.61 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (t, J = 9.9 Гц, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.90 (d, J = 7.3 Гц, 3H), 3.65 - 3.37 (m, 2H), 1.32 (s, 6H).
906	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.58 - 4.28 (m, 1H), 4.20 (t, J = 8.6 Гц, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.85 (d, J = 7.1 Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.51 (td, J = 15.5, 9.3 Гц, 1H), 3.19 - 3.01 (m, 1H), 1.32 (s, 6H).
907	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.10 (t, J = 8.7 Гц, 2H), 4.04 - 3.88 (m, 2H), 3.76 (q, J = 9.3 Гц, 2H), 3.54 (td, J = 15.4, 9.3 Гц, 1H), 3.29 - 3.11 (m, 1H), 1.31 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
908	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.56 - 4.25 (m, 2H), 4.08 - 3.82 (m, 3H), 3.54 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 3.19 (ddd, J = 10.6, 7.4, 3.4 Гц, 2H), 2.85 (t, J = 8.3 Гц, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 1.32 (d, J = 1.8 Гц, 6H).
909	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 48.9, 9.3 Гц, 1H), 4.18 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 3.98 (dd, J = 37.3, 15.2 Гц, 3H), 3.73 (d, J = 36.6 Гц, 2H), 3.52 (d, J = 13.8 Гц, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.53 (t, J = 7.4 Гц, 2H), 1.32 (s, 6H).
910	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.45 (dd, J = 49.1, 9.2 Гц, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 36.4, 14.7 Гц, 1H), 3.51 (t, J = 7.2 Гц, 2H), 2.85 (t, J = 9.1 Гц, 2H), 2.48 (t, J = 7.1 Гц, 2H), 2.41 (t, J = 10.3 Гц, 2H), 1.32 (s, 6H).
911	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.64 - 4.33 (m, 2H), 4.09 - 3.85 (m, 3H), 3.54 (td, J = 15.3, 9.3 Гц, 1H), 2.81 - 2.59 (m, 4H), 1.32 (s, 6H).
912	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.58 - 4.32 (m, 1H), 4.09 - 3.80 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.52 (td, J = 15.3, 9.5 Гц, 1H), 2.55 - 2.30 (m, 4H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
913	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.63 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 36.3, 14.6 Гц, 1H), 3.68 - 3.42 (m, 4H), 3.17 - 3.01 (m, 2H), 2.49 (t, J = 7.3 Гц, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.32 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
914	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.86 (d, J = 4.3 Гц, 2H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.66 (dd, J = 52.5, 3.8 Гц, 1H), 5.54 - 5.34 (m, 1H), 4.64 - 4.35 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 12.3, 8.2 Гц, 1H), 4.04 (dd, J = 12.2, 3.5 Гц, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.88 (d, J = 3.3 Гц, 1H), 3.82 (d, J = 3.9 Гц, 1H), 3.56 (td, J = 15.4, 9.5 Гц, 1H), 1.33 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
915	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 - 8.68 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.5 Гц, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 9.3 Гц, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 36.3, 14.6 Гц, 1H), 3.81 (d, J = 6.1 Гц, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.38 (d, J = 9.8 Гц, 1H), 1.33 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
916	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.0 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.67 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.47 (dd, J = 49.1, 9.0 Гц, 1H), 4.20 (dd, J = 12.3, 2.5 Гц, 1H), 4.13 - 3.63 (m, 7H), 3.63 - 3.39 (m, 2H), 1.32 (s, 5H).
917	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.72 - 8.56 (m, 2H), 8.10 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.62 - 4.35 (m, 1H), 4.21 (d, J = 12.0 Гц, 1H), 4.08 - 3.69 (m, 7H), 3.69 - 3.37 (m, 2H), 1.32 (s, 6H).
918	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (t, J = 56.8 Гц, 2H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.63 - 4.27 (m, 2H), 4.10 - 3.62 (m, 7H), 3.52 (dd, J = 13.6, 5.7 Гц, 2H), 1.31 (s, 6H).
919	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.15 (d, J = 53.9 Гц, 2H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.58 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 3.66 (m, 8H), 3.66 - 3.43 (m, 2H), 1.31 (s, 6H).
920	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 - 8.65 (m, 2H), 8.58 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.87 (d, J = 3.9 Гц, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.71 - 4.38 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.28 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 24.4, 14.4 Гц, 1H), 1.33 (s, 6H).
921	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.86 - 8.70 (m, 2H), 8.56 (d, J = 2.8 Гц, 3H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (ddd, J = 49.1, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.20 (t, J = 5.2 Гц, 4H), 4.09 - 3.91 (m, 1H), 3.57 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 3.38 (t, J = 5.3 Гц, 4H), 1.37 - 1.26 (m, 6H).
922	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.74 (s, 2H), 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.26 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 4.60 - 4.36 (m, 1H), 4.16 - 3.92 (m, 1H), 3.86 (q, J = 12.2 Гц, 4H), 3.57 (td, J = 15.4, 9.4 Гц, 1H), 3.37 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 2.06 (d, J = 9.1 Гц, 1H), 1.33 (s, 6H).
923	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.33 (t, J = 7.7 Гц, 2H), 4.08 (t, J = 7.8 Гц, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.39 (p, J = 7.8 Гц, 2H), 2.24 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.96 - 1.85 (m, 6H).
924	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H), 1.90 (dd, J = 10.3, 5.7 Гц, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 - 0.88 (m, 1H), 0.53 (dd, J = 8.6, 4.4 Гц, 1H), 0.20 (t, J = 4.9 Гц, 1H).
925	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.88 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 6H), 1.95 - 1.86 (m, 6H).
926	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 6H), 1.98 - 1.83 (m, 6H).
927	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (dd, J = 15.4, 2.2 Гц, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.53 - 4.32 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 36.5, 14.5 Гц, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.42 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 3.13 (p, J = 8.7 Гц, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.44 (dd, J = 11.6, 6.6 Гц, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 3H), 2.15 (q, J = 8.9 Гц, 1H), 2.01 (dt, J = 18.6, 9.1 Гц, 1H), 1.88 (t, J = 10.0 Гц, 1H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
928	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 - 8.64 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.20 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 1.88 (t, J = 8.0 Гц, 6H).
929	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (dd, J = 24.6, 2.2 Гц, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.24 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 1.90 (t, J = 8.0 Гц, 6H).
930	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (ddd, J = 5.4, 1.8, 0.9 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (td, J = 7.8, 1.7 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 7.6, 5.7 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.23 (dd, J = 10.0, 6.1 Гц, 6H), 1.95 - 1.84 (m, 6H).
931	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.82 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 - 8.68 (m, 2H), 8.64 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 6H), 1.97 - 1.83 (m, 6H).
932	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.77 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.74 - 8.68 (m, 4H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 5.9 Гц, 2H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 4.78 (s, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 6H), 1.95 - 1.83 (m, 6H).
933	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 5.0 Гц, 2H), 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.42 (t, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 6H), 1.94 - 1.83 (m, 6H).
934	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.31 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 10.4, 5.6 Гц, 6H), 1.97 - 1.84 (m, 6H).
935	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.26 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.25 (dd, J = 10.4, 5.6 Гц, 6H), 1.90 (dd, J = 10.1, 5.8 Гц, 6H).
936	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.16 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 4.45 (dd, J = 48.9, 7.5 Гц, 1H), 3.93 (ddd, J = 36.9, 15.3, 1.9 Гц, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 1.26 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
937	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.54 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 36.1, 14.2 Гц, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.42 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.25 (q, J = 9.5 Гц, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 7H).
938	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 - 4.33 (m, 2H), 4.05 - 3.83 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.27 (q, J = 9.6 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 7H), 1.14 (d, J = 6.9 Гц, 7H).
939	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.16 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 9.8 Гц, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.00 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 48.8, 8.7 Гц, 1H), 3.87 (dd, J = 36.6, 14.7 Гц, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 1.26 (s, 6H).
940	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 1.7 Гц, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 36.4, 14.5 Гц, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 3H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.66 (m, 2H), 2.55 (dd, J = 15.7, 7.9 Гц, 2H), 2.44 (q, J = 7.9, 5.9 Гц, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 3H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
941	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.99 (s, 0H), 8.78 - 8.71 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.68 (td, J = 6.3, 3.6 Гц, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 35.8, 14.2 Гц, 1H), 3.66 - 3.37 (m, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.27 (dq, J = 19.3, 9.5, 8.9 Гц, 2H), 1.89 - 1.65 (m, 2H), 1.29 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.10 (ddt, J = 12.7, 9.2, 6.5 Гц, 1H).
942	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.72 (q, J = 11.2, 10.7 Гц, 1H), 4.52 (q, J = 7.1 Гц, 1H), 4.50 - 4.27 (m, 2H), 2.24 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.95 - 1.85 (m, 6H), 1.45 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
943	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.98 (q, J = 7.0 Гц, 1H), 3.82 - 3.53 (m, 8H), 2.28 - 2.19 (m, 6H), 1.90 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.43 (d, J = 7.1 Гц, 3H).
944	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 0H), 7.96 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.51 (d, J = 33.8 Гц, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.72 (dd, J = 9.0, 4.8 Гц, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 0H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 6H), 2.19 - 1.97 (m, 1H), 1.93 (t, J = 8.0 Гц, 6H).
945	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.19 - 5.01 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.77 (ddd, J = 21.8, 14.7, 7.1 Гц, 1H), 2.83 (d, J = 4.4 Гц, 3H), 2.28 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.93 (t, J = 8.0 Гц, 6H).
946	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 1H), 3.94 - 3.73 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.28 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 1.93 (t, J = 8.0 Гц, 6H).
947	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (s,

соединение	1H-ЯМР
	1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.30 (d, J = 48.9 Гц, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.43 (t, J = 12.3 Гц, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 6H), 1.99 - 1.88 (m, 6H), 1.44 - 1.11 (m, 1H).
948	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.74 - 5.54 (m, 2H), 3.88 (d, J = 25.6 Гц, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.28 (t, J = 7.7 Гц, 6H), 1.93 (t, J = 8.0 Гц, 7H).
949	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 9.4, 6.4 Гц, 6H), 1.94 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.64 (q, J = 4.9 Гц, 2H), 1.30 (q, J = 4.9 Гц, 2H).
950	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 2.28 (dd, J = 10.5, 5.5 Гц, 6H), 1.94 (dd, J = 10.1, 5.8 Гц, 6H), 1.46 (s, 3H), 0.87 (d, J = 5.4 Гц, 2H), 0.75 (t, J = 3.4 Гц, 2H).
951	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 6.06 (t, J = 57.5 Гц, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 6H), 1.94 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 1.07 (s, 2H).
952	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.84 - 8.75 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.5 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.76 (t, J = 11.9 Гц, 2H), 4.45 (t, J = 11.6 Гц, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.31 (t, J = 9.4 Гц, 2H), 1.40 (dd, J = 6.7, 3.3 Гц, 4H), 1.32 (s, 1H).
953	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 4.51 (d, J = 34.0 Гц, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.53 (d, J = 18.7 Гц, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.27 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 1.93 (t, J = 7.9 Гц, 6H).
954	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.95 (q, J = 10.4 Гц, 2H), 2.26 (d, J = 8.7 Гц, 6H), 1.94 (d, J = 8.4 Гц, 6H), 1.55 (s, 3H).
955	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.15 (dd, J = 5.2, 2.2 Гц, 2H), 3.69 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 3.47 (dd, J = 6.1, 2.1 Гц, 1H), 2.28 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 1.93 (t, J = 7.7 Гц, 6H).
956	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.01 (s, 1H), 8.80 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 8.71 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 8.11 (d, J = 16.6 Гц, 3H), 7.93 (d, J = 4.7 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 1.68 (s, 4H), 1.34 (s, 6H).
957	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.53 (t, J = 8.6 Гц, 1H), 2.27 (q, J = 11.0, 9.4 Гц, 7H), 2.09 - 1.87 (m, 11H).
958	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.0 Гц, 2H), 7.24 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 2.27 (d, J = 8.0 Гц, 10H), 2.08 - 1.84 (m, 14H).
959	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.74 (dd, J = 10.6, 8.8 Гц, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.28 (t, J = 8.0 Гц, 6H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.93 (t, J = 7.9 Гц, 6H).
960	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.79 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.74 (dd, J = 10.6, 8.9 Гц, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 2.58 (d, J = 6.2 Гц, 1H), 2.28 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 1.93 (t, J = 8.0 Гц, 6H).
961	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.76 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.45 (t, J = 12.0 Гц, 2H), 4.06 (t, J = 14.2 Гц, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 7H), 1.96 - 1.86 (m, 7H).
962	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.69 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 3.96 (t, J = 13.7 Гц, 2H), 3.48 (q, J = 7.1 Гц, 4H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.26 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 2.02 (s, 1H), 1.90 (t, J = 7.9 Гц, 6H), 1.36 (dd, J = 6.7, 3.2 Гц, 2H), 1.28 (s, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Гц, 5 H), 0.92 - 0.84 (m, 1H).
963	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.70 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 5.02 (t, J = 11.3 Гц, 2H), 4.92 (d, J = 11.4 Гц, 2H), 3.99 (t, J = 14.0 Гц, 2H), 3.48 (q, J = 7.1 Гц, 0H), 2.98 (d, J = 2.3 Гц, 2H),

соединение	1H-ЯМР
	2.33 - 2.18 (m, 6H), 2.02 (s, 0H), 1.96 - 1.87 (m, 6H), 1.28 (s, 0H), 1.17 (t, J = 7.0 Гц, 0H), 0.88 (d, J = 7.6 Гц, 0H).
964	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (d, J = 48.9 Гц, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 7H), 1.96 - 1.84 (m, 6H), 0.99 (d, J = 5.2 Гц, 4H).
965	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.75 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (dd, J = 2.8, 0.7 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.8 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 0.7 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.46 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.4, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.53 (ddd, J = 16.2, 14.6, 9.3 Гц, 1H), 1.30 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
966	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.06 (s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.64 (dd, J = 5.9, 2.2 Гц, 2H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 31.8, 5.0 Гц, 2H), 7.14 (dd, J = 14.6, 5.0 Гц, 2H), 5.48 (s, 0H), 4.49 (dd, J = 48.9, 9.2 Гц, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Гц, 0H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.55 (td, J = 15.5, 9.4 Гц, 1H), 2.00 (s, 0H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H), 1.29 - 1.26 (m, 0H), 1.23 (t, J = 7.1 Гц, 0H).
967	н/п
968	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.54 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.82 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.14 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.47 (dd, J = 48.2, 8.4 Гц, 1H), 3.99 (dd, J = 36.3, 14.5 Гц, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.30 (d, J = 1.6 Гц, 6H).
969	н/п
970	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, J = 10.5 Гц, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.62 - 4.30 (m, 1H), 4.07 - 3.82 (m, 1H), 3.61 - 3.48 (m, 1H), 2.21 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.29 (d, J = 9.3 Гц, 33H), 0.88 (d, J = 7.1 Гц, 2H).
971	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.89 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.47 (ddd, J = 49.0, 9.2, 1.9 Гц, 1H), 3.99 (ddd, J = 36.3, 14.5, 1.7 Гц, 2H), 3.54 (ddd, J = 16.1, 14.7, 9.4 Гц, 2H), 1.29 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
972	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 10.04 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.47 (d, J = 1.4 Гц, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.93 (d, J = 4.9 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 5.0 Гц, 1H), 4.49 (ddd, J = 49.3, 9.1, 1.9 Гц, 1H), 4.00 (ddd, J = 36.1, 14.7, 1.8 Гц, 1H), 3.65 - 3.48 (m, 1H), 1.32 (s, 6H).
973	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.33 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 8.83 (dd, J = 1.9, 1.0 Гц, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.03 (dt, J = 9.7, 0.9 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.69 (dd, J = 9.7, 1.9 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.50 (ddd, J = 49.1, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.03 (ddd, J = 36.7, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 1.33 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
974	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9.08 (t, J = 1.4 Гц, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.9 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 4.50 (ddd, J = 49.0, 9.3, 2.1 Гц, 1H), 4.01 (ddd, J = 36.5, 14.6, 2.1 Гц, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 1.33 (d, J = 1.7 Гц, 6H).
975	1H-ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8.78 (s, 1H), 8.76 - 8.72 (m, 2H), 8.57 (d, J = 2.2 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.85 - 7.82 (m, 1H), 7.19 (d, J = 5.1 Гц, 1H), 7.03 (dd, J = 7.4, 2.4 Гц, 1H), 6.76 (dd, J = 2.4, 0.9 Гц, 1H), 4.50 (ddd, J = 49.0, 9.4, 2.1 Гц, 1H), 4.03 (ddd, J = 36.7, 14.7, 2.1 Гц, 1H), 3.56 (ddd, J = 16.1, 14.7, 9.4 Гц, 1H), 1.33 (d, J = 1.6 Гц, 6H).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Были проведены биологические тесты для измерения активности в отношении ФНОα и IRAK4. Как показано в Таблице 3, исследуемые соединения являются ингибиторами IRAK4.

Процедура клеточного анализа с использованием ФНОα моноцитов, обработанных IRAK4:

Киоконсервированные моноциты человека (Stem Cell Technologies) размораживали, разбавляли в среде с GlutaMAX™ (Gibco® 200мМ L-аланил-L-глютамин) (10мМ HEPES, 1X Pen-Strep, 55 мкМ ß-меркаптоэтанола, 1 мМ пирувата натрия), содержащей 10% ФБС до 0.125 X10^6 клеток/мл и восстанавливали при 37°C в течение 2 ч. Затем суспензию клеток помещали в планшеты при плотности 5000 клеток/лунку в черные 384-луночные планшеты Greiner. В планшеты предварительно капали исследуемые соединения и получали серийные разбавления в ДМСО, при этом раскапывали по 200 нл/лунку при помощи акустического жидкостного диспенсера Echo 550 (Labcyte®) до конечной концентрации ДМСО 0.5%. Помещенные в планшеты клетки обрабатывали соединение в течение 1 ч при 37°C. Затем клетки стимулировали при помощи 50 пг/мл LPS (Sigma), за исключением внешних планшетов, которые использовали в качестве контрольных лунок с нестимулированными клетками. Клетки инкубировали в течение еще 4 ч при 37°C. Затем клетки отделяли от среды центрифугированием и брали по 5мкл для анализа общего содержания ФНОα с применением системы для детектирования человеческого ФНО альфа методом резонансного переноса энергии флюоресценции с временным разрешением (система TR-FRET Human TNFα, CisBio). В этой системе используются два меченых антитеда (криптат и XL665), которые связываются с двумя различными эпитопами молекулы ФНОα и порождают сигнал FRET, пропорциональный концентрации ФНОα в образце. Антитела для детектирования смешивали 50:50 и добавляли по 5 мкл в каждую лунку. Планшеты закрывали прозрачными крышками и инкубировали при комнатной температуре в течение ночи. На следующее утро считывали показания с планшетов с использованием ридера с возбуждением/испусканием/испусканием FRET при 340нм/615нм/665нм, соответственно. Значения интенсивности флуоресценции при длинах волн испускания 615нм и 665нм выражали в виде отношения(665нм/615нм). Процент контроля рассчитывали следующим образом:

% Контроль = 100 x (Отношение $_{Образец}$ - Отношение $_{0\% Стимуляция}$)/(Отношение $_{100\% Стимуляция}$ - Отношение $_{0\% Стимуляция}$),

где нестимулированные клетки (0% стимуляция) представляли собой отрицательный контроль, а клетки, подвергнутые стимуляции (100% стимуляция) использовались в качестве положительного контроля.

Процедура биохимического анализа с использованием IRAK4:

Измерение активности фермента IRAK4 (Carna Bioscience, Chuo-ku, Kobe, Япония) осуществляли путем детектирования образования субстрата пептида фосфорилатда с использованием антител против фосфорилированного пептидного субстрата. Этот анализ представляет собой иммуноферментный анализ с временным разрешением флуоресцентного резонанса (TR-FRET) основан на анализе STK1 KinEASE (Cisbio, Bedford, Massachusetts). Анализ разработан как простой двухэтапный конечный анализ (реакция 5 мкл фермента с последующим добавлением 5 мкл стоп-раствора и раствора для детектирования), проводимый в планшетах ProxiPlate384 Plus (Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, США). Стауроспорин, неизбирательный ингибитор киназы использовали в качестве положительного контроля. Перед добавлением фермента IRAK4 и пептидного субстрата препараты, разведенные в ДМСО, вносили 384-луночные планшеты с помощью системы обработки жидкости Labcyte® Echo 550. Реакционные растворы добавляли с использованием Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). Раствор фермента и пептида инкубировали с соединением в течение 15 минут при комнатной температуре, а затем инициировали реакцию путем добавления препарата АТФ.

Стандартная реакционная смесь объемом 5 мкл содержала 500 □M АТФ, 2 □M пептида (пептид STK1), 0.75 нМ IRAK4 в реакционном буфере 50 мМ HEPES, pH 7.0, 0.02% NaN_3, 0.01% БСА, 0.1 мМ орфованадата, 5 мМ $MgCl_2$, 0.025% NP-40, 1мМ DTT). После 120 мин инкубации при комнатной температуре, добавляли 5 мкл раствора для остановки реакции и детектирования (раствор 1:100 меченного криптатом антитела к фосфорилированному пептиду и 125 нм метки (Tracer) в буфера для детекции 50мМ HEPES pH 7.0, содержащего достаточное количество ЭДТА) добавляли. Затем планшет инкубировали в течение еще 60 минут при комнатной температуре и считывали на ридере Envision 2103 Multilabeled (PerkinElmer) с возбуждением/испусканием/испусканием FRET при 340нм/615нм/665нм, соответственно. Значения интенсивности флуоресценции при длинах волн испускания 615нм и 665нм выражали в виде

отношения(665нм/615нм). Процентное ингибирование рассчитывали, как показано ниже:

% Ингибирования = 100 x (Отношение $_{образец}$ - Отношение $_{0\%\ Ингибирование}$)/(Отношение $_{100\%\ Ингибирование}$ - Отношение $_{0\%\ ингибирование}$)

Значение 0% ингибирования получают по контрольным лункам без ингибитора. Значение 100% ингибирования получают по контрольным лункам, содержащим насыщающее количество известного ингибитору стауроспорина.

Таблица 3

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
1	32	<1
2	9	<1
3	62	<1
4	33	<1
5	207	<1
6	152	5
7	442	5
8	774	<1
9	5097	16
10	>10000	234
11	1040	7
12	97	2
13	79	<1
14	626	3
15	302	4
16	204	2
17	5198	24
18	757	9
19	926	11
20	128	2
21	69	<1
22	87	<1
23	676	3
24	642	2
25	116	2
26	182	3
27	175	2
28	109	<1
29	100	<1
30	732	3
31	757	16
32	>10000	3
33	29	<1
34	>10000	9377
35	218	3
36	221	15
37	283	12
38	91	2
39	507	4

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
40	73	<1
41	78	<1
42	35	<1
43	30	<1
44	>10000	6627
45	255	10
46	37	<1
47	37	<1
48	28	<1
49	8	<1
50	351	3
51	159	н/п
52	86	н/п
53	65	<1
54	26	<1
55	28	н/п
56	13	<1
57	46	<1
58	91	<1
59	57	<1
60	512	1
61	89	<1
62	83	<1
63	57	<1
64	70	<1
65	149	2
66	458	46
67	43	<1
68	327	3
69	515	7
70	47	<1
71	298	9
72	159	4
73	119	3
74	1097	2
75	544	3
76	348	1
77	352	2
78	1625	27
79	1823	18
80	88	<1
81	134	1
82	79	<1
83	221	1
84	58	<1
85	67	1
86	321	4
87	160	1
88	209	3
89	16	<1
90	417	3
91	62	<1
92	80	2
93	78	1
94	92	1
95	42	1
96	79	2
97	180	2

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
98	358	2
99	130	1
100	195	4
101	82	<1
102	313	2
103	75	<1
104	274	6
105	3165	9
106	1384	3
107	961	17
108	>10000	88
109	н/п	н/п
110	191	4
111	н/п	н/п
112	399	4
113	3671	22
114	177	4
115	196	4
116	98	<1
117	47	<1
118	25	<1
119	32	<1
120	430	8
121	365	7
122	867	17
123	421	6
124	182	3
125	114	1
126	92	1
127	112	<1
128	141	1
129	377	6
130	221	3
131	154	1
132	222	5
133	91	1
134	101	1
135	130	2
136	163	2
137	140	2
138	117	1
139	254	19
140	58	<1
141	70	<1
142	169	4
143	720	18
144	>10000	656
145	70	<1
146	117	1
147	47	<1
148	206	2
149	148	1
150	51	<1
151	96	<1
152	191	2
153	91	<1
154	34	<1
155	150	1

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
156	179	4
157	501	23
158	99	2
159	184	1
160	>10000	465
161	>10000	1000
162	>10000	376
163	>10000	90
164	9941	132
165	>10000	59
166	>10000	741
167	>10000	1000
168	>10000	1000
169	>10000	183
170	217	3
171	382	6
172	76	<1
173	148	2
174	92	1
175	20	<1
176	>10000	1
177	29	<1
178	10	<1
179	59	1
180	34	<1
181	>10000	1000
182	70	1
183	657	6
184	48	<1
185	46	<1
186	145	1
187	152	1
188	275	8
189	136	6
190	209	8
191	128	4
192	157	5
193	141	3
194	48	<1
195	37	<1
196	53	2
197	42	1
198	16	<1
199	82	<1
200	15	1
201	11	1
202	22	<1
203	44	<1
204	27	<1
205	115	1
206	133	1
207	96	1
208	92	<1
209	84	<1
210	39	<1
211	50	1
212	13	<1
213	51	<1

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
214	36	3
215	53	2
216	32	<1
217	63	<1
218	41	<1
219	209	1
220	123	1
221	98	<1
222	151	1
223	13	<1
224	75	1
225	6	<1
226	75	<1
227	31	<1
228	114	2
229	135	1
230	58	<1
231	61	<1
232	425	1
233	170	1
234	33	<1
235	166	2
236	379	1
237	23	1
238	225	<1
239	24	<1
240	27	1
241	16	<1
242	191	2
243	218	2
244	102	1
245	92	2
246	637	17
247	262	6
248	545	3
249	100	2
250	37	1
251	117	1
252	78	2
253	510	3
254	2019	17
255	1274	14
256	389	2
257	129	1
258	83	1
259	152	6
260	165	8
261	41	<1
262	21	<1
263	193	3
264	н/п	н/п
265	690	2
266	7593	131
267	19	<1
268	29	<1
269	59	1
270	49	1
271	38	1

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
272	23	1
273	22	2
274	144	1
275	154	3
276	146	3
277	383	5
278	165	3
279	29	2
280	55	1
281	37	1
282	364	2
283	14	1
284	88	1
285	167	2
286	41	1
287	147	1
288	54	1
289	66	1
290	121	1
291	90	2
292	37	1
293	49	1
294	735	3
295	38	1
296	391	3
297	80	1
298	214	2
299	128	1
300	75	1
301	1410	2
302	61	1
303	26	<1
304	677	4
305	337	1
306	453	3
307	320	2
308	46	<1
309	623	2
310	362	2
311	15	<1
312	198	2
313	37	1
314	20	<1
315	59	<1
316	136	<1
317	11	<1
318	23	<1
319	2222	19
320	1906	3
321	38	<1
322	169	5
323	187	5
324	157	2
325	228	3
326	56	<1
327	738	1
328	300	6
329	62	1

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
330	171	6
331	25	<1
332	43	<1
333	87	<1
334	292	<1
335	100	3
336	522	5
337	73	5
338	304	3
339	264	1
340	139	1
341	16	<1
342	83	1
343	38	1
344	48	2
345	116	1
346	18	1
347	45	2
348	19	<1
349	77	1
350	12	<1
351	120	2
352	76	1
353	16	<1
354	19	<1
355	23	<1
356	800	6
357	413	9
358	122	3
359	>10000	614
360	>10000	2
361	50	1
362	1433	9
363	328	5
364	>10000	1000
365	415	4
366	162	1
367	1565	3
368	2887	5
369	922	16
370	10	1
371	61	<1
372	8	<1
373	141	<1
374	327	1
375	110	1
376	736	2
377	426	2
378	38	<1
379	57	2
380	773	15
381	18	<1
382	586	10
383	144	<1
384	129	1
385	36	<1
386	2382	8
387	112	2

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
388	96	1
389	137	3
390	>10000	6
391	33	<1
392	50	<1
393	44	<1
394	68	1
395	256	3
396	24	1
397	30	1
398	17	<1
399	8	<1
400	21	1
401	65	2
402	77	2
403	14	<1
404	11	1
405	12	1
406	33	1
407	20	2
408	31	1
409	17	1
410	50	2
411	62	2
412	44	1
413	98	<1
414	178	12
415	14	1
416	16	1
417	151	5
418	36	1
419	127	3
420	122	6
421	24	2
422	76	2
423	94	2
424	18	1
425	120	2
426	591	5
427	278	2
428	4271	63
429	36	1
430	488	14
431	441	11
432	37	<1
433	47	<1
434	107	<1
435	>10000	10000
436	34	<1
437	76	1
438	135	1
439	40	<1
440	715	2
441	1304	11
442	104	1
443	110	1
444	9	<1
445	59	1

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
446	63	1
447	286	5
448	2041	32
449	361	3
450	44	<1
451	30	<1
452	112	<1
453	68	<1
454	207	<1
455	118	1
456	394	1
457	370	3
458	2467	3
459	125	1
460	71	<1
461	57	<1
462	67	<1
463	163	3
464	1107	23
465	411	8
466	259	8
467	167	4
468	112	1
469	1096	41
470	440	25
471	74	9
472	5410	43
473	33	1
474	23	<1
475	16	<1
476	27	<1
477	98	1
478	73	1
479	71	<1
480	92	2
481	63	2
482	48	1
483	64	1
484	63	1
485	39	1
486	64	1
487	51	<1
488	71	1
489	121	2
490	220	7
491	219	19
492	101	1
493	>10000	12
494	44	<1
495	40	<1
496	42	<1
497	55	1
498	43	1
499	20	1
500	13	1
501	63	2
502	93	1
503	46	2

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
504	14	<1
505	139	1
506	50	<1
507	27	<1
508	22	<1
509	66	<1
510	39	<1
511	26	<1
512	98	3
513	110	2
514	213	9
515	526	5
516	595	2
517	484	<1
518	13	<1
519	34	<1
520	45	<1
521	717	62
522	23	<1
523	412	14
524	97	1
525	11	<1
526	99	1
527	16	<1
528	65	1
529	62	1
530	10	<1
531	34	<1
532	122	1
533	70	<1
534	26	<1
535	999	2
536	16	<1
537	18	1
538	50	<1
539	12	<1
540	12	<1
541	65	<1
542	27	<1
543	49	2
544	81	1
545	5	<1
546	90	1
547	28	<1
548	22	1
549	149	2
550	364	2
551	809	11
552	1157	7
553	183	2
554	439	35
555	95	1
556	18	1
557	27	<1
558	190	<1
559	78	1
560	83	<1
561	121	1

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
562	75	1
563	114	2
564	315	23
565	23	<1
566	27	<1
567	50	<1
568	214	<1
569	>10000	743
570	80	<1
571	12	<1
572	66	<1
573	24	<1
574	57	<1
575	144	2
576	21	<1
577	30	<1
578	14	2
579	75	<1
580	69	<1
581	114	<1
582	389	3
583	140	2
584	274	4
585	104	2
586	118	1
587	150	3
588	412	3
589	95	<1
590	38	<1
591	180	2
592	222	1
593	143	2
594	316	2
595	107	<1
596	>10000	3
597	106	1
598	106	<1
599	68	<1
600	72	<1
601	64	<1
602	70	<1
603	81	1
604	283	7
605	24	<1
606	33	1
607	1444	11
608	123	1
609	35	<1
610	50	<1
611	>10000	15
612	51	<1
613	15	<1
614	156	2
615	46	<1
616	144	2
617	144	2
618	335	4
619	168	3

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
620	54	1
621	98	1
622	407	2
623	63	<1
624	1644	3
625	22	<1
626	79	<1
627	30	<1
628	26	<1
629	22	<1
630	9	<1
631	21	2
632	28	<1
633	2	<1
634	7	<1
635	>10000	8
636	33	<1
637	21	<1
638	26	<1
639	43	1
640	117	1
641	21	<1
642	13	<1
643	8	<1
644	36	1
645	301	10
646	15	<1
647	48	<1
648	51	1
649	>10000	21
650	16	<1
651	188	5
652	188	2
653	201	3
654	15	<1
655	27	<1
656	40	<1
657	23	<1
658	37	<1
659	16	<1
660	64	1
661	19	<1
662	12	<1
663	52	<1
664	14	<1
665	299	8
666	30	<1
667	45	<1
668	165	1
669	4	<1
670	>10000	93
671	22	<1
672	66	<1
673	19	<1
674	67	<1
675	23	<1
676	81	1
677	54	<1

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
678	9	<1
679	17	<1
680	15	<1
681	6	<1
682	22	1
683	45	1
684	89	1
685	398	10
686	20	<1
687	42	<1
688	24	<1
689	180	1
690	71	1
691	345	5
692	315	1
693	821	35
694	102	<1
695	15	<1
696	103	<1
697	171	1
698	201	3
699	36	<1
700	151	2
701	191	4
702	119	<1
703	45	<1
704	69	1
705	н/п	н/п
706	н/п	н/п
707	42	1
708	57	1
709	151	3
710	183	4
711	231	2
712	47	<1
713	264	2
714	35	<1
715	57	1
716	55	<1
717	66	<1
718	280	2
719	11	<1
720	243	2
721	87	1
722	35	<1
723	793	7
724	59	<1
725	23	<1
726	169	4
727	203	3
728	4	<1
729	58	1
730	40	<1
731	59	<1
732	89	1
733	248	2
734	29	<1
735	100	1

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
736	48	<1
737	26	<1
738	29	<1
739	277	4
740	265	4
741	124	<1
742	126	1
743	54	<1
744	157	2
745	87	<1
746	105	1
747	169	2
748	38	<1
749	52	<1
750	198	1
751	333	4
752	80	<1
753	225	7
754	20	<1
755	16	1
756	59	1
757	12	<1
758	11	1
759	>10000	3
760	33	<1
761	26	<1
762	7	<1
763	155	<1
764	8	<1
765	323	6
766	38	<1
767	35	<1
768	24	<1
769	44	<1
770	50	<1
771	37	<1
772	14	<1
773	43	1
774		2
775	25	<1
776	32	1
777	15	<1
778	51	<1
779	28	<1
780	38	1
781	90	<1
782	29	<1
783	22	<1
784	40	<1
785	23	<1
786	323	2
787	79	<1
788	90	<1
789	20	<1
790	21	<1
791	45	1
792	86	2
793	598	3

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
794	997	2
795	>10000	7
796	75	2
797	38	1
798	42	1
799	62	<1
800	133	3
801	57	1
802	157	2
803	327	1
804	48	<1
805	129	<1
806	349	3
807	75	2
808	15	<1
809	166	1
810	9	<1
811	32	<1
812	38	<1
813	92	<1
814	40	<1
815	15	<1
816	41	<1
817	165	6
818	224	4
819	27	<1
820	59	<1
821	51	<1
822	73	1
823	47	<1
824	39	<1
825	48	<1
826	32	<1
827	15	<1
828	12	<1
829	23	<1
830	23	<1
831	49	<1
832	132	1
833	192	1
834	23	<1
835	8	<1
836	43	2
837	117	3
838	>10000	57
839	307	1
840	17	<1
841	29	<1
842	42	<1
843	137	1
844	70	1
845	>10000	<1
846	97	2
847	69	<1
848	112	2
849	11	<1
850	10	<1
851	12	<1

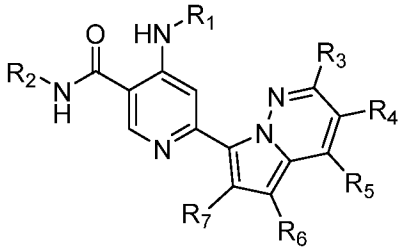
соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
852	3	н/п
853	127	14
854	10	1
855	9	<1
856	24	1
857	9	<1
858	20	<1
859	89	3
860	31	2
861	16	<1
862	46	<1
863	74	<1
864	69	<1
865	н/п	н/п
866	37	1
867	6	<1
868	53	<1
869	14	<1
870	81	1
871	51	1
872	14	<1
873	102	<1
874	13	<1
875	64	2
876	24	<1
877	46	2
878	141	2
879	225	1
880	58	<1
881	84	<1
882	22	<1
883	90	<1
884	29	2
885	70	1
886	29	2
887	88	1
888	21	<1
889	436	9
890	357	14
891	249	4
892	808	3
893	217	2
894	245	7
895	1000	2
896	48	<1
897	421	2
898	118	<1
899	>10000	5
900	134	2
901	126	3
902	1227	1
903	79	1
904	117	1
905	>10000	15
906	186	10
907	91	10
908	611	6
909	372	15

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
910	1214	10
911	318	7
912	176	6
913	226	3
914	13	<1
915	28	1
916	88	3
917	72	1
918	416	31
919	707	37
920	8	<1
921	45	<1
922	42	<1
923	52	<1
924	119	1
925	583	4
926	192	2
927	22	<1
928	71	1
929	126	1
930	147	2
931	163	3
932	168	3
933	269	4
934	271	3
935	153	2
936	>10000	147
937	133	2
938	68	1
939	>10000	642
940	44	<1
941	19	<1
942	587	8
943	836	35
944	209	<1
945	116	1
946	120	1
947	207	<1
948	282	3
949	62	1
950	70	1
951	159	2
952	62	<1
953	240	<1
954	213	<1
955	399	<1
956	31	<1
957	173	<1
958	219	1
959	206	<1
960	316	1
961	382	2
962	>10000	650
963	>10000	394
964	68	1
965	26	<1
966	>10000	2
967	156	3

соединение	EC50 для ФНО (нМ)	IC50 для HTRF (нМ)
968	81	1
969	н/п	<1
970	57	<1
971	74	<1
972	12	<1
973	1907	2
974	112	1
975	67	<1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I)



(I)

где:

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из:

a) C_{1-10} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

b) C_{3-10} циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

c) 5-10-членного гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

d) C_{6-10} арила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

e) 4-7-членного моноциклического гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

f) 6-12-членного бициклического гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1; или

g) $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или -H;

каждый R^3 и R^4 независимо выбран из:

a) H, галогена, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

b) C_{1-9} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

c) C_{2-9} алкинила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

d) C_{2-9} алкенила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

e) 5-10-членного гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

f) C_{6-10} арила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

g) 4-12-членного гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1; или

h) C_{3-10} циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

каждый R^5, R^6 и R^7 независимо выбран из:

a) H, галогена, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$ или $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12}$;

b) C_{1-5} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1; или

c) циклопропила, оксетанила или азетидинила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

Z^1 независимо представляет собой оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b};

каждый R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, гидрокси, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O(C_{1-9}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил), $-O(C_{2-6}$ алкинил), $-O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-O(C_{1-8}$ галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ алкил), $-NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NH(C_{1-8}$ галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), $-N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -N(арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкенил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{2-6} алкинил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{3-15} циклоалкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(C_{1-8} галогеналкил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(арил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероарил), $-N(C_{1-9}$ алкил)(гетероциклил), $-C(O)(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), $-C(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-C(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-C(O)NH(C_{3-15}$ циклоалкил), $-C(O)NH(C_{1-8}$ галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), $-C(O)N(C_{1-9}$ алкил)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкенил)$_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ алкинил)$_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ циклоалкил)$_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ галогеналкил)$_2$, -C(O)N(арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} алкил), -NHC(O)(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), $-NHC(O)O(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ циклоалкил), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ алкил), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ алкенил), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ алкинил), $-NHC(O)NH(C_{3-15}$

циклоалкил), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C_{1-9} алкил), -S(C_{2-6} алкенил), -S(C_{2-6} алкинил), -S(C_{3-15} циклоалкил), -S(C_{1-8} галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C_{1-9} алкил), -N(C_{1-9} алкил)(S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), -S(O)(C_{2-6} алкенил), -S(O)(C_{2-6} алкинил), -S(O)(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкенил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкинил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил) или -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен одним или более из галогена, C_{1-9} алкила, C_{1-8} галогеналкила, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} алкила), -NH(C_{3-15} циклоалкила), -NH(C_{1-8} галогеналкила), -NH(арила), -NH(гетероарила), -NH(гетероциклила), -N(C_{1-9} алкил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)(арила), -NHC(O)(гетероарила), -NHC(O)(гетероциклила), -NHC(O)O(C_{1-9} алкила), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинила), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкила), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкила), -NHC(O)O(арила), -NHC(O)O(гетероарила), -NHC(O)O(гетероциклила), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкила), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкила), S(O)$_2$(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкила), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкила), -S(O)$_2$(арила), -S(O)$_2$(гетероарила), -S(O)$_2$(гетероциклила), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкила), -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$, -O(C_{3-15} циклоалкила), -O(C_{1-8} галогеналкила), -O(арила), -O(гетероарила), -O(гетероциклила) или -O(C_{1-9} алкила); и

при условии, что если R^1 представляет собой C_3 алкил, R^2 представляет собой C_5 алкил, содержащий в качестве заместителей F и гидроксил, R^3, R^5, R^6, R^7 представляют собой H, и R^4 представляет собой CN, то R^1 содержит в качестве заместителя Z^1;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{1-10} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1, при условии, что если R^1 представляет собой C_3 алкил, R^2 представляет собой C_5 алкил, содержащий в качестве заместителей F и гидроксил, R^3, R^5, R^6, R^7 представляют собой H, и R^4 представляет собой CN, и R^1 содержит в качестве заместителя Z^1.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой метил.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой C_{6-10} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из -Cl, оксо, -CN, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циклопропила, нафтила, гетероарила, содержащего азот или серу моноциклического гетероциклила, бициклического гетероциклила, C_{7-15} циклоалкила, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
R^9 в каждом случае независимо представляет собой C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил; причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};

причем указанный C_{1-5} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; и
при этом каждый указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, циклопропил, нафтил, гетероарил, содержащий азот или серу моноциклический гетероциклил, бициклический гетероциклил или C_{7-15} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;
причем указанный C_{1-5} алкил содержит в качестве заместителей один или более C_{4-6} циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;
причем указанный C_{4-6} циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный C_{4-6} циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил содержит в качестве заместителей один или более галоген, оксо, -CN, C_{2-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и причем указанный C_{2-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя F или –OH и замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из C_{4-6} циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила или фенила; причем указанный C_{4-6} циклоалкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил содержит два или более

заместителей, выбранных из -OH и $–CH_3$ и необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^1 представляет собой C_{7-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1, причем если указанный C_7-C_{10} циклоалкил представляет собой бицикло[2.2.1]гептанил, то указанный C_{7-10} циклоалкил содержит в качестве заместителей по меньшей мере один оксо, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{7-15} циклоалкил, C_{5-8} галогеналкил, арил, пиразолил, -O-R^9, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12} или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}).

10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более -O-R^{16};
причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
R^{16} в каждом случае независимо представляет собой C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил;
причем каждый C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более $-C(O)-R^{11}$;
причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем R^{11} в каждом случае независимо представляет собой C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15}циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил,

причем каждый C_{1-9} алкил необязательно содержит в качестве заместителя $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{4-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
причем каждый указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более оксо, C_{5-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^9)(R^9)$, $-C(O)N(H)(C_{4-9}$ алкил), $-C(O)N(H)(C_{3-10}$ циклоалкил), $-C(O)N(H)$(гетероциклил), $-C(O)N(H)$(арил), $-C(O)N(H)$(гетероарил), $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{5-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C(O)N(H)(C_{4-9}$ алкил), $-C(O)N(H)(C_{3-10}$ циклоалкил), $-C(O)N(H)$(гетероциклил), $-C(O)N(H)$(арил) или $-C(O)N(H)$(гетероарил)

необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем если C_{3-6} циклоалкил представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил; то указанный бицикло[1.1.1]пентанил содержит в качестве заместителя один или более оксо, $-NO_2$, $-N_3$, C_{5-9} алкиа, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{7-15} циклоалкил, C_{5-8} галогеналкил, арил, пиразолил, $-O-R^{16}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^9)(R^9)$, $-C(O)N(H)(C_4$ алкил), $-C(O)N(H)(R^{16})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где
R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителя C_4 алкил, причем указанный C_4 алкил необязательно содержит в качестве заместителя галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и
при этом указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем если указанный C_{3-6} циклоалкил представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил, содержащий в качестве заместителя C_4 алкил, то указанный C_4 алкил дополнительно содержит в качестве заместителя оксо, $-NO_2$, $-N_3$, C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{7-15} циклоалкил, C_{5-8} галогеналкил, арил, гетероарил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где
R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; и
при этом указанный C_{3-6} циклоалкил замещен четырьмя или большим числом заместителей, выбранных из группы, состоящей из F, -OH, -Cl, -CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} фторалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ алкила) и $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкила).

15. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный C_{1-3} фторалкилом или $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкилом),
причем указанный C_{3-6} циклоалкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
при этом указанный C_{1-3} фторалкил или $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкил) дополнительно содержит в качестве заместителей по меньшей мере один оксо, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{3-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
причем указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{3-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителя по меньшей мере один C_{1-3} алкил или C_{1-4} гидроксиалкил, причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;

причем указанный C_{1-3} алкил или C_{1-4} гидроксиалкил дополнительно содержит в качестве заместителя оксо, хлор, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и

причем указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителя по меньшей мере один C_{1-4} алкокси или $C(O)NH(C_{1-3}$ алкил);

причем указанный C_{3-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1, и при этом указанный C_{1-4} алкокси или $C(O)NH(C_{1-3}$ алкил) дополнительно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1

представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

19. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой имидазолил, триазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, тиадиазол, оксадиазол, пиримидинил, пиридизинил, пиразинил, изотиазолил, тетразолил, тиофенил, фуранил, триазинил или 8-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

20. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

21. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

22. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой азетидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 4-7-членный сультам, 4-7-членный циклический карбамат, 4-7-членный циклический карбонат или 4-7-членный циклический сульфид, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

23. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^1 представляет собой 6-12-членный бициклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;
причем если указанный 6-12-членный бициклический гетероциклил представляет собой 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразинил, то указанный 6-12-членный

бимциклический гетероциклил содержит в качестве заместителя по меньшей мере один оксо, C_{3-6} циклоалкил или $C(O)(C_{1-5}$ алкил).

24. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил;
причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил, содержит один или более заместителей, выбранных из -Cl, оксо, -CN, C_{5-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-10} циклоалкила, арила, пиридинила, пиридизинила, 5-10-членного бициклического гетероарила, 5-членного гетероарила, содержащего азот или серу моноциклического гетероциклила, бициклического гетероциклила, $-O-R^9$, $-C(O)-R^{11}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем указанный C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{7-10} циклоалкил, арил, пиридинил, пиридизинил, 5-10-членный бициклический гетероарил, 5-членный гетероарил, содержащий азот или серу моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил, тиазолил, необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

25. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил;
причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил, необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил, тиазолил замещен тремя или более

большим числом заместителей, выбранных из F, -OH, C_{1-4} алкила, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-4} фторалкила, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкила), $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкила), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} фторциклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пиримидинила, фторпиримидинила или метоксипиримидинил.

26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил;

причем указанный пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;

причем указанный пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил содержит один или более заместителей, независимо выбранных из $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкила), оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила или $CH_2(C_{3-6}$ циклоалкила); и

причем указанный $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкил), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или $CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил) независимо содержат в качестве заместителей один или более из оксо, галогена, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

27. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^1 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил; причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил необязательно содержит в качестве заместителя -F или –OH и содержит один или более заместителей, независимо выбранных из C_{1-4} алкила или C_{1-3} гидроксиалкила;
причем указанный C_{1-4} алкил или C_{1-3} гидроксиалкил содержит в качестве заместителей один или более оксо, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{7-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{16}, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
при этом любой алкил, гидроксиалкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

28. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил;
причем указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиразолил или тиазолил необязательно содержит в качестве заместителя -F или –OH и содержит один или более заместителей, независимо выбранных из C_{1-4} фторалкила, $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкила), C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} фторциклоалкила и фторпиримидинила;
причем указанный C_{1-4} фторалкил, $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкил), C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} фторциклоалкил или фторпиримидил содержит в качестве заместителей один или более оксо, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{12}, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-$

$N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

29. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

30. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{6-10} арил, содержащий в качестве заместителей один или более C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)NH(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)NH(C_{4-6}$ алкил), $-C(O)$гетероциклил, $N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C(O)NH(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)NH(C_{4-6}$ алкил) или $-C(O)$гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный C_{6-10} арил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

31. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^1 представляет собой C_{6-10} арил, содержащий в качестве заместителей один или более $-C(O)NH(C_{1-3}$ алкилом) и необязательно содержащий в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный $-C(O)NH(C_{1-3}$ алкил) содержит в качестве заместителей один или более оксо, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, -

$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

32. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^1 представляет собой C_{6-10} арил, содержащий в качестве заместителей один или более $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкилов);

причем указанный $-C(O)(C_{1-3}$ фторалкил) содержит в качестве заместителей один или более оксо, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{3-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{3-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}; и

причем указанный C_{6-10} арил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

33. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или -H.

34. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой C_{1-10} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

35. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой C_{1-10} алкил.

36. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой C_{7-10} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

37. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, содержащий в качестве заместителей один или более -O(C_{1-2} алкил), -NHC(O)(C_{1-3} алкил) или -S(O)$_2$(C_{1-3} алкил);
причем указанный -O(C_{1-2} алкил) содержит в качестве заместителей один или более оксо, -Cl, -NO_2, -CN, -N_3, C_{2-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{2-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и указанный -O(C_{1-2} алкил) необязательно содержит в качестве заместителя -F;
причем указанный -NHC(O)(C_{1-3} алкил) или -S(O)$_2$(C_{1-3} алкил) содержит в качестве заместителей один или более оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
причем указанный C_{1-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и

при этом каждый указанный C_{2-9} алкил, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, C_{2-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

38. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{4-6} алкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из -Cl, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, арила, гетероарила, моноциклического гетероциклила, бициклического гетероциклила, -O(C_{3-9} алкила), -O(C_{3-10} циклоалкила), -O(гетероциклила), -O(арила), -O(гетероарила), -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)(C_{4-9} алкила), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} циклоалкила), -N(R^{12})C(O)(гетероциклила), -N(R^{12})C(O)(арила), -N(R^{12})C(O)(гетероарила), -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$(C_{4-9} алкила), -S(O)$_2$(арила), -S(O)$_2$(C_{3-10} циклоалкила), -S(O)$_2$(гетероциклила), -S(O)$_2$(гетероарила) или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
причем указанный C_{4-6} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; и
причем указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил, моноциклический гетероциклил, бициклический гетероциклил, -O(C_{3-9} алкил), -O(C_{3-10} циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(арил), -O(гетероарил), -N(R^{12})C(O)(C_{4-9} алкил), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} циклоалкил), -N(R^{12})C(O)(гетероциклил), -N(R^{12})C(O)(арил), -N(R^{12})C(O)(гетероарил), -S(O)$_2$(C_{4-9} алкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(C_{3-10} циклоалкил), -S(O)$_2$(гетероциклил), - S(O)$_2$(гетероарил), -NHC(O)(C_{1-3} алкил) или -S(O)$_2$(C_{1-3} алкил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

39. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{4-6} алкил, содержащий в качестве заместителей один или более -O(CH$_2$)$_2$$R^{17}$ или -O(CH$_2$)R^{17};
R^{17} в каждом случае независимо представляет собой C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -

$N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем каждый указанный C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероциклил и гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}; и

причем указанный C_{4-6} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

40. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{4-6} алкил, замещенный пятью или более заместителями, выбранными из F, гидроксила, -CN, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-NHC(O)(C_{1-3}$ алкила), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкила) или C_{1-2} фторалкокси; и
причем указанный C_{4-6} алкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

41. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из -Cl, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циклопропила, нафтила, бициклического гетероциклила, C_{7-15} циклоалкила, $-O(CH_2)_2R^{17}$, $-O(CH_2)R^{17}$, $-O(C_{3-9}$ алкила), $-O(C_{3-10}$ циклоалкила), -O(гетероциклила), -O(арила), -O(гетероарила), $-C(O)(C_{1-9}$ алкила), -C(O)(циклопропила), $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)(C_{4-9}$ алкила), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ циклоалкила), $-N(R^{12})C(O)$(гетероциклила), $-N(R^{12})C(O)$(арила), $-N(R^{12})C(O)$(гетероарила), $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2(C_{4-9}$ алкила), $-S(O)_2$(арила), $-S(O)_2(C_{3-10}$ циклоалкила), $-S(O)_2$(гетероциклила), $-S(O)_2$(гетероарила) или $-S(O)_2N(R^9)(R^{12})$;
причем указанный C_{1-3} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; и

причем указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, циклопропил, нафтил, бициклический гетероциклил, C_{7-15} циклоалкил, -O(C_{3-9} алкил), -O(C_{3-10} циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(арил), -O(гетероарил), -N(R^{12})C(O)(C_{4-9} алкил), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} циклоалкил), -N(R^{12})C(O)(гетероциклил), -N(R^{12})C(O)(арил), -N(R^{12})C(O)(гетероарил), -S(O)$_2$(C_{4-9} алкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(C_{3-10} циклоалкил), -S(O)$_2$(гетероциклил) или - S(O)$_2$(гетероарил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

42. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из азетидинила, тетрагидрофуранила, триазолила, оксазолила, изоксазолила, тиадиазола, оксадиазола, пиримидинила, пиридизинила, пиразинила, изотиазолила, тетразолила, фуранила, тиоморфолинила, 4-7-членного сультамв, 4-7-членного циклического карбамата, 4-7-членного циклического карбоната, 4-7-членного циклического сульфида или 8-10-членного гетероарила, любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и
при этом указанный C_{1-3} алкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

43. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный одним заместителем, выбранным из фенила, оксетанила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиперидинила, имидазолила, пиридинила, тиофенила или C_{4-6} циклоалкила;
причем указанный фенил, оксетанил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперидинил, имидазолил, пиридинил, тиофенил или C_{4-6} циклоалкил содержит в качестве заместителей один или более оксо, -NO_2, -N_3, -CN, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O(C_{3-6} алкил), -O(C_{3-6} циклоалкил), -O(гетероциклил), -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^9)(R^{12}); и

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

44. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1 и замещенный одним заместителем, выбранным из фенила, оксетанила, тетрагидропиранила, морфолинила, пиперидинила, имидазолила, пиридинила, тиофенила или C_{4-6} циклоалкила;
причем указанный фенил, оксетанил, тетрагидропиранил, морфолинил, пиперидинил, имидазолил, пиридинил, тиофенил или C_{4-6} циклоалкил замещен четырьмя или большим числом заместителей, выбранных из -F, -Cl, -OH, C_{1-3} алкила, -O(C_{1-2} алкила) или $-S(O)_2NH_2$.

45. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, содержащий в качестве заместителя оксо, и необязательно и необязательно замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из галогена, азетидинила, пирролидинила, пиперазинила, тетрагидрофуранила, тиоморфолинила, -CN, C_{1-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, циклопропила, C_{7-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^9)(R^{12})$; и
при этом указанный C_{1-3} алкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, циклопропил, C_{7-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, азетидинил, пирролидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил или тиоморфолинил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

46. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой C_3 алкил, замещенный пятью или более заместителями,

выбранными из -F, -OH, -OCH_3, -CN, -NHC(O)(C_{1-3} алкила), C_{1-2} фторалкокси или -$S(O)_2$(C_{1-3} алкила).

47. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

48. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой циклопропил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

49. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой C_{7-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

50. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из -гало, оксо, -CN, C_{1-4} алкила, C_{5-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O(C_{4-9} алкила), -O(C_{3-10} циклоалкила), -O(гетероциклила), -O(арила, -O(гетероарила), -N(R^{12})C(O)(C_{5-9} алкила), -N(R^{12})C(O)(C_{3-10} циклоалкила), -N(R^{12})C(O)(гетероциклила), -N(R^{12})C(O)(арила), -N(R^{12})C(O)(гетероарила), -NH(R^{12}), -N(R^{12})(C_{4-9} алкила), -N(R^{12})(C_{3-10} циклоалкила), -N(R^{12})(гетероциклила), -N(R^{12})(арила), -N(R^{12})(гетероарила), -N(R^{12})C(O)O(C_{4-9} алкила), -N(R^{12})C(O)O(C_{3-10} циклоалкила), -N(R^{12})C(O)O(гетероциклила), -N(R^{12})C(O)O(арила), -N(R^{12})C(O)O(гетероарила), -C(O)N(R^{12})(C_{5-9} алкила), -C(O)N(R^{12})(C_{7-10} циклоалкила), -C(O)N(R^{12})(гетероциклила), -C(O)N(R^{12})(арила), -C(O)N(R^{12})(гетероарила), -C(O)N(R^9)(R^9), -C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-

$N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем указанный C_{4-6} циклоалкил также необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;

при этом указанный C_{1-4} алкил необязательно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{16}$, $-O(C_{4-9}$ алкил), $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12}$ $R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и

причем каждый указанный C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, $-O(C_{4-9}$ алкил), $-O(C_{3-10}$ циклоалкил), -O(гетероциклил), -O(арил), -O(гетероарил), $-N(R^{12})C(O)(C_{5-9}$ алкил), $-N(R^{12})C(O)(C_{3-10}$ циклоалкил), $-N(R^{12})C(O)$(гетероциклил), $-N(R^{12})C(O)$(арил), $-N(R^{12})C(O)$(гетероарил), $-N(R^{12})(C_{4-9}$ алкил), $-N(R^{12})(C_{3-10}$ циклоалкил), $-N(R^{12})$(гетероциклил), $-N(R^{12})$(арил), $-N(R^{12})$(гетероарил), $-N(R^{12})C(O)O(C_{4-9}$ алкил), $-N(R^{12})C(O)O(C_{3-10}$ циклоалкил), $-N(R^{12})C(O)O$(гетероциклил), $-N(R^{12})C(O)O$(арил), $-N(R^{12})C(O)O$(гетероарил), $-C(O)N(R^{12})(C_{5-9}$ алкил), $-C(O)N(R^{12})(C_{7-10}$ циклоалкил), $-C(O)N(R^{12})$(гетероциклил), $-C(O)N(R^{12})$(арил), $-C(O)N(R^{12})$(гетероарил), арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

51. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^2 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный одним или большим числом заместителей, выбранных из C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-4}$ алкила), $-C(O)NH(C_{3-6}$ циклоалкила), $-N(C_{1-3}$ алкил$)_2$, $-NHC(O)O(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(O)(C_{1-4}$ гидроксиалкила);

причем указанный C_{4-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;

причем указанный $-C(O)NH(C_{3-6}$ циклоалкил) содержит в качестве заместителя Z^{1a};

причем указанный C_{1-4} гидроксиалкил или $-NHC(O)(C_{1-4}$ гидроксиалкил) содержит в качестве заместителя оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-

R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

причем указанный C_{1-3} алкокси, -(CH_2)$_{1-3}$O(C_{1-3} алкил), -N(C_{1-3} алкил)$_2$, -NHC(O)O(C_{1-3} алкил) содержит в качестве заместителя оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});

причем указанный -C(O)NH(C_{1-4} алкил) содержит в качестве заместителя оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{12}, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и

при этом каждый указанный C_{3-9} алкил, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

52. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^2 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более -NHC(O)(C_{1-3} алкил);

причем по меньшей мере один -NHC(O)(C_{1-3} алкил) содержит в качестве заместителей один или более оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -

$N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем указанный C_{4-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1; и
при этом указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

53. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой C_{4-6} циклоалкил, замещенный тремя или более заместителями, выбранными из -OH, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси, $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-4}$ алкила), $-C(O)NH(C_{3-6}$ циклоалкила), $-N(C_{1-3}$ алкила$)_2$, $-NHC(O)(C_{1-3}$ алкила), $-NHC(O)O(C_{1-3}$ алкила) или $-NHC(O)(C_{1-4}$ гидроксиалкила);
причем указанный C_{4-6} циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

54. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

55. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой оксазолил, изоксазолил, тиадиазол, тиазол, оксадиазол, изотиазолил, тетразолил, тиофенил, фуранил или 6-10-членный гетероарил, любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

56. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2

представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

57. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 4-7-членный сультам, 4-7-членный циклический карбамат, 4-7-членный циклический карбонат или 4-7-членный циклический сульфид, любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

58. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил содержит один или более заместителей, выбранных из оксо, галогена, -CN, C_{2-4} алкила, C_{5-9} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-15} циклоалкила, C_{1-8} галогеналкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)$_2$(C_{4-9} алкила), -S(O)$_2$(C_{3-10} циклоалкила), -S(O)$_2$(гетероциклила), -S(O)$_2$(арила), -S(O)$_2$(гетероарила), -S(O)(NH)R^{12} или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный C_{2-4} алкил необязательно содержит в качестве заместителя галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-

$N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$
или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
при этом каждый C_{3-9} алкил, C_{5-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-S(O)_2(C_{4-9}$ алкил), $-S(O)_2(C_{3-10}$ циклоалкил), $-S(O)_2$(гетероциклил), $-S(O)_2$(арил) или $-S(O)_2$(гетероарил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

59. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более C_1 алкилом;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный C_1 алкил необязательно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^9)(R^9)$, $-C(O)N(R^{12})(C_{4-9}$ алкил), $-C(O)N(R^{12})(C_{3-10}$ циклоалкил), $-C(O)N(R^{12})$(гетероциклил), $-C(O)N(R^{12})$(арил), $-C(O)N(R^{12})$(гетероарил), $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$
или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
причем указанный C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C(O)N(R^{12})(C_{3-10}$ циклоалкил), $-C(O)N(R^{12})$(гетероциклил), $-C(O)N(R^{12})$(арил), $-C(O)N(R^{12})$(гетероарил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

60. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил; любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более $S(O)_2(C_{1-3}$ алкилом);
причем указанный $S(O)_2(C_{1-3}$ алкил) содержит в качестве заместителя оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
при этом указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

61. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил; любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более C_{1-4} гидроксиалкилом;
причем указанный C_{1-4} гидроксиалкил содержит в качестве заместителя оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и

при этом указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

62. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил; любой из которых необязательно содержит в качестве заместителя Z^1;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более $-CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ алкилом);
причем указанный $-CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ алкил) содержит в качестве заместителя оксо, -Cl, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{6-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем указанный $-CH_2C(O)NH(C_{1-6}$ алкил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; и
причем указанный C_{6-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b}.

63. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил;
причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил замещен одним или более $-CH_2C(O)NH(C_{4-6}$ алкилом); и

причем указанный тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил или триазолил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

64. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

65. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^2 представляет собой 6-12-членный бициклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;
причем если указанный 6-12-членный бициклический гетероциклил представляет собой 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, то указанный 1-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил содержит в качестве заместителей один или более Z^1.

66. Соединение по пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^2 представляет собой $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или -H.

67. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^3 выбран из H, галогена, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$), $-SR^{12}$ и $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

68. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^3 выбран из $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^9)(R^9)$, $-NH(R^9)$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2(R^{12})$, $-S-R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем если указанный $-N(H)(R^9)$ представляет собой $NH(C_{1-3}$ алкил), $-N(H)(R^9)$ представляет собой $NH(C_{1-4}$ гидроксиалкил), или $-O-R^{12}$ представляет собой $-O(C_{1-3}$

алкил), то указанный NH(C_{1-3} алкил), NH(C_{1-4} гидроксиалкил) или -O(C_{1-3} алкил) дополнительно содержит в качестве заместителей один или более оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и
причем указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

69. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^3 выбран из -O(C_4 алкила) или -N(H)(C_4 алкила); причем указанный -O(C_4 алкил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}; причем указанный -N(H)(C_4 алкил) необязательно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
при этом указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

70. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой C_{1-9} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

71. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^3 представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя F и дополнительно содержащий в качестве заместителей один или более оксо, -Cl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
при этом указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

72. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой C_3 алкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

73. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой C_{4-9} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

74. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой C_{2-9} алкинил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

75. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой C_{2-9} алкенил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

76. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

77. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^3 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;
при этом если указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой пиридинил, то указанный пиридинил дополнительно содержит в качестве заместителя один или более Z^1.

78. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

79. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^3 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;
причем если указанный C_{6-10} арил представляет собой цианофенил, то указанный цианофенил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве

заместителя Z^{1a}.

80. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой 4-12-членный гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

81. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^3 представляет собой 4-12-членный гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;
причем если указанный 4-12-членный гетероциклил представляет собой гидроксипирролидинил, то указанный гидроксипирролидинил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более оксо, галоген, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

82. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

83. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

84. Соединение по пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой C_{7-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

85. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой H, галоген, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$), $-SR^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$.

86. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^4 представляет собой $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^9)(R^9)$, $-NH(R^9)$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2(R^{12})$, $-S-R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем если указанный $-N(H)(R^9)$ представляет собой $NH(C_{1-3}$ алкил), $-N(H)(R^9)$ представляет собой $NH(C_{1-4}$ гидроксиалкил), или $-O-R^{12}$ представляет собой $-O(C_{1-3}$ алкил), то указанный $NH(C_{1-3}$ алкил), $NH(C_{1-4}$ гидроксиалкил) или $-O(C_{1-3}$ алкил) дополнительно содержит в качестве заместителей один или более оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^9$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;
причем указанный C_{4-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

87. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:

R^4 выбран из -O(C_4 алкила) или -N(H)(C_4 алкила); причем указанный -O(C_4 алкил) необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};
причем указанный -N(H)(C_4 алкил) необязательно содержит в качестве заместителя оксо, галоген, -NO_2, -CN, -N_3, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(V), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

88. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой C_{1-9} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

89. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^4 представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя F и дополнительно содержащий в качестве заместителей один или более оксо, -Cl, -NO_2, -N_3, -CN, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}), -NR^{12}S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12}); и
при этом указанный C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

90. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой C_3 алкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

91. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой C_{4-9} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

92. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой C_{2-9} алкинил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

93. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой C_{2-9} алкенил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

94. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

95. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;
причем если указанный 5-10-членного гетероарил представляет собой пиридинил, то указанный пиридинил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более Z^1.

96. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

97. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^4 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1;
причем если указанный C_{6-10} арил представляет собой цианофенил, то указанный цианофенил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; и
причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

98. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой 4-12-членного гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

99. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
R^4 представляет собой 4-12-членный гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1; причем если указанный 4-12-членного гетероциклил представляет собой гидроксипирролидинил, то указанный гидроксипирролидинил дополнительно содержит в качестве заместителей один или более оксо, галоген, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8}

галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O-R^9, -C(O)R^{12}, -C(O)O-R^{12}, -C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})$_2$(R^{12})$^+$, -N(R^{12})-C(O)R^{12}, -N(R^{12})C(O)O(R^{12}), -N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})S(O)$_2$O(R^{12}), -OC(O)R^{12}, -OC(O)OR^{12}, -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -Si(R^{12})$_3$, -S-R^{12}, -S(O)R^{12}, -S(O)(NH)R^{12}, -S(O)$_2$$R^{12}$ или -S(O)$_2$N(R^{12})(R^{12});
причем указанный C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

100. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

101. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

102. Соединение по пп. 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой C_{7-10} циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

103. Соединение по пп. 1-102 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо выбран из H, галогена, -NO_2, -CN, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^9)(R^9), NH(R^9), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12} или -N(R^{12})S(O)$_2$(R^{12}).

104. Соединение по пп. 1-102 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где по меньшей

мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо выбран из $-NO_2$, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^9)(R^9)$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$ или $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$.

105. Соединение по пп. 1-102 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

106. Соединение по пп. 1-102 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя F и содержащий в качестве заместителей один или более оксо, -Cl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{3-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$; причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

107. Соединение по пп. 1-102 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой C_3 алкил, содержащий в качестве заместителей один или более Z^1.

108. Соединение по пп. 1-102 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой C_{4-5} алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

109. Соединение по пп. 1-102 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где по меньшей

мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой циклопропил, оксетанил или азетидинил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

110. Соединение по пп. 1-102 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где по меньшей мере один из R^5, R^6 или R^7 независимо представляет собой циклопропил, оксетанил или азетидинил; причем указанный циклопропил содержит в качестве заместителей один или более Z^1; причем указанный оксетанил или азетидинил необязательно содержит в качестве заместителя Z^1.

111. Соединение по пп. 1-110 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где не более двух из R^3, R^4, R^5, R^6 или R^7 представляют собой H.

112. Соединение по любому из пп. 1-111 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^3 представляет собой H или F.

113. Соединение по любому из пп. 1-112 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^4 представляет собой H, F, -CN или Cl.

114. Соединение по любому из пп. 1-113 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^5 представляет собой H или F.

115. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^6 представляет собой H или F.

116. Соединение по любому из пп. 1-115 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^7 представляет собой H или F.

117. Соединение по п. 1-116 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где:
Z^1 выбран из H, галогена, -CN, C_{1-9} алкила, C_{3-15} циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -O-R^{12}, -C(O)-R^{12}, -C(O)-N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})(R^{12}), -N(R^{12})C(O)-R^{12}, -N(R^{12})C(O)O-R^{12}, -N(R^{12})$S(O)_2$(R^{12}), -OC(O)-N(R^{12})(R^{12}), -$S(O)_2R^{12}$ или -$S(O)_2$N(R^{12})(R^{12}); и
причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a}.

118. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-117 совместно с фармацевтически приемлемым носителем и, необязательно, разбавителем.

119. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с воспалением, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1-117 или фармацевтической композиции по п. 118.

120. Соединение по п. 1-117 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог.

121. Соединение по п. 1-117 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1, причем если указанный 5-10-членный гетероарил представляет собой фуранил, пиранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазоил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиафенил, оксазоил, тиазоил, причем указанный 5-10-членный гетероарил необязательно содержит в качестве заместителя 5-12-членное бициклическое кольцо или 5-12-членное гетеробициклическое кольцо, причем указанное бициклическое кольцо и указанное гетеробициклическое кольцо могут быть конденсированы, находиться в спиро- или мостиковой конфигурации.

122. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, R^1

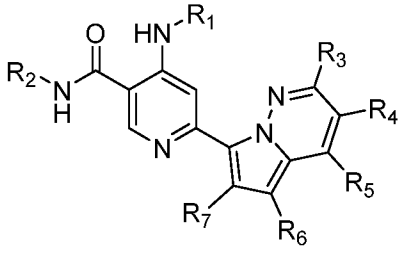
представляет собой 5-12-членный бицикл, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

123. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, R^1 представляет собой 5-12-членный бицикл, необязательно содержащий в качестве заместителя C_{1-3} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 3-6-членного циклоалкил, 3-6-членного гетероциклил, 5-6-членного арил или 5-6-членный гетероарил, причем указанные группы C_{1-3} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-6-членного арила или 5-6-членного гетероарила могут содержать в качестве заместителей одну или более групп Z^{1a}.

124. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой 5-12-членный бициклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя Z^1.

125. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог, где R^1 представляет собой 5-12-членный бициклический гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя C_{1-3} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 3-6-членного циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, 5-6-членного арил или 5-6-членного гетероарил, причем указанные группы C_{1-3} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, 5-6-членного арила или 5-6-членного гетероарил могут дополнительно содержать в качестве заместителей одну или более групп Z^{1a}.

126. Соединение Формулы (I)



(I)

где:

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из:

h) C_{1-10} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

i) C_{3-10} циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

j) 5-10-членного гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

k) C_{6-10} арила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

l) 4-7-членного моноциклического гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

m) 6-12-членного бициклического гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1; или

n) $-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$ или -H;

причем если R^1 или R^2 представляет собой C_{1-10} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членного гетероарил, C_{6-10} арил, 4-7-членный моноциклический гетероциклил, 6-12-членный бициклический гетероциклил, либо две группы Z^1, присоединенные к одному и тому же атому на R^1 или R^2, либо две группы Z^1, присоединенные к соседним атомам на R^1 или R^2, соединены друг с другом с образованием 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила;

каждый из R^3 и R^4 каждый независимо выбран из:

i) H, галогена, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

j) C_{1-9} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

k) C_{2-9} алкинила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

l) C_{2-9} алкенила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

m) 5-10-членного гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

n) C_{6-10} арила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

o) 4-12-членного гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1; или

p) C_{3-10} циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

каждый из R^5, R^6 и R^7 независимо выбран из:

d) H, галогена, $-NO_2$, -CN, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$ или $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12}$;

e) C_{1-5} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1; или

f) циклопропила, оксетанила или азетидинила, необязательно содержащего в качестве заместителя Z^1;

Z^1 независимо представляет собой оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1a};

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, $-NO_2$, -CN, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})_2(R^{12})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{12})(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{12})(R^{12})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{12})(R^{12})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителя Z^{1b};

каждый R^{12} независимо представляет собой H, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, причем указанный

C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил может дополнительно необязательно содержать в качестве заместителей одну или более групп Z^{1a};

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, гидрокси, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, -O(C_{1-9} алкил), -O(C_{2-6} алкенил), -O(C_{2-6} алкинил), -O(C_{3-15} циклоалкил), -O(C_{1-8} галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил), $-NH_2$, -NH(C_{1-9} алкил), -NH(C_{2-6} алкенил), -NH(C_{2-6} алкинил), -NH(C_{3-15} циклоалкил), -NH(C_{1-8} галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), -N(C_{1-9} алкил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -N(C_{2-6} алкенил)$_2$, -N(C_{2-6} алкинил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -N(C_{1-8} галогеналкил)$_2$, -N(арил)$_2$, -N(гетероарил)$_2$, -N(гетероциклил)$_2$, -N(C_{1-9} алкил)(C_{3-15} циклоалкил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{2-6} алкенил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{2-6} алкинил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{3-15} циклоалкил), -N(C_{1-9} алкил)(C_{1-8} галогеналкил), -N(C_{1-9} алкил)(арил), -N(C_{1-9} алкил)(гетероарил), -N(C_{1-9} алкил)(гетероциклил), -C(O)(C_{1-9} алкил), -C(O)(C_{2-6} алкенил), -C(O)(C_{2-6} алкинил), -C(O)(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)(арил), -C(O)(гетероарил), -C(O)(гетероциклил), -C(O)O(C_{1-9} алкил), -C(O)O(C_{2-6} алкенил), -C(O)O(C_{2-6} алкинил), -C(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)O(арил), -C(O)O(гетероарил), -C(O)O(гетероциклил), -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_{1-9} алкил), -C(O)NH(C_{2-6} алкенил), -C(O)NH(C_{2-6} алкинил), -C(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -C(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -C(O)NH(арил), -C(O)NH(гетероарил), -C(O)NH(гетероциклил), -C(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкенил)$_2$, -C(O)N(C_{2-6} алкинил)$_2$, -C(O)N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -C(O)N(C_{1-8} галогеналкил)$_2$, -C(O)N(арил)$_2$, -C(O)N(гетероарил)$_2$, -C(O)N(гетероциклил)$_2$, -NHC(O)(C_{1-9} алкил), -NHC(O)(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C_{1-9} алкил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкенил), -NHC(O)NH(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)NH(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)NH(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)NH(арил), -

NHC(O)NH(гетероарил), -NHC(O)NH(гетероциклил), -SH, -S(C_{1-9} алкил), -S(C_{2-6} алкенил), -S(C_{2-6} алкинил), -S(C_{3-15} циклоалкил), -S(C_{1-8} галогеналкил), -S(арил), -S(гетероарил), -S(гетероциклил), -NHS(O)(C_{1-9} алкил), -N(C_{1-9} алкил)(S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)N(C_{1-9} алкил)$_2$, -S(O)(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), -S(O)(C_{2-6} алкенил), -S(O)(C_{2-6} алкинил), -S(O)(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)(арил), -S(O)(гетероарил), -S(O)(гетероциклил), -S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкенил), -S(O)$_2$(C_{2-6} алкинил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил) или -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно содержит в качестве заместителей один или более галоген, C_{1-9} алкил, C_{1-8} галогеналкил, -OH, -NH_2, -NH(C_{1-9} алкил), -NH(C_{3-15} циклоалкил), -NH(C_{1-8} галогеналкил), -NH(арил), -NH(гетероарил), -NH(гетероциклил), -N(C_{1-9} алкил)$_2$, -N(C_{3-15} циклоалкил)$_2$, -NHC(O)(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)(арил), -NHC(O)(гетероарил), -NHC(O)(гетероциклил), -NHC(O)O(C_{1-9} алкил), -NHC(O)O(C_{2-6} алкинил), -NHC(O)O(C_{3-15} циклоалкил), -NHC(O)O(C_{1-8} галогеналкил), -NHC(O)O(арил), -NHC(O)O(гетероарил), -NHC(O)O(гетероциклил), -NHC(O)NH(C_{1-9} алкил), -S(O)(NH)(C_{1-9} алкил), S(O)$_2$(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$(C_{3-15} циклоалкил), -S(O)$_2$(C_{1-8} галогеналкил), -S(O)$_2$(арил), -S(O)$_2$(гетероарил), -S(O)$_2$(гетероциклил), -S(O)$_2$NH(C_{1-9} алкил), -S(O)$_2$N(C_{1-9} алкил)$_2$, -O(C_{3-15} циклоалкил), -O(C_{1-8} галогеналкил), -O(арил), -O(гетероарил), -O(гетероциклил) или -O(C_{1-9} алкил); и

при условии, что если R^1 представляет собой C_3 алкил, R^2 представляет собой C_5 алкил, содержащий в качестве заместителей F и гидроксил, R^3, R^5, R^6, R^7 представляют собой H, и R^4 представляет собой CN, то R^1 содержит в качестве заместителя Z^1;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или дейтерированный аналог.