(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202090688 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.06

(22) Дата подачи заявки
2018.09.13

(51) Int. Cl. ***C07D 403/12*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)

(54) БИС-АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, АКТИВИРУЮЩИЕ САРКОМЕР, И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

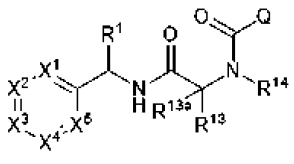
(31) **62/557,846**
(32) **2017.09.13**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/050793**
(87) **WO 2019/055590 2019.03.21**

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК.;
САЙТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Эшкрафт Льюк, Боэсио Алессандро, Батлер Джон, Чандра Аруп, Чуанг Чихюань, Коллиби Скотт Е., Дебенедетто Миккел, Димасса Винсент, Грасеффа Расселл, Малиновски Джастин, Мебиус Дэвид, Морган Брэдли П., Пэйетт Джошуа, Ромеро Антонио, Ст. Джин Дэвид, мл., Варгас Ричард, Йоуман Джон, Чжан Ханьмо, Чэн Алан, Гонсалес Лопес Де Турисо Феликс, Джонсон Майкл Гарретт (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, способ получения соединений по настоящему изобретению и варианты их терапевтического применения.



(I)

202090688 A1

202090688 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561513RU/011

БИСАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, АКТИВИРУЮЩИЕ САРКОМЕР, И ВАРИАНТЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к замещенным бисамидным производным, в частности к химическим веществам, которые обеспечивают селективное модулирование саркомера сердечной мышцы. Более конкретно настоящее изобретение относится к замещенным бисамидным производным, которые являются активаторами тропонина, а именно к указанным соединениям, фармацевтическим композициям и способам лечения заболевания сердца.

Предпосылки изобретения

[0002] "Саркомер" представляет собой тонко организованную клеточную структуру, обнаруживаемую в сердечной и скелетной мышце, состоящую из переплетающихся тонких и толстых филаментов; он составляет почти 60% объема клеток сердечной мышцы. Толстые филаменты состоят из "миозина", белка, ответственного за преобразование химической энергии (гидролиз ATP) в силу и направленное движение. Миозин и его функционально родственные ему белки называют моторными белками. Тонкие филаменты состоят из комплекса белков. Один из этих белков, "актин" (нитевидный полимер), представляет собой субстрат, который миозин тянет во время генерации силы. Связанным с актином является набор регуляторных белков, "тропониновый комплекс" и "тропомиозин", которые делают взаимодействие актин-миозин зависимым от изменений внутриклеточных уровней Ca^{2+}. С каждым ударом сердца уровни Ca^{2+} повышаются и снижаются, вызывая сокращение сердечной мышцы, а затем расслабление сердечной мышцы. Каждый из компонентов саркомера способствует его сократительной реакции.

[0003] Миозин является наиболее широко изученным из всех моторных белков. Из тринадцати различных классов миозина в клетках человека миозин класса II отвечает за сокращение скелетной, сердечной и гладкой мышцы. Данный класс миозина значительно отличается по аминокислотному составу и общей структуре от миозина в других двенадцати различных классах. Миозин-II состоит из двух доменов глобулярной головки, связанных друг с другом длинным альфа-спиральным суперспиральным хвостом, который подвергается сборке с другими миозинами-II с образованием ядра толстого филамента саркомера. Глобулярные головки содержат каталитический домен, где происходит связывание с актином и АТРазная активность миозина. После связывания с актиновым филаментом высвобождение фосфата (см. ATP в ADP) приводит к изменению структурной конформации каталитического домена, что, в свою очередь, изменяет ориентацию "рычага" домена связывания легкой цепи, который простирается от глобулярной головки; данное движение называется рабочим ходом. Данное изменение ориентации головки миозина относительно актина вызывает перемещение толстого

филамента, частью которого она является, относительно тонкого актинового филамента, с которым она связана. Высвобождение глобулярной головки от актинового филамента (также Ca^{2+}-модулируемое) в сочетании с возвращением каталитического домена и легкой цепи к их начальной конформации/ориентации завершает цикл сокращения и расслабления.

[0004] Сердечная мышца млекопитающих состоит из двух форм миозина сердечной мышцы, альфа и бета, и их характеристики хорошо описаны. Бета-форма является преобладающей формой (более 90 процентов) в сердечной мышце взрослого человека. Как было установлено, обе формы регулируются в условиях сердечной недостаточности человека как на транскрипционном, так и на трансляционном уровнях, причем экспрессия альфа-формы подавляется при сердечной недостаточности.

[0005] Были определены последовательности всех миозинов скелетной, сердечной и гладкой мышц человека. Хотя альфа- и бета-миозины сердечной мышцы очень похожи (93% идентичности), они оба значительно отличаются от миозинов гладкой мышцы человека (42% идентичности) и более тесно связаны со скелетными миозинами (80% идентичности). Удобно, что миозины сердечной мышцы невероятно консервативны для видов млекопитающих. Например, как альфа-, так и бета-миозины сердечной мышцы более чем на 96% консервативны у людей и крыс, и доступная последовательность из 250 остатков бета-миозина сердечной мышцы свиньи на 100% консервативна с соответствующей последовательностью бета-миозина сердечной мышцы человека. Такая консервативность последовательностей способствует предсказуемости изучения терапии на основе миозина в животных моделях сердечной недостаточности.

[0006] Компоненты саркомера сердечной мышцы представляют собой мишени для лечения сердечной недостаточности, например, путем увеличения сократимости или облегчения полного расслабления для модуляции систолической и диастолической функции соответственно.

[0007] Застойная сердечная недостаточность ("CHF") представляет собой не конкретное заболевание, а скорее совокупность признаков и симптомов, все из которых вызваны неспособностью сердца адекватно реагировать на нагрузку путем увеличения сердечного выброса. Основным патофизиологическим признаком, ассоциированным с CHF, является систолическая дисфункция, нарушение сократимости сердца (с последующим снижением количества крови, выбрасываемой при каждом сердцебиении). Систолическая дисфункция с компенсаторным расширением полостей желудочков приводит к наиболее распространенной форме сердечной недостаточности, "дилатационной кардиомиопатии", которая зачастую считается одним и тем же с CHF. Противоположностью систолической дисфункции является диастолическая дисфункция, нарушение способности наполнять желудочки кровью, что также может привести к сердечной недостаточности даже при сохраненной функции левого желудочка. Застойная сердечная недостаточность в конечном итоге связана с неправильной функцией самих кардиомиоцитов, что приводит к снижению их способности сокращаться и расслабляться.

[0008] Многие из тех же соответствующих состояний могут привести к систолической и/или диастолической дисфункции, такие как атеросклероз, гипертензия, вирусная инфекция, дисфункция клапанов и генетические нарушения. Пациенты с данными состояниями обычно имеют те же классические симптомы: затруднение дыхания, отек и непреодолимую усталость. Примерно у половины пациентов с дилатационной кардиомиопатией причиной их сердечной дисфункции является ишемическая болезнь сердца, вызванная коронарным атеросклерозом. У данных пациентов случался либо один инфаркт миокарда, либо несколько инфарктов миокарда; в данном случае последующее рубцевание и ремоделирование приводят к развитию дилатированного сердца и сердца с пониженной сократительной способностью. Нередко этиологический фактор не может быть идентифицирован, поэтому заболевание называется "идиопатическая дилатационная кардиомиопатия". Независимо от ишемического или другого происхождения пациенты с дилатационной кардиомиопатией имеют плохой прогноз, чрезмерную заболеваемость и высокую смертность.

[0009] Распространенность CHF выросла до масштабов эпидемии по мере старения населения и по мере того, как кардиологи достигли успеха в снижении смертности, вызванной ишемической болезнью сердца, наиболее распространенной предпосылкой к CHF. У примерно 4,6 миллиона человек в Соединенных Штатах была диагностирована CHF; частота такого диагноза приближается к 10 на 1000 человек после 65 лет. Госпитализация по поводу CHF обычно является результатом ненадлежащей амбулаторной терапии. Количество выписанных из больницы больных с CHF возросло с 377000 (в 1979 году) до 970000 (в 2002 году), что делает CHF наиболее распространенным диагнозом при выписке у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Смертность в течение пяти лет от CHF приближается к 50%. Следовательно, в то время как терапевтические средства для заболевания сердца значительно улучшились, а ожидаемая продолжительность жизни увеличилась за последние несколько лет, продолжают разрабатывать новые и более эффективные средства терапии, особенно в отношении CHF.

[0010] "Острая" застойная сердечная недостаточность (также известная как острая "декомпенсированная" сердечная недостаточность) предусматривает резкое снижение сердечной функции, вызванное рядом причин. Например, у пациента, у которого уже есть застойная сердечная недостаточность, новый инфаркт миокарда, прекращение приема лекарственных препаратов и неправильное питание могут привести к накоплению отечной жидкости и метаболической недостаточности даже в состоянии покоя. Терапевтическое средство, которое повышает сердечную функцию во время такого острого эпизода, может способствовать в устранении данной метаболической недостаточности и ускорении устранения отека, способствуя возвращению к более стабильному "компенсированному" состоянию застойной сердечной недостаточности. Пациенты на очень поздней стадии застойной сердечной недостаточности, в частности пациенты, которые находятся на конечной стадии заболевания, также могут получить пользу от терапевтического средства, которое повышает сердечную функцию, например, для стабилизации во время ожидания

пересадки сердца. Другие потенциальные преимущества могут быть предоставлены пациентам при отключении сердца от аппарата искусственного кровообращения, например, путем введения средства, которое помогает остановленному или замедленному сердцу восстановить нормальную функцию. Пациенты с диастолической дисфункцией (недостаточное расслабление сердечной мышцы) могут получить пользу от терапевтического средства, которое модулирует расслабление.

[0011] Инотропы представляют собой препараты, которые повышают сократительную способность сердца. Как группа, все современные инотропы не соответствуют золотому стандарту терапии сердечной недостаточности, то есть продлению выживаемости пациентов. Кроме того, современные средства являются слабо селективными в отношении сердечной ткани, что отчасти приводит к признанным побочным эффектам, которые ограничивают их применение. Несмотря на данный факт, внутривенные инотропы по-прежнему широко применяются при острой сердечной недостаточности (например, для обеспечения возможности восстановления перорального приема лекарственных препаратов или для подготовки пациентов к трансплантации сердца), при этом при хронической сердечной недостаточности перорально принимаемый дигоксин применяется в качестве инотропа для облегчения симптомов пациента, улучшения качества жизни и сокращения числа госпитализаций.

[0012] Современные ионотропные средства терапии улучшают сократительную способность путем увеличения трансмембранных токов кальция посредством аденилилциклазного пути или путем замедления разложения cAMP посредством ингибирования фосфодиэстеразы (PDE), что может быть вредным для пациентов с сердечной недостаточностью.

[0013] Необходимы новые подходы для улучшения сердечной функции при застойной сердечной недостаточности. Сохраняется необходимость в средствах, которые используют различные механизмы действия и могут иметь лучшие результаты с точки зрения облегчения симптомов, безопасности и смертности пациентов, как краткосрочные, так и долгосрочные.

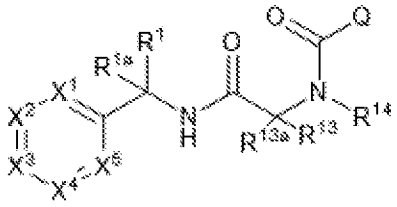
Краткое описание изобретения

[0014] В настоящем изобретении представлены новые соединения, которые активируют саркомер сердечной мышцы. В частности, соединения по настоящему изобретению могут связываться с участком контакта тропонин C/тропонин I с повышением активности саркомера сердечной мышцы.

[0015] В одном аспекте в настоящем изобретении представлены бисамидные соединения, которые модулируют активность саркомера сердечной мышцы. Предпочтительно бисамидные соединения по настоящему изобретению представляют собой активаторы участков контакта тропониновых субъединиц с повышением активности саркомера сердечной мышцы. В некоторых вариантах осуществления бисамидные соединения по настоящему изобретению представляют собой активаторы тропонина, которые активируют саркомер сердечной мышцы. В некоторых вариантах

осуществления бисамидные соединения по настоящему изобретению представляют собой активаторы тропонина, которые повышают активность саркомера сердечной мышцы. В определенных предпочтительных вариантах применения бисамидные соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения, которые активируют саркомер сердечной мышцы путем связывания с участком контакта тропонина С и тропонина I.

[0016] Бисамидные соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения и соли в соответствии с формулой (I):



(I).

[0017] Также представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или вспомогательное средство и по меньшей мере одно соединение формулы (I) или ее подформул.

[0018] Также представлена упакованная фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или вспомогательное средство и по меньшей мере одно соединение формулы (I) или ее подформул, и инструкции по применению композиции для лечения пациента, страдающего заболеванием сердца.

[0019] Также представлен способ лечения заболевания сердца у млекопитающего, причем способ предусматривает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или ее подформул или фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или вспомогательное средство и по меньшей мере одно соединение формулы (I) или ее подформул.

[0020] Также представлен способ модулирования саркомера сердечной мышцы у млекопитающего, причем способ предусматривает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или ее подформул или фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или вспомогательное средство и по меньшей мере одно соединение формулы (I) или ее подформул.

[0021] Также представлен способ стимулирования активности тропонина С, тропонина I или участка контакта тропонина С и тропонина I, предназначенный для повышения активности саркомера сердечной мышцы у млекопитающего, причем способ предусматривает введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или ее подформул или фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или вспомогательное средство и по

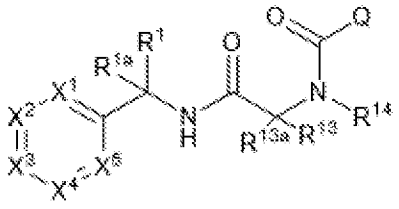
меньшей мере одно соединение формулы (I) или ее подформул.

[0022] Также представлено применение в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболевания сердца, на основе по меньшей мере одного соединения формулы I или ее подформул.

[0023] Другие аспекты и варианты осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники из следующего подробного описания.

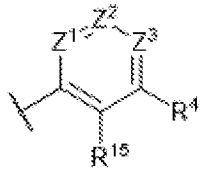
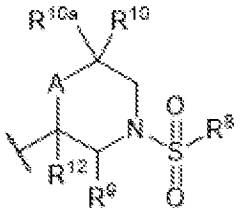
Подробное описание настоящего изобретения

[0024] Настоящее изобретение в целом относится к соединениям формулы I и их солям и таутомерам, которые активируют саркомер сердечной мышцы. Соединения и их соли в соответствии с формулой I в целом представлены структурой:



(I),

где

Q представляет собой  , или  , или 5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома кольца, независимо выбранные из N, O и S, который необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из C_1-C_6алкила и галоген-C_1-C_6алкила;

A отсутствует, представляет собой кислород, N(H), N(C_1-C_6алкил) или $CR^{11}R^{11a}$;

X^1 представляет собой N или CR^2;

каждый из X^2, X^3, X^4 и X^5 независимо выбран из N и CR^3, при условии, что 0, 1 или 2 из X^1, X^2, X^3, X^4 и X^5 представляют собой N, а остальные представляют собой CR^2 или CR^3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, гидрокси-C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 группами, выбранными из гидрокси, галогена и C_1-C_4алкила, гидрокси-C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкила, гидрокси-C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома кольца, независимо выбранные из N, O и S, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо, гидрокси, галогена и C_1-C_4алкила;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила и галогена;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкила, C_1-C_6алкокси, галоген-C_1-C_6алкокси и SF_5; или

R^1 и R^2, взятые в комбинации, образуют двухвалентную группу, выбранную из -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -OCH_2-, -CH_2OCH_2-, -OCH_2CH_2, -$CH_2N(H)CH_2$- и -$CH_2N(C_1$-C_4алкил)CH_2-, каждая из которых необязательно замещена C_1-C_4алкилом или гидрокси-C_1-C_4алкилом, и при этом атом кислорода в -OCH_2CH_2- или -OCH_2- присоединен к атому углерода в CR^2;

R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкила, C_1-C_6алкокси, галоген-C_1-C_6алкокси и SF_5;

Z^1 представляет собой N или CR^5;

Z^2 представляет собой N или CR^6;

Z^3 представляет собой N или CR^7, где 0, 1 или 2 из Z^1, Z^2 и Z^3 могут представлять собой N;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, галоген-C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил, циано, бензоил, SO_2-R^8 или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем гетероциклоалкил замещен 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C(O)C_1-C_6алкила и SO_2-R^8, и при этом, если R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил или C_3-C_7циклоалкил, он необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из гидрокси, циано, CO_2H, CO_2C_1-C_6алкила и $C(O)NH_2$;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкокси, амино, моно- или ди-C_1-C_6алкиламино, C_3-C_7циклоалкиламино или -N(H)C(O)C_1-C_4алкил, где каждый из алкила или циклоалкила необязательно замещен гидрокси;

R^6 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил или галоген;

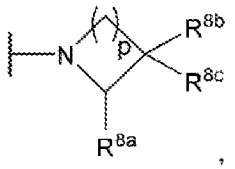
R^5 и R^6, взятые в комбинации с промежуточными атомами, образуют 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома кольца, выбранные из N, O и S;

R^7 и R^8, взятые в комбинации, образуют двухвалентную группу, выбранную из -CH_2CH_2- и -$CH_2CH_2CH_2$-; или

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или SO_2C_1-C_6алкил;

R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, $NR^{8d}R^{8e}$, C_3-C_7циклоалкил, галоген-C_1-C_6алкил или бензил, где каждый из алкила, циклоалкила или галогеналкила необязательно замещен гидрокси, CO_2H, CO_2C_1-C_6алкилом или $C(O)NH_2$; или

R^8 представляет собой группу формулы:



где

p равняется 1 или 2;

R^{8a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, бензил или фенил, необязательно

замещенный C_1-C_6алкилом или галогеном;

R^{8b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, галоген-C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкокси-C_1-C_4алкил, C_3-C_7циклоалкил, циано, амино, N(H)C(O)C_1-C_6алкил, N(H)C(O)C_3-C_7циклоалкил, N(H)C(O)галоген-C_1-C_6алкил, CO_2H, $C(O)NH_2$, C(O)NH(C_1-C_6алкил), C(O)N(C_1-C_6алкил)$_2$, C(O)C_1-C_6алкил, C(O)галоген-C_1-C_6алкил, SO_2C_1-C_6алкил, фенил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_4алкилом или галоген-C_1-C_4алкилом, бензил, необязательно замещенный галогеном, фенокси, необязательно замещенный галогеном, 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома кольца, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом кольца, выбранный из N, O или S, и 0, 1 или 2 дополнительных атома азота кольца, причем гетероарил необязательно замещен 1 или 2 C_1-C_6алкилами, и при этом алкокси необязательно замещен галогеном, фенилом или замещенным галогеном фенилом;

R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или

$CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси;

R^{8d} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, и 0 или 1 дополнительный атом азота кольца, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила и C_1-C_6алкокси;

R^{8e} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или

$NR^{8d}R^{8e}$, взятый в комбинации, образует 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси и гетероарила, при этом гетероарил содержит 5 или 6 атомов кольца и содержит один гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, и 0 или 1 дополнительный атом азота кольца, или

$NR^{8d}R^{8e}$, взятый в комбинации, образует 5- или 6-членный гетероарил, необязательно содержащий 1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S;

R^9 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый из R^{10} и R^{10a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_1-C_6алкила; или

R^9 и R^{10}, взятые в комбинации, образуют двухвалентный мостик, выбранный из O, CH_2 и CH_2CH_2, и R^{10a} представляет собой водород;

R^{11a} представляет собой водород или галоген;

R^{12} представляет собой водород или галоген;

R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, N(H)C_1-

C_6алкила и N(H)C_3-C_7циклоалкила; или

R^{11} и R^{12}, взятые в комбинации, образуют двойную связь;

R^{13a} представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_6алкил;

R^{14} представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_6алкил; или

R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют насыщенный или частично ненасыщенный 4-7-членный гетероцикл, причем гетероцикл дополнительно содержит 0 или 1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, при этом гетероцикл необязательно конденсирован с бензокольцом или с насыщенным карбоциклом, содержащим 3-7 атомов кольца, или при этом гетероцикл необязательно взят вместе с насыщенным карбоциклом, содержащим 3-7 атомов кольца, с образованием спироциклического кольца, и при этом гетероцикл необязательно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, галоген-C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_7циклоалкила, O-C(O)пиридина, замещенного C_1-C_4алкилом и галоген-C_1-C_4алкилом; и

R^{15} представляет собой водород или галоген;

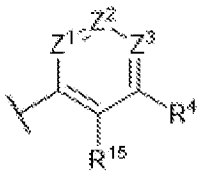
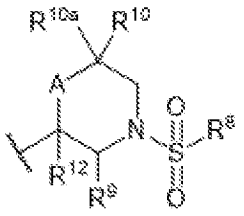
при условии, что:

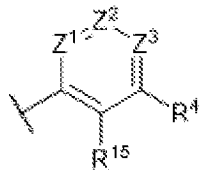
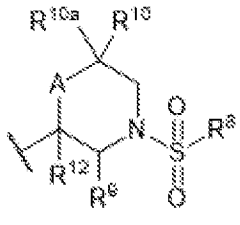
(1) если R^4 представляет собой SO_2CH_3, то по меньшей мере один вариант R^1, R^2 или R^3 является отличным от водорода;

(2) если R^4 представляет собой галоген, трифторметил или циано, и R^6 представляет собой водород или галоген, то по меньшей мере один вариант R^1 или R^2 является отличным от водорода, или R^1 является отличным от метила;

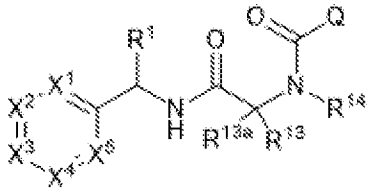
(3) если R^5 представляет собой C_1-C_6алкокси, то R^4 является отличным от водорода или галогена; и

(4) если R^4 представляет собой C_1-C_6алкокси или C_1-C_6алкил, то R^2 является отличным от водорода.

[0025] В определенных аспектах первого варианта осуществления соединение формулы I включает соединения, где Q представляет собой  или , и все другие переменные определены в первом варианте

осуществления. В определенных аспектах Q представляет собой , и все другие переменные определены в первом варианте осуществления. В определенных аспектах Q представляет собой , и все другие переменные определены в первом варианте осуществления.

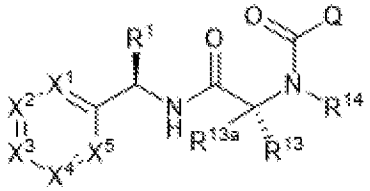
[0026] В определенных аспектах первого варианта осуществления соединения формулы I включают соединения формулы Ia:



(Ia),

где переменные Q, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^1, R^{13}, R^{13a} и R^{14} определены в первом варианте осуществления.

[0027] В других аспектах первого варианта осуществления соединения формулы I включают соединения формулы Ib:



(Ib),

где переменные Q, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^1, R^{13}, R^{13a} и R^{14} определены в первом варианте осуществления.

[0028] Во втором варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из первого варианта осуществления, в которых X^1 представляет собой CR^2, X^2 представляет собой N или CR^3, X^3 представляет собой CR^{3a}, X^4 представляет собой N или CR^3, и X^5 представляет собой CR^3;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил, циклопропил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси или галоген-C_1-C_4алкокси;

R^3 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_4алкила, циклопропила, галоген-C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси и галоген-C_1-C_4алкокси; и

R^{3a} представляет собой галоген, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_7циклоалкил, C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкил, C_1-C_6алкокси, галоген-C_1-

C_6алкокси или SF_5.

[0029] В третьем варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из первого или второго варианта осуществления, в которых X^1 представляет собой CR^2; R^2 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4алкокси; X^2 представляет собой CH или N; X^3 представляет собой CR^{3a}; R^{3a} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_6алкокси или SF_5; X^4 представляет собой CR^3 или N; R^3 представляет собой водород или галоген; и X^5 представляет собой CH.

[0030] В четвертом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по третий, в которых R^2 представляет собой водород, галоген, метил, этил, метокси или этокси; каждый из X^2 и X^5 представляет собой CH; X^3 представляет собой CR^{3a}; R^{3a} представляет собой галоген, метил, этил, фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторметокси или SF_5; X^4 представляет собой CR^3; и R^3 представляет собой водород или галоген. В некоторых аспектах R^{3a} представляет собой фтор, хлор, CH_2F, CHF_2 или CF_3. В определенных аспектах X^1 представляет собой CR^2; R^2 представляет собой галоген; каждый из X^2 и X^5 представляет собой CH; X^3 представляет собой CR^{3a}; R^{3a} представляет собой галоген или трифторметил; X^4 представляет собой CR^3; и R^3 представляет собой галоген.

[0031] В пятом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по четвертый, в которых R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкилметила и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего гетероатом кольца, выбранный из N и O, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо, галогена и гидрокси, и при этом алкил или циклоалкил необязательно замещен гидрокси. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по четвертый, в которых R^1 выбран из группы, состоящей из C_2-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома кольца, независимо выбранные из N, O и S, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо, гидрокси, галогена и C_1-C_4алкила, и при этом алкил или циклоалкил необязательно замещен гидрокси.

[0032] В шестом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по пятый, в которых R^1 представляет собой C_1-C_4алкил, трифторметил, C_3-C_5циклоалкил, C_3-C_5циклоалкилметил, оксетанил, тетрагидрофурил или азетидинил, где каждый из алкила, циклоалкила, оксетанила или азетидинила необязательно замещен гидрокси или галогеном.

[0033] В седьмом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по шестой, в которых R^1

представляет собой метил, изопропил, циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, оксетанил или 1-гидроксициклопропил. В определенных аспектах седьмого варианта осуществления R^1 представляет собой метил, изопропил, циклопропил или оксетанил. В определенных предпочтительных аспектах седьмого варианта осуществления R^1 представляет собой циклопропил. В определенных аспектах R^1 представляет собой метил, изопропил, циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, оксетанил, дифторметил, 1-гидроксициклопропил, 3-гидроксициклобутил, 3-гидрокси-3-метилциклобутил, 3-фтороксетанил или оксопирролидинил.

[0034] В восьмом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по седьмой, в которых каждый из R^{13} и R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_4алкила, C_3-C_5циклоалкила и C_3-C_5циклоалкилметила; и R^{13a} представляет собой водород.

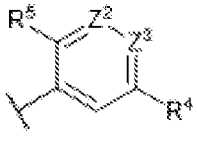
[0035] В девятом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по восьмой, в которых каждый из R^{13} и R^{14} представляет собой метил, и R^{13a} представляет собой водород.

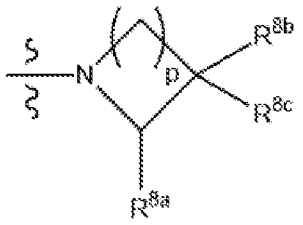
[0036] В десятом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по седьмой, в которых R^{13a} представляет собой водород; и R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют насыщенный или частично ненасыщенный 4-6-членный гетероцикл, причем гетероцикл дополнительно содержит 0 или 1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, где гетероцикл необязательно конденсирован с насыщенным карбоциклом, содержащим 3-7 атомов кольца, или при этом гетероцикл необязательно взят вместе с насыщенным карбоциклом, содержащим 3-7 атомов кольца, с образованием спироциклического кольца, и при этом гетероцикл необязательно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси и C_3-C_7циклоалкила.

[0037] В одиннадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по седьмой и десятого, в которых R^{13a} представляет собой водород; и R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, тиазолидина, пиперидина и морфолина, где гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с циклопропильным кольцом, и гетероциклическое кольцо дополнительно необязательно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, метила, гидроксиметила, метокси и циклопропила.

[0038] В двенадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по седьмой, десятого и одиннадцатого, в которых R^{13a} представляет собой водород; и R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо необязательно конденсировано с циклопропильным кольцом, и

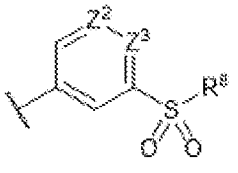
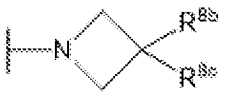
пирролидиновое кольцо дополнительно необязательно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, метила, гидроксиметила и циклопропила. В определенных аспектах двенадцатого варианта осуществления R^{13a} представляет собой водород; и R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо конденсировано с циклопропильным кольцом, и пирролидиновое кольцо является незамещенным. В определенных аспектах двенадцатого варианта осуществления R^{13a} представляет собой водород; R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо конденсировано с циклопропильным кольцом, и пирролидиновое кольцо является незамещенным; X^1 представляет собой CR^2; R^2 представляет собой галоген; каждый из X^2 и X^5 представляет собой CH; X^3 представляет собой CR^{3a}; R^{3a} представляет собой галоген или трифторметил; X^4 представляет собой CR^3; и R^3 представляет собой галоген. В определенных аспектах двенадцатого варианта осуществления R^{13a} представляет собой водород; R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо конденсировано с циклопропильным кольцом, и пирролидиновое кольцо является незамещенным, и R^1 представляет собой циклопропил.

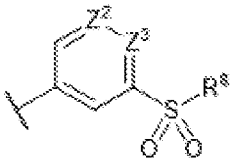
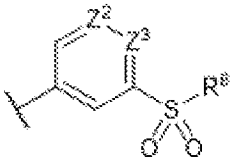
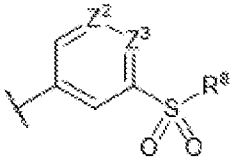
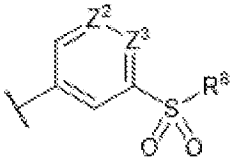
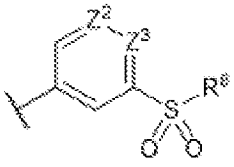
[0039] В тринадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по двенадцатый, в которых Q представляет собой , где Z^2 представляет собой N или CR^6; Z^3 представляет собой N или CR^7, где 0 или 1 из Z^2 и Z^3 может представлять собой N; R^4 представляет собой C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, циано, SO_2-R^8 или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем гетероциклоалкил замещен 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_1-C_6алкила, $C(O)C_1$-C_6алкила и SO_2R^8, и при этом каждый из алкила или циклоалкила необязательно замещен гидрокси, циано, CO_2H или $C(O)NH_2$; R^5 представляет собой водород, C_1-C_4алкил, амино, моно- и ди-C_1-C_4алкиламино, C_3-C_6циклоалкиламино или -$N(H)C(O)C_1$-C_4алкил, где каждый из алкила или циклоалкила необязательно замещен гидрокси; R^6 представляет собой водород, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_6алкил или галоген; R^7 представляет собой водород или C_1-C_4алкил; R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, $NR^{8d}R^{8e}$, C_3-C_7циклоалкил или галоген-C_1-C_6алкил, где каждый из алкила, циклоалкила или галогеналкила необязательно замещен гидрокси, CO_2H, CO_2C_1-C_6алкилом или $C(O)NH_2$; или R^8 представляет собой группу формулы:

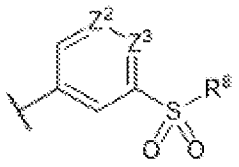
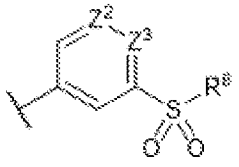
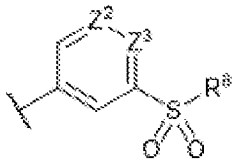


, где p равняется 1 или 2; R^{8a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или фенил, замещенный галогеном; R^{8b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_5циклоалкил, циано, амино или SO_2C_1-C_6алкил;

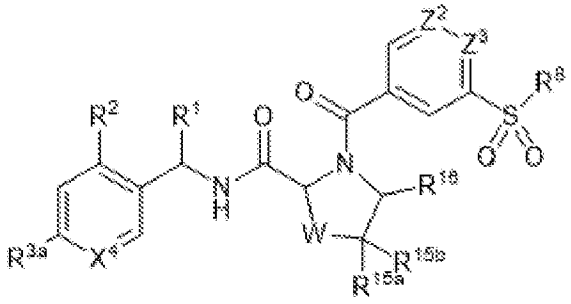
[0040] R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или $CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O или S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси; R^{8d} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом кольца, выбранный из N, O или S, и 0 или 1 дополнительный атом азота кольца, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила или C_1-C_6алкокси; R^{8e} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или $NR^{8d}R^{8e}$, взятый в комбинации, образует 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O или S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси и гетероарила, при этом гетероарил содержит 5 или 6 атомов кольца и содержит один гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, и 0 или 1 дополнительный атом азота кольца, или $NR^{8d}R^{8e}$, взятый в комбинации, образует 5- или 6-членный гетероарил, при этом гетероарил необязательно содержит 1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S.

[0041] В четырнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по тринадцатый, в которых Q представляет собой  , где Z^2 представляет собой CH или N; Z^3 представляет собой CH или N; R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или галоген-C_1-C_6алкил; или R^8 представляет собой группу формулы:  , где R^{8b} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_5-циклоалкил, циано или амино; R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или $CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-4-членный

карбоцикл или 4- или 5-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси. В определенных аспектах четырнадцатого варианта осуществления Q представляет собой , где Z^2 представляет собой N; Z^3 представляет собой CH; и R^8 представляет собой C_1-C_6алкил. В определенных аспектах четырнадцатого варианта осуществления Q представляет собой , где Z^2 представляет собой CH; Z^3 представляет собой N; и R^8 представляет собой C_1-C_6алкил. В определенных аспектах четырнадцатого варианта осуществления Q представляет собой , где Z^2 представляет собой N; Z^3 представляет собой CH; R^8 представляет собой C_1-C_6алкил; R^{13a} представляет собой водород; и R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо конденсировано с циклопропильным кольцом, и пирролидиновое кольцо является незамещенным. В определенных аспектах четырнадцатого варианта осуществления Q представляет собой , где Z^2 представляет собой CH; Z^3 представляет собой N; R^8 представляет собой C_1-C_6алкил; R^{13a} представляет собой водород; и R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо конденсировано с циклопропильным кольцом, и пирролидиновое кольцо является незамещенным. В определенных аспектах четырнадцатого варианта осуществления Q представляет собой , где Z^2 представляет собой N; Z^3 представляет собой CH; R^8 представляет собой C_1-C_6алкил; X^1 представляет собой CR^2; R^2 представляет собой галоген; каждый из X^2 и X^5 представляет собой CH; X^3 представляет собой CR^{3a}; R^{3a} представляет собой галоген или трифторметил; X^4 представляет собой CR^3; и R^3 представляет собой галоген. В определенных аспектах

четырнадцатого варианта осуществления Q представляет собой  , где Z^2 представляет собой CH; Z^3 представляет собой N; R^8 представляет собой C_1-C_6алкил; X^1 представляет собой CR^2; R^2 представляет собой галоген; каждый из X^2 и X^5 представляет собой CH; X^3 представляет собой CR^{3a}; R^{3a} представляет собой галоген или трифторметил; X^4 представляет собой CR^3; и R^3 представляет собой галоген. В определенных аспектах четырнадцатого варианта осуществления Q представляет собой  , где Z^2 представляет собой N; Z^3 представляет собой CH; R^8 представляет собой C_1-C_6алкил; и R^1 представляет собой циклопропил. В определенных аспектах четырнадцатого варианта осуществления Q представляет собой  , где Z^2 представляет собой CH; Z^3 представляет собой N; R^8 представляет собой C_1-C_6алкил; и R^1 представляет собой циклопропил.

[0042] В пятнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по третий, в которых соединение представляет собой соединение в соответствии с формулой (II):



(II),

где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкилметила и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего гетероатом кольца, выбранный из N и O, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо и гидрокси, и при этом алкил или циклоалкил необязательно замещены гидрокси;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4алкокси;

R^{3a} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил или SF_5;

X^4 представляет собой CR^3 или N;

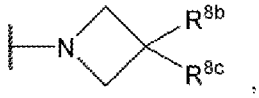
R^3 представляет собой водород или галоген;

Z^2 представляет собой CH или N;

Z^3 представляет собой CH или N;

R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или галоген-C_1-C_6алкил; или

R^8 представляет собой группу формулы:



где

R^{8b} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_5циклоалкил, циано или амино;

R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или

$CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-4-членный карбоцикл или 4- или 5-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O или S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси;

W представляет собой связь, CH_2, CH_2CH_2 или CH_2O, где кислород является смежным с $CR^{15a}R^{15b}$;

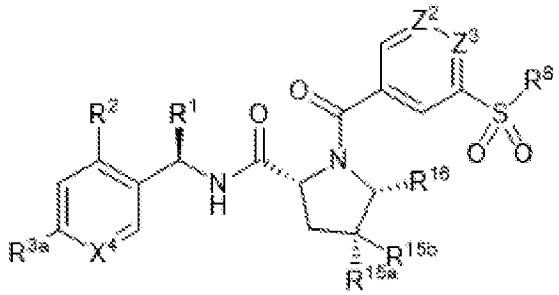
R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, C_1-C_4алкила, гидрокси-C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси и C_3-C_6циклоалкила; или

R^{15a} и R^{15b}, взятые в комбинации с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклическое циклопропильное кольцо;

R^{16} представляет собой водород; или

R^{15a} и R^{16}, взятые в комбинации с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное циклопропильное кольцо.

[0043] В определенных аспектах пятнадцатого варианта осуществления соединения формулы (II) представлены в соответствии с формулой (IIa):

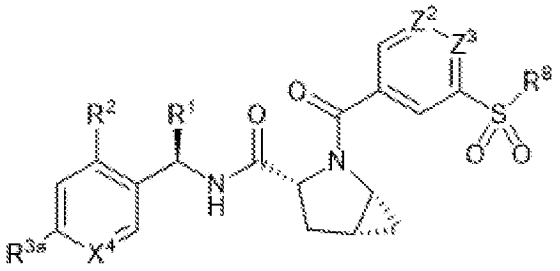


(IIa),

где переменные X^4, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^{3a}, R^8, R^{15}, R^{15a} и R^{16} определены в пятнадцатом варианте осуществления. В определенных аспектах пятнадцатого варианта осуществления X^4 представляет собой CR^3; R^3 представляет собой водород или галоген; W представляет собой CH_2; Z^2 представляет собой N; и Z^3 представляет собой CH. В определенных аспектах соединений формулы (IIa) R^8 представляет собой C_1-C_6алкил. В определенных аспектах соединений формулы (IIa) R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил. В

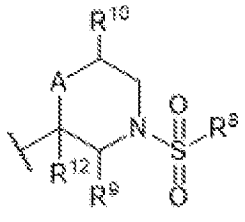
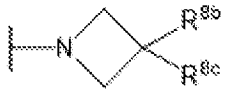
определенных аспектах соединений формулы (IIa) R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил. В определенных аспектах соединений формулы (IIa) R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил; R^2 представляет собой галоген; R^{3a} представляет собой галоген или галоген-C_1-C_4алкил; X^4 представляет собой CR^3; R^3 представляет собой галоген; Z^2 представляет собой N; Z^3 представляет собой CH; и R^8 представляет собой C_1-C_6алкил.

[0044] В определенных других аспектах пятнадцатого варианта осуществления соединения формулы (II) представлены в соответствии с формулой (IIb),



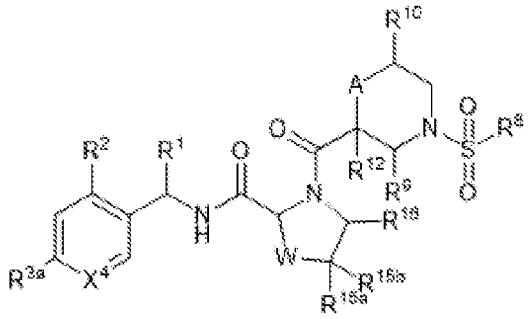
(IIb),

где переменные X^4, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^{3a} и R^8 определены в пятнадцатом варианте осуществления. В определенных аспектах соединений формулы (IIb) Z^2 представляет собой N, и Z^3 представляет собой CH. В определенных аспектах соединений формулы (IIb) Z^2 представляет собой CH, и Z^3 представляет собой N. В определенных аспектах соединений формулы (IIb) R^8 представляет собой C_1-C_6алкил. В определенных аспектах соединений формулы (IIb) R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил. В определенных аспектах соединений формулы (IIb) R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, и R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил. В определенных аспектах соединений формулы (IIb) R^1 представляет собой C_3-C_7циклоалкил; R^2 представляет собой галоген; R^{3a} представляет собой галоген или галоген-C_1-C_4алкил; X^4 представляет собой CR^3; R^3 представляет собой галоген; Z^2 представляет собой N; Z^3 представляет собой CH; и R^8 представляет собой C_1-C_6алкил.

[0045] В шестнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по двенадцатый, в которых Q представляет собой , где A представляет собой кислород, N(H) или CHR^{11}; R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, $NR^{8d}R^{8e}$, C_3-C_7циклоалкил, галоген-C_1-C_6алкил или бензил, и при этом каждый из алкила, циклоалкила или галогеналкила необязательно замещен гидрокси, CO_2H, CO_2C_1-C_6алкилом или $C(O)NH_2$; или R^8 представляет собой группу формулы: , где R^{8b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_6циклоалкил, циано или

амино; R^{8c} представляет собой водород, гидрокси или C_1-C_6алкил; R^{8d} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил или C_3-C_7циклоалкил; R^{8e} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; R^9 представляет собой водород; R^{10} представляет собой водород; или R^9 и R^{10}, взятые в комбинации, образуют двухвалентный метиленовый мостик; и R^{11} представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

[0046] В семнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения из любого варианта осуществления с первого по третий, в которых соединение представляет собой соединение в соответствии с формулой:



(III),

где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкилметила и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего гетероатом кольца, выбранный из N и O, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо и гидрокси, и при этом алкил или циклоалкил необязательно замещены гидрокси;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4алкокси;

R^{3a} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил или SF_5;

X^4 представляет собой CR^3 или N;

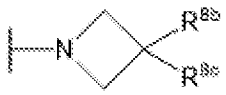
R^3 представляет собой водород или галоген;

Z^2 представляет собой CH или N;

Z^3 представляет собой CH или N;

R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или галоген-C_1-C_6алкил; или

R^8 представляет собой группу формулы:



R^{8b} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_5циклоалкил, циано или амино;

R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или

$CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-4-членный карбоцикл или 4- или 5-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси;

W представляет собой связь, CH_2, CH_2CH_2 или CH_2O, где кислород является смежным с $CR^{15a}R^{15b}$;

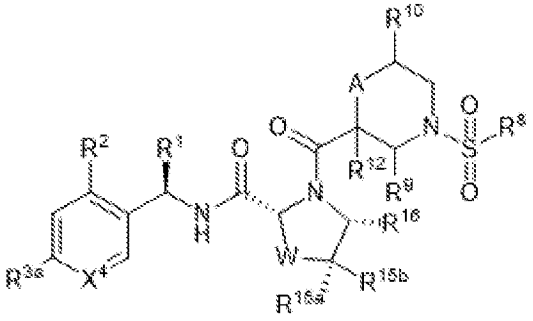
R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, C_1-C_4алкила, гидрокси-C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси и C_3-C_6циклоалкила; или

R^{15a} и R^{15b}, взятые в комбинации с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклическое циклопропильное кольцо; и

R^{16} представляет собой водород; или

R^{15a} и R^{16}, взятые в комбинации с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное циклопропильное кольцо, и R^{15b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, C_1-C_4алкила, гидрокси-C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси и C_3-C_6циклоалкила.

[0047] В определенных аспектах семнадцатого варианта осуществления соединения формулы (III) представлены в соответствии с формулой (IIIa):



(IIIa),

где переменные A, W, X^4,R^1, R^2, R^{3a}, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{15}, R^{15a} и R^{16} определены в семнадцатом варианте осуществления.

[0048] В восемнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлены соединения, указанные в таблице A ниже, или их фармацевтически приемлемые соли.

ТАБЛИЦА A

1-(3-((3-Циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-2-циклопропил-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

(1R,2R,5S)-3-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4,4-дифтор-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-3,3,3-трифтор-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4,4-дифтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

(2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2-циклопропил-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(6R)-5-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-5-фторфенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(3R)-4-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-3-морфолинкарбоксамид;

N-(4-хлор-2,5-дифторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(3,4-дихлорбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(2-(этиламино)-5-метилбензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4,4-дифтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(2-(циклопропиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

(2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(2S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-3,3,3-трифтор-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(2-(этиламино)-5-метилбензоил)-4-гидрокси-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-3-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((S)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

N-(3-хлор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(2-(циклобутиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(4-хлорбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(2-(циклобутиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-3-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-D-пролинамид;

N-((S)-3-азетидинил(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(этиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-5-фторфенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(3R)-4-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-3-морфолинкарбоксамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-(3,5-дифторбензил)-D-пролинамид;

(4S)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((1S)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((цис-3-цианоциклобутил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метил-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)-2-(2-пропаниламино)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид;

(2R)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-

(4-(трифторметил)бензил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-3-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-(4-хлор-2-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(2-фтор-4-метилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3R)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-5,5-дифтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-5,5-дифтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-(этиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

метил-((3-(((1R,3R,5R)-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)карбонил)фенил)сульфонил)ацетат;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(5-(метилсульфонил)-2-(2-пропаниламино)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S,4R)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4-метил-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-фтор-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

(2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1S)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-4-метилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(пропилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(1R,2R,5S)-3-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,4-дихлорбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R)-2-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид;

(1S)-2-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4,4-дифтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

(2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-азепанкарбоксамид;

(2S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-азепанкарбоксамид;

N-((1R)-1-(4-хлорфенил)-2-метоксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((1S)-1-(4-хлорфенил)-2-метоксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,4-дихлорбензил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-(2,3,5-трифторбензил)-D-

пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-((2-метил-2-пропанил)амино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(дифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((1R,4R,6R)-2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-6-ил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-метилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((S)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-(этиламино)-5-метилбензоил)-D-пролинамид;

(3R)-4-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-морфолинкарбоксамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(2-(этиламино)-5-метилбензоил)-4-гидрокси-D-пролинамид;

N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(трифторметил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)метил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(4-хлор-2-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-

пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-(((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)этил)бензамид;

(4R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-((1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-1H-пиразол-4-ил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(3,5-дифторфенил)пропил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(4R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(трифторметил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-1,3-тиазолидин-4-карбоксамид;

N-(3-хлор-4-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

N-((R)-(4-хлорфенил)((2R)-тетрагидро-2-фуранил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид, и N-((R)-(4-хлорфенил)((2S)-тетрагидро-2-фуранил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид, и N-((S)-(4-хлорфенил)((2R)-тетрагидро-2-фуранил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид, и N-((S)-(4-хлорфенил)((2S)-тетрагидро-2-фуранил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-(этилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-

пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((2-(трифторметил)-5-пиримидинил)метил)-D-пролинамид;

N-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-(циклопропилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-сульфамоилбензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-метил-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-((2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4,4-дифтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(метиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-(3-хлор-2-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,4,5-трифторбензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(фторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(этилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклобутил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(4-хлорбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-метил-D-пролинамид;

N-(4-хлорбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-метил-L-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(циклопропилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(4-хлорбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-(3-фторфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-(3-фторфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-(((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)этил)бензамид;

1-((1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4-фтор-1,2,5,6-тетрагидро-3-пиридинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((1S)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3R,4S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4-метил-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S,4R)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4-метил-3-

пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((1R,4R,6R)-2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-6-ил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-D-пролинамид;

(3R)-4-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-3-морфолинкарбоксамид;

N-(4-хлор-2-метоксибензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1S,2R,5R)-3-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(4-(дифторметил)-2,5-дифторфенил)метил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-(3-бромфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-(3-бромфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-метилбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-фтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид или 1-(((3R)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-фтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(1-карбамоилциклопропил)бензоил)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-((2-метил-2-пропанил)амино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

N-(4-хлор-2-фторбензил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((1R,4R,6R)-2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-6-ил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((1S,4S,6S)-2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-6-ил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(3-хлорбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид;

N-(2-хлор-4-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((3S)-3-циано-1-пирролидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-сульфамоилбензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-этинил-3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(4-(дифторметил)-2,5-дифторфенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циклопропил-3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(3,5-дифторфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3-дихлорбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-((2R)-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-2-пропанил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-((2S)-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-2-пропанил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-1-оксо-2-пропанил)-N-метил-3-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-((4-хлорбензил)окси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(этилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(2-метил-2-пропанил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(4R)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(2-(этиламино)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-фтор-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,4-дифторбензил)-D-пролинамид;

N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-

(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)этил)бензамид;

1-(((3S)-1-((3-(1,2-оксазол-3-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-(метиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-((5-(циклобутиламино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-((3,3-диметил-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклобутил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(3S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-3-(трифторметил)-L-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(2-фторэтокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-((3,3-дифтор-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4R)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(3R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-3-(трифторметил)-D-пролинамид;

(3S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-3-(трифторметил)-L-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-метилбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)((3R)-5-оксо-3-пирролидинил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,5-дифторфенил)пропил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-3-фтор-3-азетидинил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-цианобензил)-D-пролинамид;

(4S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(трифторметил)бензоил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

N-((1R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,4-диметилбензил)-D-пролинамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(3,4-дихлорбензил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-метокси-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пропил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(дифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((6-

(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(1-амино-2-метил-1-оксо-2-пропанил)бензоил)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(2R)-N-((1S)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-(4-хлорфенил)(фенил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид и N-((S)-(4-хлорфенил)(фенил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((2S,3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-метил-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(4S)-4-фтор-N-((R)-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(дифторметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R,3R)-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R,3S)-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S,3S)-3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(((3S)-1-(метилсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-(3-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-циклопропилбензил)-D-пролинамид;

N-(2-хлор-4-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-метилфенил)этил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-фтор-1-(метилсульфонил)-3-азетидинил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,5-дифторбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-2-метилбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(4-хлор-2-фторбензил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

(4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(циклопропилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-(дифторметил)-3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((1R)-2-(((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)амино)-1-метил-2-оксоэтил)-3-((3-циано-1-

азетидинил)сульфонил)-N-метилбензамид;

N-((1R)-2-(((1S)-1-(4-хлорфенил)этил)амино)-1-метил-2-оксоэтил)-3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метилбензамид;

(2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-1-оксо-2-пропанил)-N-метил-2-морфолинкарбоксамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,4-дифторфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-(2-фторфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-(2-фторфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

((3-(((1R,3R,5R)-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)карбонил)фенил)сульфонил)уксусная кислота;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((1S)-1-(4-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-(2,2-дифторэтокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(6R)-5-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид;

N-(3-хлор-5-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-(метил(2-пропанил)сульфамоил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(1-гидроксициклопропил)метил)-2-(3-

(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(3S)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-1-оксо-2-пропанил)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-3-пиперидинкарбоксамид;

(2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-(((3R)-3-циано-1-пирролидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4,4-дифтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(2,4-дифторфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-метил-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R)-2-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинкарбоксамид;

(1S)-2-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2,4-дифторфенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-3-фтор-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(3R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)бензоил)-3-морфолинкарбоксамид;

1-((3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((1S)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((1R)-2-(((1S)-1-(4-хлорфенил)этил)амино)-1-метил-2-оксоэтил)-3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метилбензамид;

N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-(2-пропанил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-(4-хлор-3-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(3-фтор-4-метилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,4-диметилбензил)-D-пролинамид;

N-((1R)-2-((4-хлорбензил)амино)-1-метил-2-оксоэтил)-3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метилбензамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(пентафторбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-фенил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-фенил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,2R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-3-(3-сульфамоилбензоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-((1R)-2-((3,4-дихлорбензил)амино)-1-метил-2-оксоэтил)-N-метилбензамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-1,3-тиазолидин-4-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-(дифторметокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(2-амино-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

метил-N-метил-N-((3-(((2R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1-пирролидинил)карбонил)фенил)сульфонил)глицинат;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-((1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(1-карбамоилциклопропил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-фтор-1-(3-

(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(дифторметил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(2R)-1-((3-((транс-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3,5-трифторбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((3R)-4,6-дифтор-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((3S)-4,6-дифтор-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-метил-5-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-сульфамоилбензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,4-дифторбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-цианобензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-(1H-пиррол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(3-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(3-циклопропилбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-фенил-1-азетидинил)сульфонил)-3-

пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(2-ацетамидобензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)метил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамид;

1-(3-хлорбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(трифторметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-2-метилбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-((S)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(1-гидроксициклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(этиламино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-(((3S)-3-(трифторметил)-1-пирролидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-2-гидрокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-метокси-4-метилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2-метокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2-метокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(этилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,5-дихлорбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,5-дифторфенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,2R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-3-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,5-дифторбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2-гидроксипропил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(2-хлорбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид;

(4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-гидрокси-1-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(3-хлорфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-гидрокси-1-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((2-(трифторметил)-5-пиримидинил)метил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамид;

(2R,4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлорфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2-гидроксипропил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,2R,5S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

N-((S)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

(4S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4-фтор-N-((1R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(2-циано-2-пропанил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(фторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2-пропанил)бензоил)-D-пролинамид;

(3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-(((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)этил)-3-пиперидинкарбоксамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метокси-4-метилбензил)-D-пролинамид;

N-(2-хлор-3-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(2S)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-1-оксо-2-пропанил)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-2-морфолинкарбоксамид;

(2R)-N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-((3-((транс-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(3-фтор-1-(метилсульфонил)-3-азетидинил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3,4,6-тетрафторбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(4-хлорфенокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((цис-3-карбамоилциклобутил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(4S)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-фтор-N-(3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

N-(3,5-дифторбензил)-1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-

пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)этил)-3-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3-диметилбензил)-D-пролинамид;

1-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)-D-пролинамид;

1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фторбензил)-D-пролинамид;

N-(3-хлорбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-3-метилбензил)-D-пролинамид;

N-(2-хлор-5-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

N-(3-хлор-5-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(4-(метилсульфонил)пиколиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-3,5-диметилбензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4,4-дифтор-1-(3-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-циклопропилбензил)-D-пролинамид;

(3R)-4-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-

(4-(дифторметил)бензил)-3-морфолинкарбоксамид;

N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(3-((3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циклопропил-3-фтор-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-фтор-1-(3-оксетанилсульфонил)-3-азетидинил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-метилфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-метилфенил)этил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)пропил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(3-(бензилсульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-((3-(трифторметил)бензил)амино)этил)бензамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(1-цианоциклопропил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-4-метоксибензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-((5-(циклопропиламино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(2R)-1-((3-((цис-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(2R)-1-((3-((транс-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-((3-((3,3-дифтор-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-фтор-3-фенил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-фтор-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-

(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-(трифторметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-((4-фторфенил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пирролидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-циклопропил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(4-метил-3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-(((3R)-2-оксо-3-азепанил)сульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((3S)-2-оксо-3-азепанил)сульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-((3-((4-метокси-1-пиперидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксамид;

(3R,5R)-5-(((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)карбамоил)-1-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-3-пирролидинил-2-(дифторметил)-4-пиридинкарбоксилат;

1-(((3S)-1-((3-(4-фторфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,2R,5S)-3-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксамид;

(2S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксамид;

1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-((3R)-5-оксо-3-пирролидинил)(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циклобутил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1S,2R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-(1-азетидинилсульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((6-(трифторметил)-4-пиримидинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-((трифторацетил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(циклопропилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-метокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(3R,5R)-5-(((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)карбамоил)-1-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-3-пирролидинил-2-(трифторметил)-4-пиридинкарбоксилат;

(4S)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-фтор-N-((1R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фторбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(1-амино-2-метил-1-оксо-2-пропанил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-5-метилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиримидинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-4-гидрокси-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((4R)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)-D-пролинамид;

1-(((1R,4S,5R)-2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-4-ил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((1S,4R,5S)-2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-азабицикло[3.1.0]гекс-4-ил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(2-пропанил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-((3-((цис-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

1-((3-((транс-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(5-фтор-2-метилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-этил-3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,2R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-3-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3R)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-фтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид или 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-фтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3-дифторбензил)-D-пролинамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-N-(3,5-дифторбензил)-D-пролинамид;

метил-цис-3-(((3S)-3-(((2R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1-пирролидинил)карбонил)-1-пиперидинил)сульфонил)циклобутанкарбоксилат;

метил-транс-3-(((3S)-3-(((2R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1-пирролидинил)карбонил)-1-пиперидинил)сульфонил)циклобутанкарбоксилат;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)((3R)-1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((5-метил-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-(этиламино)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-((S)-(1-гидроксициклобутил)(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4,4-дифтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид и (2S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4,4-дифтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-4-фтор-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-циклобутилбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид;

N-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(3-(1-карбамоилциклопропил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-(трифторметокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-

пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(пентилокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(3R)-4-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-морфолинкарбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3R)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-цианофенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-азетидинкарбоксамид;

(4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-((1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(2-(3-циано-1-азетидинил)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-цианобензил)-D-пролинамид;

(3R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)бензоил)-3-тиоморфолинкарбоксамид;

(3S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(3-

(метилсульфонил)бензоил)-3-тиоморфолинкарбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-этокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-этил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-((1R)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-((1S)-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-метоксибензил)-D-пролинамид;

N-((R)-3-азетидинил(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(1-гидроксициклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-(((3R)-3-гидрокси-1-пирролидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-((3-(((3S)-3-гидрокси-1-пирролидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(1H-имидазол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2,6-дифтор-3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(3-(диэтилсульфамоил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((7S)-бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-фтор-5-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-2-тиофенил)карбонил)-D-пролинамид;

1-((3-(диметилсульфамоил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((S)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((6-

(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-циано-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метилбензил)-D-пролинамид;

(1R,2R,5S)-3-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(2-хлорбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)((3R)-1-метил-5-оксо-3-пирролидинил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(3R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)бензоил)-3-морфолинкарбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-фтор-3-оксетанил)бензоил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(4-(дифторметил)-2-фторфенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

N-((3R)-4-хлор-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид и N-((3S)-4-хлор-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(4-пиридинилокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4S)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(1H-пиразол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(2-хлор-3-метоксибензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(диметиламино)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)-D-пролинамид;

(5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-5-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((транс-3-цианоциклобутил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(3R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-D-пролинамид;

N-(3-хлор-4-метоксибензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-фтор-3-метилфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-фтор-3-метилфенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-циклопропил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1S,3R,5S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(3-фтор-3-оксетанил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-метил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-гидроксипропил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2,6-диметил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-(1-цианоциклопропил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-3-метилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-6-метилбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-бензоилбензоил)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксамид;

(1S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксамид;

N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-((5-циклопропил-3-пиридинил)карбонил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-метокси-2-метилбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-5-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-L-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-(4-хлор-2,5-дифторбензил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(5-хлор-2-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-((3-((цис-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(2R)-N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-((3-((транс-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-5-фтор-6-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-5-фтор-6-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-метоксифенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-метоксифенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((транс-3-карбамоилциклобутил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-2,2-диметил-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пропил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметокси)-3-метоксифенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-(дифторметокси)-3-метоксифенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)этил)-D-пролинамид;

N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид;

1-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)этил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-гидрокси-1-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((2R)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-1-метил-2-пиперазинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-1-метил-2-пиперазинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-этил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-гидрокси-1-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-5-метилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-метилбензил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((1,1-диоксидо-3-тиетанил)сульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(2-метил-2-пропанил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пирролидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(3-(метокси(метил)сульфамоил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1S,3R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,5-дихлорбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((1,1-диоксидо-2,3-дигидро-1-бензотиофен-6-ил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-илсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(дифторметил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((3R)-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-D-пролинамид и 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((3S)-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-метил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(2-хлор-5-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-этил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(3-оксетанилсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-метил-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(2S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азетидинкарбоксамид;

(3R)-2-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-изохинолинкарбоксамид;

(3S)-2-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-изохинолинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-метокси-3-метилбензил)-D-пролинамид;

N-((S)-(3-фтор-3-оксетанил)(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(3-фтор-3-оксетанил)(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(2R)-1-((3-(диметилсульфамоил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-пиперидинкарбоксамид;

(2S)-1-((3-(диметилсульфамоил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-D-пролинамид;

(4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(дифторметил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(4S)-4-фтор-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фторбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)((3S)-5-оксо-3-пирролидинил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(циклопропилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(2-хлор-5-сульфамоилбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)этил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(4-фтор-3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-метил-3-оксетанил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-((метоксиацетил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-метил-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-оксо-4-имидазолидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,5-дифторбензил)-L-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((5-метил-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-метил-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-оксо-4-имидазолидинкарбоксамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-метил-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-оксо-4-имидазолидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-(4-хлорфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-(4-хлорфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(4-хлорбензил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(5-фтор-2-метоксибензил)-D-пролинамид;

1-(3-цианобензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-метил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3,3-дифтор-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(1-(метилсульфонил)-3-азетидинил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((7R)-бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((7S)-бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

(4S)-4-фтор-N-((S)-(3-фтор-3-оксетанил)(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(2-пиридинил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-этокси-3-фторбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,6-диметилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-((циклопропилкарбонил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((4R)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-4-изохинолинил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((4S)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-4-изохинолинил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(диметилкарбамоил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-циклопропил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метил-5-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-метилбензоил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-метил-5-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-2-((4-циклопропил-2-пиридинил)карбонил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-(2-хлор-6-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-бензил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-бензил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(4-(дифторметил)-2-фторфенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-(((2-(трифторметил)-4-пиридинил)метил)амино)этил)бензамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-гидрокси-1-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(((2S)-4-(метилсульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиримидинил)метил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-тиофенил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(4-метил-3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,4-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-фторфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-фторфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1S,3R,5S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(2S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азетидинкарбоксамид;

N-((1R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-трет-бутокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-пентил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(1H-пиразол-4-ил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(2-метил-2-пропанил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-((3R)-тетрагидро-3-фуранил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-((3S)-тетрагидро-3-фуранил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2,2-диметил-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(5-метил-2-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((1R)-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((6-гидрокси-6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(диметилсульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(1H-пиразол-3-ил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-метоксифенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(2-пропанил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-(метил(2-пропин-1-ил)сульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((6R)-6-гидрокси-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((6S)-6-гидрокси-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(S-метилсульфонимидоил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((1R)-5-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-((циклобутилкарбонил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(2-аминобензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(3R)-N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-3-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((1S,2R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2-гидроксипропил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-бензил-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-фтор-3-(трифторметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((S)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1S,3R,5S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2,3-дифторфенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(2,3-дифторфенил)этил)-D-пролинамид;

метил-N-((3-(((2R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1-пирролидинил)карбонил)фенил)сульфонил)глицинат;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,5-диметилбензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3R)-тетрагидро-3-фуранилсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3S)-тетрагидро-3-фуранилсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(2R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3,3-дифтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азетидинкарбоксамид;

(2S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3,3-дифтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азетидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2R)-2-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((2S)-2-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-(5-хлор-2-метоксибензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-(4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-(3-(трифторметил)фенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пропил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3,3-дифтор-1-пирролидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)сульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

метил-транс-3-(((3S)-3-(((2R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1-пирролидинил)карбонил)-1-пиперидинил)сульфонил)циклобутанкарбоксилат;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2,2,2-трифтор-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)-D-пролинамид;

1-(2-хлор-4-фтор-5-сульфамоилбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1S)-1-метил-2-оксо-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)этил)бензамид;

(1S,3R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-(циклобутилсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-(дифторметокси)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(ацетиламино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((4R)-6-метокси-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-метоксибензоил)-D-пролинамид;

1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-фенилэтил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-((4-этил-2-пиридинил)карбонил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-(2,2,2-трифторэтил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-(метоксиметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(3,5-дихлорбензил)-D-пролинамид;

(5S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-5-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-метилфенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

1-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2-гидрокси-2-пропанил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(3-(1-ацетил-3-фтор-3-азетидинил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-метил-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(2R)-1-((3-((3,3-дифтор-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-

(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-2-пиперидинкарбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R,2R)-2-(трифторметил)циклобутил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R,2S)-2-(трифторметил)циклобутил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S,2R)-2-(трифторметил)циклобутил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S,2S)-2-(трифторметил)циклобутил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-(1-азаспиро[3.3]гепт-1-илсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(1R,3S,5R)-2-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((S)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((1S)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-метоксифенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(2-метоксифенил)пропил)-D-пролинамид;

1-(4-амино-3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

1-(((3S)-1-((1-ацетил-3-азетидинил)сульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-2-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

N-((S)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-метилфенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-2-(2-амино-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(гидроксиметил)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(2-метоксиизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-метилтиофен-2-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-метил-1H-индазол-7-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-2-(5-хлор-1H-индазол-7-карбонил)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(1-гидроксиэтил)-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-(трифторметил)изоксазол-3-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3,4-диметилизоксазол-5-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид;

(R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1r,3R)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)-2-(2-(дифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)метил)-2-(2-(дифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((R)-5-оксопирролидин-3-

ил)метил)-2-(2-(трифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид и

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид или их фармацевтически приемлемая соль.

[0049] В девятнадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, указанное в таблице B, или его фармацевтически приемлемая соль.

ТАБЛИЦА B

(1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-Циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(этиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(трифторметил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-сульфамоилбензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклобутил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(циклопропилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-

(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,5-дифторбензил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(1-гидроксициклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4,4-дифтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,2R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-3-(3-сульфамоилбензоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2R,4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2-гидроксипропил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,2R,5S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-(3-

(метилсульфонил)бензоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид;

(1R,2R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-3-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид и

(1S,3R,5S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид или их фармацевтически приемлемая соль.

[0050] В двадцатом варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, указанное в таблице С, или его фармацевтически приемлемая соль.

ТАБЛИЦА С

N-((R)-Циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(циклопропилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид;

(R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид;

(2R,4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-

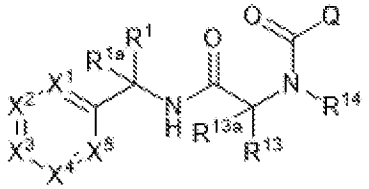
(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид;

(4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид и

(4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид или их фармацевтически приемлемая соль.

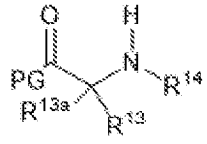
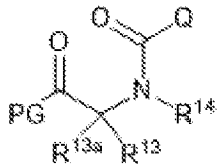
[0051] В дополнительных вариантах осуществления в данном документе представлены соединения, раскрытые в данном документе, в форме фармацевтически приемлемой соли.

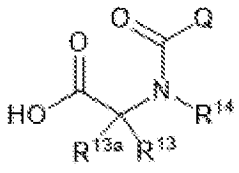
[0052] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены способы получения соединений формулы I или ее подформул.

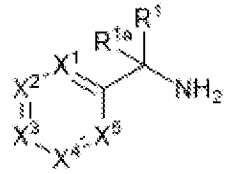


(I)

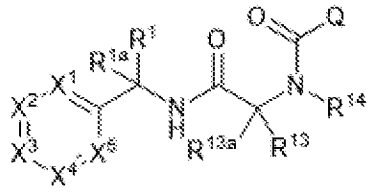
Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с карбоновой кислотой, Q-CO_2H, в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка карбоновой кислоты, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободной кислоты ;

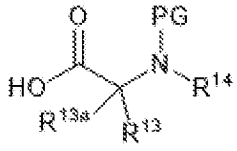
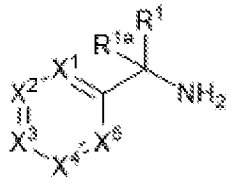
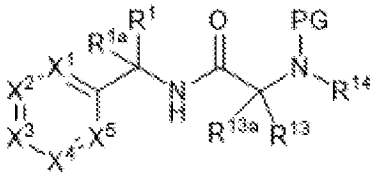
(c) сочетания карбоновой кислоты, образованной на стадии (b), с первичным амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (I), где переменные Q, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^1, R^{1a}, R^{13}, R^{13a} и R^{14} имеют определения, представленные в первом варианте осуществления.

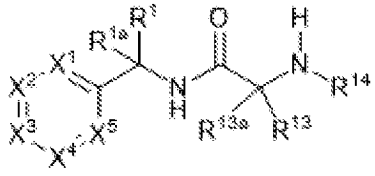
[0053] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены способы получения соединений формулы I или ее подформул.



(I)

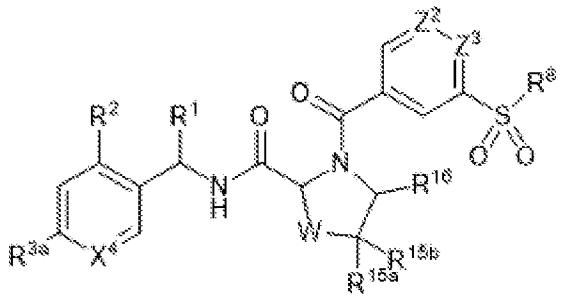
Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с первичным амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка амида, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободного амина ;

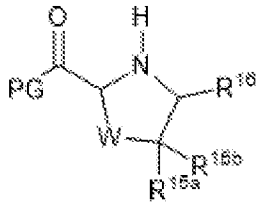
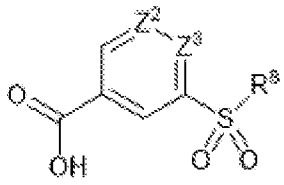
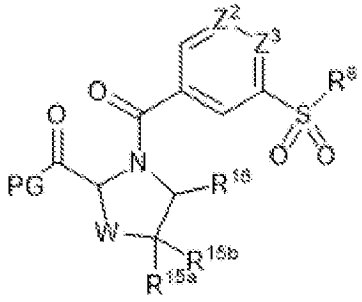
(c) сочетания амина, образованного на стадии (b), с карбоновой кислотой, Q-CO_2H, в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (I), где переменные Q, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^1, R^{1a}, R^{13}, R^{13a} и R^{14} имеют определения, представленные в первом варианте осуществления.

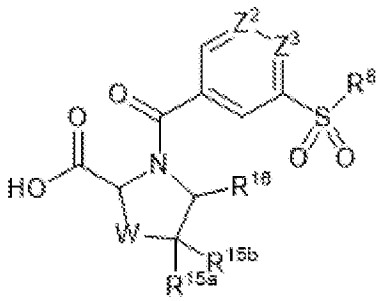
[0054] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены другие способы получения соединений из пятнадцатого варианта осуществления, например соединений формулы II или ее подформул.

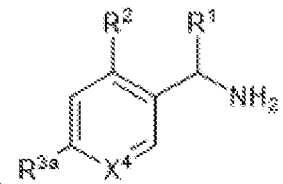


(II)

Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

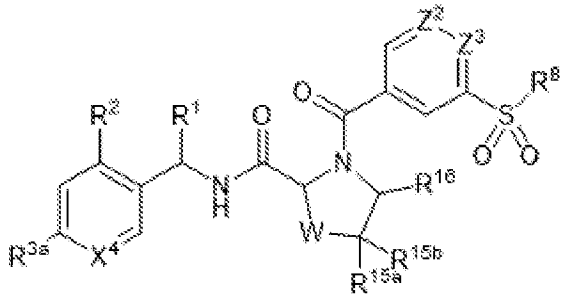
(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с карбоновой кислотой, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка карбоновой кислоты, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободной кислоты ;

(c) сочетания карбоновой кислоты, образованной на стадии (b), с первичным амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с

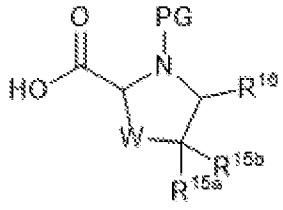
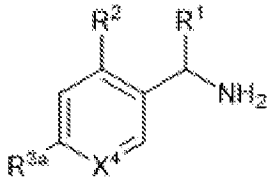
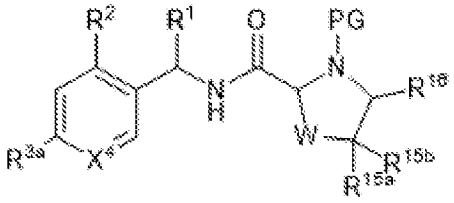
образованием соединения формулы (II), где переменные W, X^4, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^{3a}, R^8, R^{15a}, R^{15b} и R^{16} имеют определения, представленные в пятнадцатом варианте осуществления.

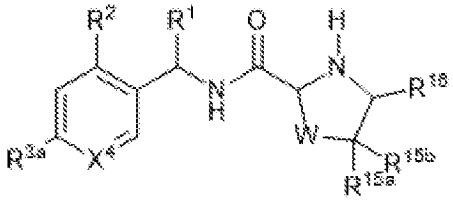
[0055] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены способы получения соединений формулы II или ее подформул.

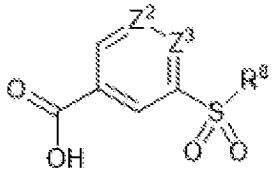


(II)

Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

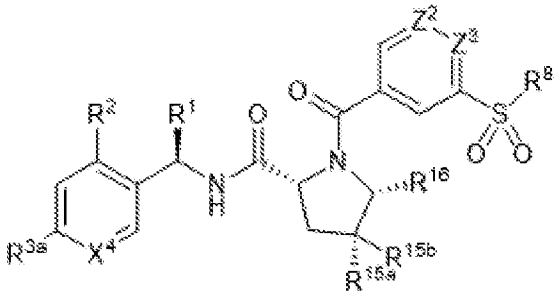
(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с первичным амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка амида, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободного амина ;

(c) сочетания амина, образованного на стадии (b), с карбоновой кислотой, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи с

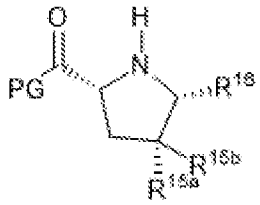
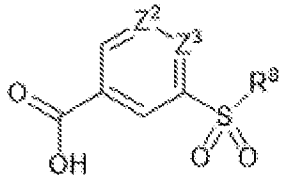
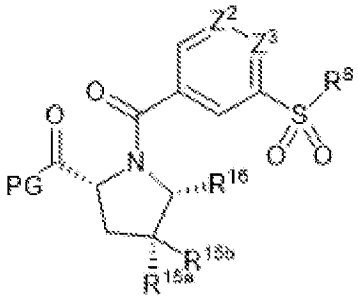
образованием соединения формулы (I), где переменные W, X^4, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^{3a}, R^8, R^{15a}, R^{15b} и R^{16} имеют определения, представленные в пятнадцатом варианте осуществления.

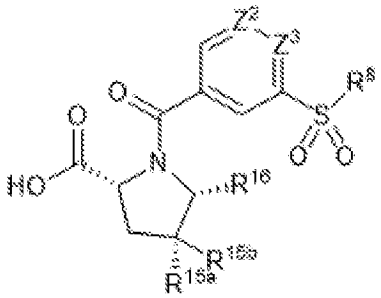
[0056] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены другие способы получения соединений из пятнадцатого варианта осуществления, например соединений формулы IIa.



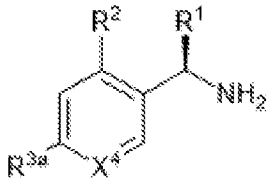
(IIa)

Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

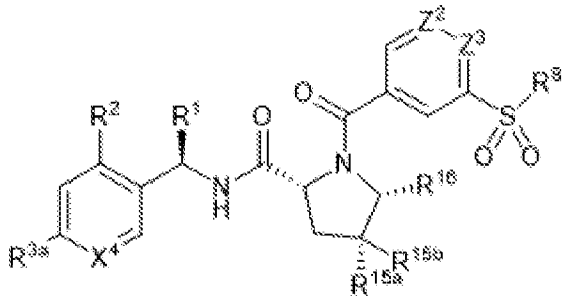
(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с карбоновой кислотой, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка карбоновой кислоты, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободной кислоты ;

(c) сочетания карбоновой кислоты, образованной на стадии (b), с первичным

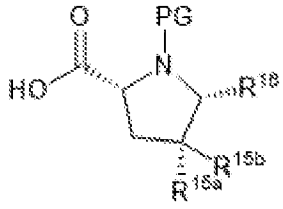
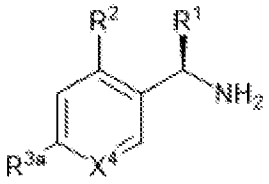
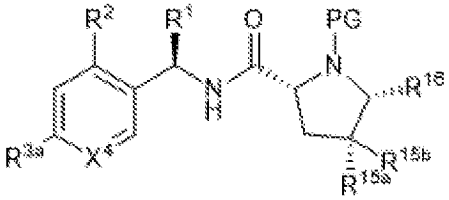
амином,  , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (IIa), где переменные X^4, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^{3a}, R^8, R^{15a}, R^{15b} и R^{16} имеют определения, представленные в пятнадцатом варианте осуществления.

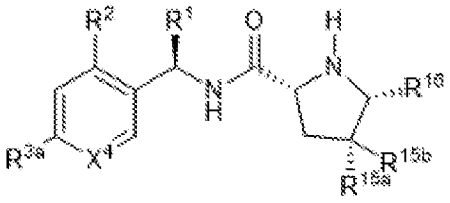
[0057] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены другие способы получения соединений из пятнадцатого варианта осуществления, например соединений формулы IIa.

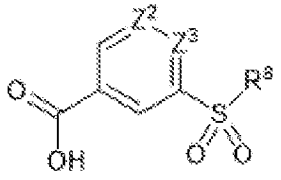


(IIa)

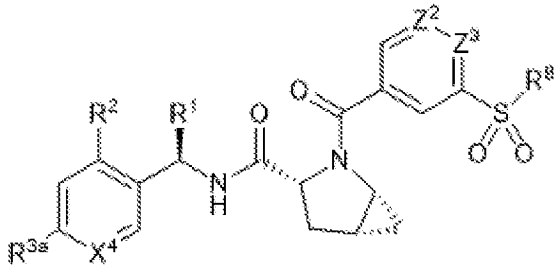
Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

(a) сочетания защищенной аминокислоты,  , с амином,  , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения:  , где PG представляет собой защитную группу для остатка карбоновой кислоты, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободной кислоты  ;

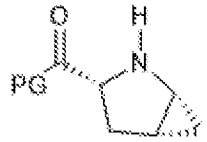
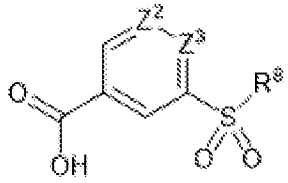
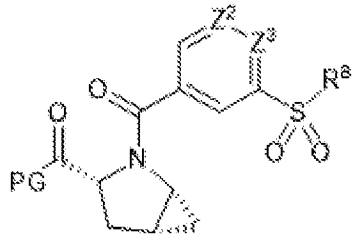
(c) сочетания карбоновой кислоты, образованной на стадии (b), с первичным амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (IIa), где переменные X^4, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^{3a}, R^8, R^{15a}, R^{15b} и R^{16} имеют определения, представленные в пятнадцатом варианте осуществления.

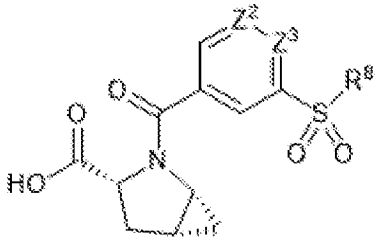
[0058] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены другие способы получения соединений из пятнадцатого варианта осуществления, например соединений формулы IIb.

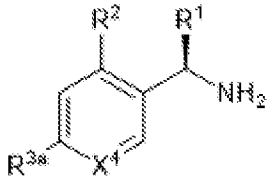


(IIb)

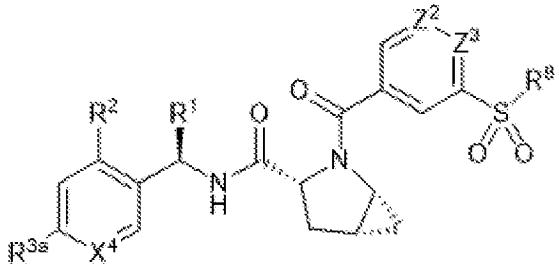
Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с карбоновой кислотой, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка карбоновой кислоты, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободной кислоты ;

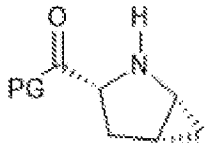
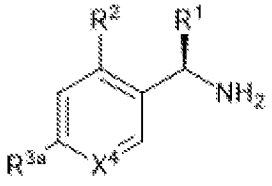
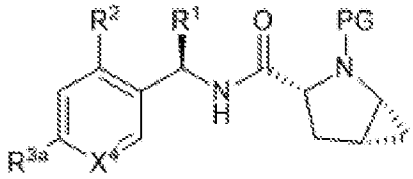
(c) сочетания карбоновой кислоты, образованной на стадии (b), с первичным амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (IIb), где X^4, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^{3a} и R^8 имеют определения, представленные в пятнадцатом варианте осуществления.

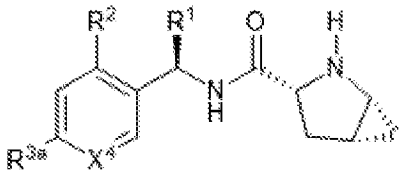
[0059] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены другие способы получения соединений из пятнадцатого варианта осуществления, например соединений формулы IIb.



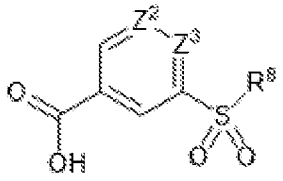
(IIb)

Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с первичным амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка амида, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

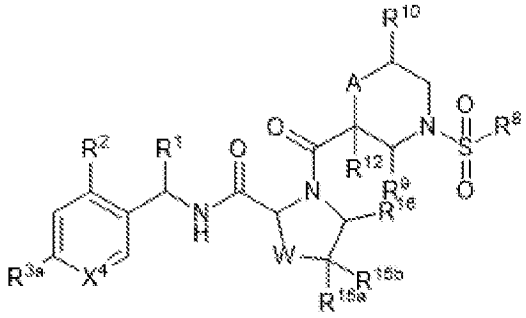
(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободного амина ;

(c) сочетания амина, образованного на стадии (b), с карбоновой кислотой,



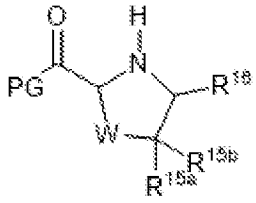
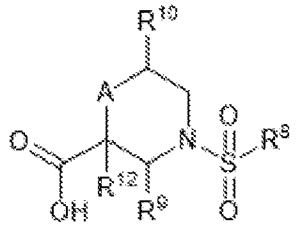
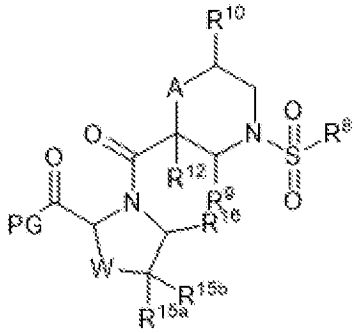
, в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (IIb), где переменные X^4, Z^2, Z^3, R^1, R^2, R^{3a} и R^8 имеют определения, представленные в пятнадцатом варианте осуществления.

[0060] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены другие способы получения соединений из семнадцатого варианта осуществления, например соединений формулы III или ее подформул.

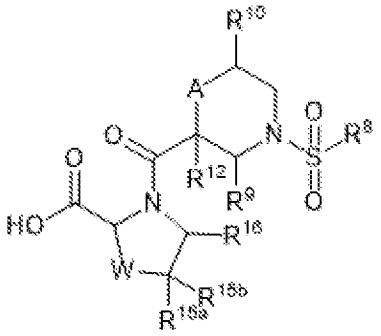


(III)

Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

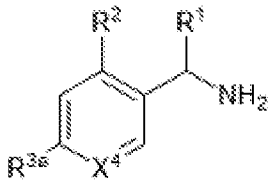
(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с карбоновой кислотой, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка карбоновой кислоты, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободной кислоты



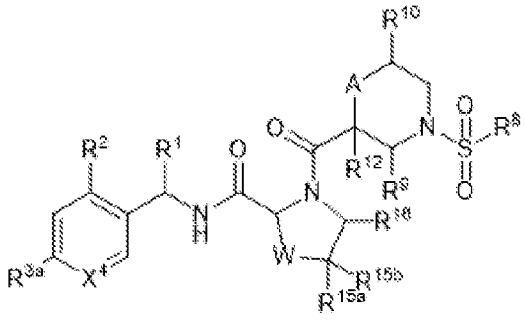
;

(c) сочетания карбоновой кислоты, образованной на стадии (b), с первичным



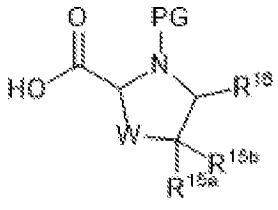
амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (III), где переменные A, W, X^4, R^1, R^2, R^{3a}, R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{15a}, R^{15b} и R^{16} имеют определения, представленные в семнадцатом варианте осуществления. В определенных соединениях формулы (III), если A представляет собой NH, амин может быть необязательно защищен подходящей защитной группой в ходе преобразований (a), (b) и/или (c).

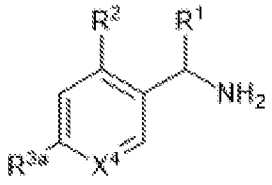
[0061] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены способы получения соединений формулы III или ее подформул.



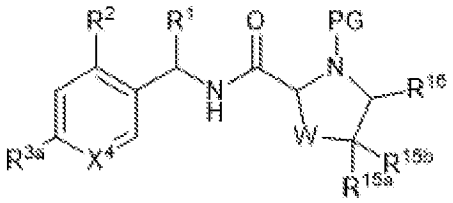
(III)

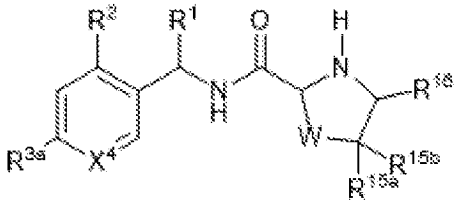
Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

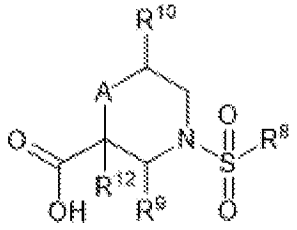
(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с первичным



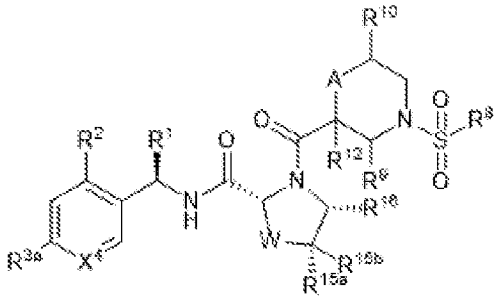
амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с

образованием промежуточного соединения:  , где PG представляет собой защитную группу для остатка амида, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободного амина ;

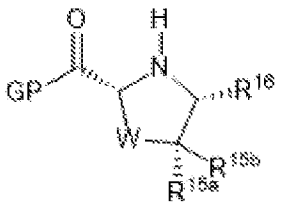
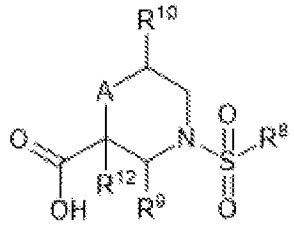
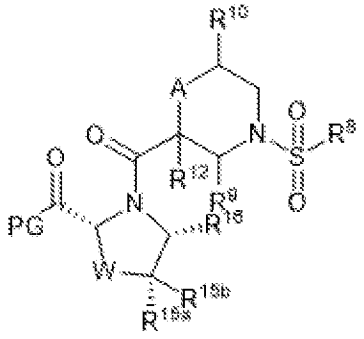
(c) сочетания амина, образованного на стадии (b), с карбоновой кислотой, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (III), где переменные A, W, X^4, R^1, R^2, R^{3a}, R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{15a}, R^{15b} и R^{16} имеют определения, представленные в семнадцатом варианте осуществления. В определенных соединениях формулы (III), если A представляет собой NH, амин может быть необязательно защищен подходящей защитной группой в ходе преобразования (c).

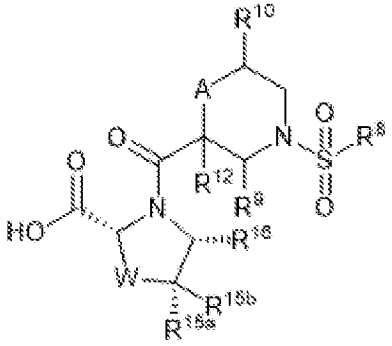
[0062] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены другие способы получения соединений из семнадцатого варианта осуществления, например соединений формулы IIIa.

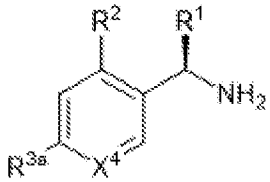


(IIIa)

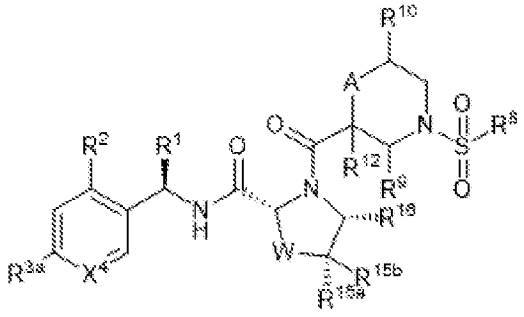
Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с карбоновой кислотой, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка карбоновой кислоты, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободной кислоты ;

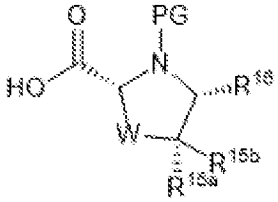
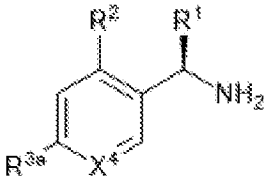
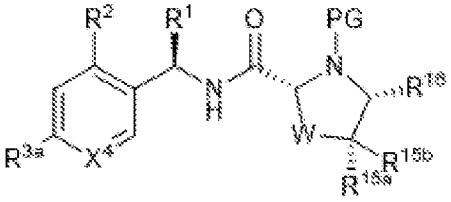
(c) сочетания карбоновой кислоты, образованной на стадии (b), с первичным амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (III), где переменные A, W, X^4, R^1, R^2, R^{3a}, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{15a}, R^{15b} и R^{16} имеют определения, представленные в семнадцатом варианте осуществления. В определенных соединениях формулы (III), если A представляет собой NH, амин может быть необязательно защищен подходящей защитной группой в ходе преобразований (a), (b) и/или (c).

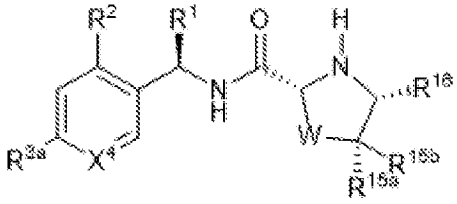
[0063] В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении представлены способы получения соединений формулы IIIa или ее подформул.

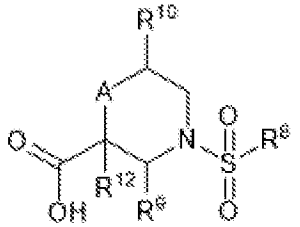


(IIIa)

Способ предусматривает следующие стадии синтеза:

(a) сочетания защищенной аминокислоты, , с первичным амином, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием промежуточного соединения: , где PG представляет собой защитную группу для остатка амида, устойчивую к условиям реакции с образованием амидной связи;

(b) удаления защитной группы, PG, с образованием свободного амина ;

(c) сочетания амина, образованного на стадии (b), с карбоновой кислотой, , в условиях, обеспечивающих образование амидной связи, с образованием соединения формулы (III), где переменные A, W, X^4, R^1, R^2, R^{3a}, R^8, R^9, R^{10},

R^{12}, R^{15a}, R^{15b} и R^{16} имеют определения, представленные в семнадцатом варианте осуществления. В определенных соединениях формулы (III), если A представляет собой NH, амин может быть необязательно защищен подходящей защитной группой в ходе преобразования (c).

[0064] В другом варианте осуществления представлены фармацевтические композиции, которые содержат один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и терапевтически эффективное количество соединения любой из формул I или ее подформул. В некоторых аспектах композиция составлена в форме, выбранной из группы, состоящей из инъекционной текучей среды, аэрозоля, таблетки, пилюли, капсулы, сиропа, крема, геля и трансдермального пластыря.

[0065] В другом варианте осуществления представлены комбинации, в частности фармацевтические комбинации, которые содержат терапевтически эффективное количество соединения любой из формул I или ее подформул.

[0066] В другом варианте осуществления представлены способы модулирования активности саркомера сердечной мышцы у субъекта, причем способы предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества формулы I или ее подформул. В предпочтительных аспектах варианта осуществления представлены способы активирования активности саркомера сердечной мышцы у субъекта, причем способы предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или ее подформул.

[0067] В других вариантах осуществления представлены способы лечения у субъекта нарушения или заболевания, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы, в частности способы лечения нарушения или заболевания, при которых активация саркомера сердечной мышцы будет полезной. Способы предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или ее подформул.

[0068] В другом варианте осуществления представлены способы лечения сердечной недостаточности или более предпочтительно систолической сердечной недостаточности у субъекта, причем способы предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или ее подформул. В определенных аспектах в настоящем изобретении представлены способы лечения систолической сердечной недостаточности, причем способ предусматривает стадию введения субъекту, нуждающемуся в терапии, терапевтически эффективного количества соединения или соли формулы I или ее подформул.

[0069] В другом аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединений формулы I или ее подформул для применения в получении лекарственного препарата и более конкретно для применения в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения у субъекта нарушения или заболевания, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы. В определенных других аспектах в настоящем

изобретении представлено применение соединения в соответствии с любой из формул I или ее подформул в лечении сердечной недостаточности и более предпочтительно в лечении систолической сердечной недостаточности. В определенных аспектах в настоящем изобретении представлено применение соединения в соответствии с любой из формул I или ее подформул в лечении систолической дисфункции.

[0070] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с определением формулы I или ее подформул или любого из конкретно раскрытых соединений по настоящему изобретению и одно или несколько терапевтически активных средств (предпочтительно выбранных из средств, перечисленных ниже).

[0071] Для целей толкования данного описания будут применяться следующие определения и, если необходимо, термины, применяемые в единственном числе, будут также включать множественное число и наоборот.

[0072] Применяемый в данном документе термин "алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту, содержащему не более 20 атомов углерода. Если не указано иное, алкил относится к углеводородным фрагментам, содержащим от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Иллюстративные примеры алкила включают без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т. п.

[0073] Применяемый в данном документе термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе, определенной в данном документе выше, содержащей от 1 до 20 атомов углерода. Если не указано иное, алкилен относится к фрагментам, содержащим от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 7 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Иллюстративные примеры алкилена включают без ограничения метилен, этилен, н-пропилен, изопропилен, н-бутилен, втор-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, н-пентилен, изопентилен, неопентилен, н-гексилен, 3-метилгексилен, 2,2-диметилпентилен, 2,3-диметилпентилен, н-гептилен, н-октилен, н-нонилен, н-децилен и т. п.

[0074] Применяемый в данном документе термин "галогеналкил" относится к алкилу, определенному в данном документе, который замещен одной или несколькими группами, представляющими собой атом галогена, определенными в данном документе. Галогеналкил может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил или полигалогеналкил, в том числе пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один атом йода, брома, хлора или фтора в алкильной группе. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию различных групп, представляющих собой атом галогена, в

алкиле. Как правило, полигалогеналкил содержит не более 12, или 10, или 8, или 6, или 4, или 3, или 2 групп, представляющих собой атом галогена. Неограничивающие примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалогеналкил относится к алкилу, в котором все атомы водорода заменены атомами галогена. Понятно, что галогеналкил может использоваться для описания галогеналкильных групп, содержащих определенное число атомов углерода. Например, галогеналкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, можно называть "галоген-C_1-C_6алкил".

[0075] Применяемый в данном документе термин "гидроксиалкил" относится к алкилу, определенному в данном документе, который замещен одной или несколькими гидроксигруппами. Термин "гидроксициклоалкилалкил" относится к алкильной группе, которая замещена циклоалкильной группой, определенной в данном документе, и дополнительно замещена гидроксигруппой. Гидроксигруппа может присутствовать на алкильной группе, циклоалкильной группе или на каждой из алкильной и циклоалкильной групп.

[0076] Термин "арил" относится к ароматической углеводородной группе, содержащей 6-20 атомов углерода в кольцевой части. Как правило, арил представляет собой моноциклический, бициклический или трициклический арил, содержащий 6-20 атомов углерода. Более того, термин "арил", применяемый в данном документе, относится к ароматическому заместителю, который может представлять собой одно ароматическое кольцо или несколько ароматических колец, которые конденсированы друг с другом. Неограничивающие примеры включают фенил, нафтил или тетрагидронафтил, каждый из которых может необязательно быть замещен 1-4 заместителями, такими как алкил, трифторметил, циклоалкил, галоген, гидрокси, алкокси, ацил, алкил-C(O)-O-, арил-O-, гетероарил-O-, амино, тиол, алкил-S-, арил-S-- нитро, циано, карбокси, алкил-O-C(O)--, карбамоил, алкил-S(O)-, сульфонил, сульфонамидо, фенил и гетероциклил.

[0077] Применяемый в данном документе термин "алкокси" относится к алкил-O--, где алкил определен в данном документе выше. Иллюстративные примеры алкокси включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, циклопропилокси-, циклогексилокси- и т. п. Как правило, алкоксигруппы содержат приблизительно 1-7, более предпочтительно приблизительно 1-4 атомов углерода.

[0078] Применяемый в данном документе термин "гетероцикл", "гетероциклоалкил" или "гетероцикло" относится к насыщенным или ненасыщенным неароматическим кольцу или кольцевой системе, например, которая представляет собой 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную бициклическую или 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную трициклическую кольцевую систему и содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, где N и S

также необязательно могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклическая группа может быть присоединена при гетероатоме или атоме углерода. Гетероциклил может включать конденсированные или соединенные мостиковой связью кольца, а также спироциклические кольца. Примеры гетероциклов включают тетрагидрофуран, дигидрофуран, 1,4-диоксан, морфолин, 1,4-дитиан, пиперазин, пиперидин, 1,3-диоксолан, имидазолидин, имидазолин, пирролин, пирролидин, тетрагидропиран, дигидропиран, оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дитиан, оксатиан, тиоморфолин, азетидин, тиазолидин, морфолин и т. п.

[0079] Применяемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к насыщенным или ненасыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам, содержащим 3-12 атомов углерода. Если не указано иное, циклоалкил относится к циклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 9 атомов углерода кольца или от 3 до 7 атомов углерода кольца, каждая из которых может быть необязательно замещена одним, или двумя, или тремя, или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, галогена, оксо, гидрокси, алкокси, алкил-C(O)--, ациламино, карбамоила, алкил-NH--, (алкил)$_2$N--, тиола, алкил-S--, нитро, циано, карбокси, алкил-O--C(O)--, сульфонила, сульфонамидо, сульфамоила и гетероциклила. Иллюстративные моноциклические углеводородные группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил и т. п. Иллюстративные бициклические углеводородные группы включают борнил, индил, гексагидроиндил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и т. п. Иллюстративные трициклические углеводородные группы включают адамантил и т. п. Термин "гидроксициклоалкил" конкретно относится к циклоалкильной группе, замещенной одной или несколькими гидроксигруппами.

[0080] Применяемый в данном документе термин "гетероарил" относится к 5-14-членной моноциклической, или бициклической, или трициклической ароматической кольцевой системе, содержащей 1-8 гетероатомов, выбранных из N, O и S. В определенных предпочтительных аспектах гетероарил представляет собой 5-10-членную кольцевую систему (например, 5-7-членный моноцикл или 8-10-членный бицикл) или 5-7-членную кольцевую систему. Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы включают 2- или 3-тиенил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-пирролил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 3- или 5-1,2,4-триазолил, 4- или 5-1,2,3-триазолил, тетразолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 4- или 5-пиразинил, 2-пиразинил и 2-, 4- и 5-пиримидинил. Иллюстративные бициклические гетероарильные группы включают 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-бензимидазолил и 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-индолил.

[0081] Термин "гетероарил" также относится к группе, в которой гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, циклоалифатическими или гетероциклильными кольцами, где радикал или точка присоединения находятся на гетероароматическом кольце.

[0082] Применяемый в данном документе термин "галоген" или "галогено" относится ко фтору, хлору, брому и йоду.

[0083] Применяемый в данном документе термин "необязательно замещенный", если не указано иное, относится к группе, которая не является замещенной или замещена одним или несколькими, как правило 1, 2, 3 или 4, подходящими заместителями, отличными от водорода. Если идентичность "необязательного заместителя" четко не определена в контексте необязательно замещенной группы, то каждый необязательный заместитель независимо выбран из группы, состоящей из алкила, гидрокси, галогена, оксо, амино, алкиламино, диалкиламино, алкокси, циклоалкила, CO_2H, гетероциклоалкилокси (который обозначает гетероциклическую группу, связанную посредством кислородного мостика), -CO_2алкила, меркапто, нитро, циано, сульфамоила, сульфонамида, арила, -OC(O)алкила, -OC(O)арила, арил-S-, арилокси; алкилтио, формила (т. е. HC(O)-), -$C(O)NH_2$, аралкила (алкила, замещенного арилом), арила и арила, замещенного алкилом, циклоалкилом, алкокси, гидрокси, амино, алкил-C(O)--NH--, алкиламино, диалкиламино или галогеном. Понятно, что когда указывается, что группа необязательно замещена, настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых группа является незамещенной, а также варианты осуществления, в которых группа является замещенной.

[0084] Точка присоединения данного фрагмента к исходной структуре может быть легко определена специалистом в данной области техники. Таким образом, хотя точка присоединения может не быть явно показана, это будет очевидно для специалиста в данной области техники, исходя из стандартных общих знаний в области химии. Например, следует понимать, что N(H)C(O)C_3-C_7циклоалкил присоединен к исходной структуре при доступной валентности на атоме азота.

[0085] Применяемый в данном документе термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но отличаются по расположению и конфигурации атомов. Также применяемый в данном документе термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по настоящему изобретению, и включает геометрические изомеры. Известно, что заместитель может быть присоединен при хиральном центре на атоме углерода. Следовательно, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые не являются совпадающими при наложении друг на друга зеркальными изображениями. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин применяют для обозначения рацемической смеси, где это необходимо. Применение "отн." указывает на то, что диастереомерная ориентация известна, но абсолютная

стереохимическая конфигурация неизвестна. В тех случаях, когда абсолютная стереохимическая конфигурация не была определена, оптическое вращение и/или условия хиральной хроматографии будут указывать, какой изомер присутствует.

[0086] "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отражениями друг друга. Абсолютная стереохимическая конфигурация указана в соответствии с R-S-системой Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение является чистым энантиомером, стереохимическая конфигурация на каждом хиральном атоме углерода может быть указана как либо R, либо S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающего), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны линии D натрия или времени удерживания при хиральном хроматографическом разделении. Определенные из описанных в данном документе соединений содержат один или несколько асимметричных центров или осей и могут, таким образом, обеспечивать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены относительно абсолютной стереохимической конфигурации, как (R)- или (S)- или знаком (+) или (-). Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси промежуточных соединений. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с применением традиционных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию.

[0087] Понятно, что для любого соединения, представленного в данном документе, включая любое соединение формулы (I) или любой вариант его осуществления или любое соединение из таблицы A, B или C или соль любого из вышеуказанных, соединение может существовать в любой стереохимической форме, такой как отдельный энантиомер, диастереомер или таутомер или смесь одного или нескольких энантиомеров, диастереомеров и таутомеров в любом соотношении.

[0088] Применяемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые обычно не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли благодаря наличию аминогрупп и/или карбоксильных групп или групп, подобных им.

[0089] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть

образованы с использованием неорганических кислот и органических кислот.

[0090] Неорганические кислоты, с использованием которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.

[0091] Органические кислоты, с использованием которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

[0092] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с использованием неорганических и органических оснований.

[0093] Неорганические основания, с использованием которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из групп I - XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди. В определенных других вариантах осуществления соли выбраны из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

[0094] Органические основания, с использованием которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

[0095] В другом аспекте в настоящем изобретении представлены соединения, раскрытые в данном документе, в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, трифенатат, трифторацетат или ксинафоат. В еще одном аспекте в настоящем изобретении представлены соединения, раскрытые в данном документе, в форме соли присоединения кислоты, образованной с использованием C_1-C_4алкилсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты или моно-, ди- или три-C_1-C_4алкил-замещенной бензолсульфоновой кислоты.

[0096] Любая формула, приведенная в данном документе, также предназначена для

представления немеченых форм, а также изотопно-меченных форм соединений. Изотопно-меченные соединения имеют структуры, изображенные с помощью приведенных в данном документе формул, 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 по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{124}I, ^{125}I соответственно. Настоящее изобретение предусматривает изотопно-меченные соединения, определенные в данном документе, например, соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H, ^{13}C и ^{14}C. Такие изотопно-меченные соединения пригодны в метаболических исследованиях (использование ^{14}C), исследованиях кинетики реакции (использование, например, ^{2}H или ^{3}H), методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при лучевой терапии пациентов. В частности, соединение с ^{18}F или меченное соединение может быть, в частности, желаемым для исследований PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению и их соли, как правило, могут быть получены путем осуществления процедур, раскрытых на схемах или в примерах и вариантах получения, описанных ниже, путем замены немеченного изотопом реагента на легко доступный изотопно-меченный реагент.

[0097] Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т. е. ^{2}H или D), может предоставлять некоторые терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, например, увеличенный период полувыведения in vivo, или сниженные требования к дозировке, или улучшение терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения", применяемый в данном документе, означает соотношение между распространенностью изотопа и распространенностью указанного изотопа в природе. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначен как дейтерий, такое соединение характеризуется по меньшей мере 50% включением дейтерия по каждому обозначенному атому дейтерия, 60% включением дейтерия, по меньшей мере 75% включением дейтерия, по меньшей мере 90% включением дейтерия, по меньшей мере 95% включением дейтерия, по меньшей мере 99% включением дейтерия или по меньшей мере 99,5% включением дейтерия.

[0098] Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или по замыслу образовывать сольваты с растворителями (в том числе водой). Следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и

несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его солям) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такими молекулами растворителя являются молекулы растворителей, которые обычно используются в фармацевтике, которые, как известно, безвредны для реципиента, например, вода, этанол, диметилсульфоксид, ацетон и другие обычные органические растворители. Термин "гидрат" относится к молекулярному комплексу, содержащему соединение по настоящему изобретению и воду. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают сольваты, где растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например, D_2O, d_6-ацетон, d_6-DMSO.

[0099] Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое вызывает биологический или медицинский ответ у субъекта, например снижение активности или ингибирование фермента или белка, или уменьшение интенсивности симптомов, облегчение состояний, замедление или задержку прогрессирования заболевания, или предупреждение заболевания и т. д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении субъекту эффективно для (1) по меньшей мере частичного облегчения, подавления, предупреждения и/или уменьшения интенсивности состояния, или нарушения, или заболевания или биологического процесса, (i) опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы или (ii) ассоциированных с активностью саркомера сердечной мышцы; или (2) повышения активности саркомера сердечной мышцы. В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду эффективно для по меньшей мере частичного повышения активности саркомера сердечной мышцы.

[00100] Применяемый в данном документе термин "субъект" относится к животному. Как правило, животное представляет собой млекопитающее. Субъект, например, также относится к приматам (например, людям), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбе, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В еще одних других вариантах осуществления субъектом является человек.

[00101] Применяемый в данном документе термин "ингибировать", "ингибирование" или "осуществление ингибирования" относится к ослаблению или подавлению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или к значительному уменьшению исходных биологической активности или активности процесса.

[00102] Применяемый в данном документе термин "лечить", "осуществление

лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится в одном варианте осуществления к уменьшению интенсивности заболевания или нарушения (т. е. к замедлению, или остановке, или снижению уровня развития заболевания или по меньшей мере одного его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к ослаблению или уменьшения интенсивности по меньшей мере одного физического параметра, в том числе параметров, которые могут не быть различимыми для пациента. В еще одном варианте осуществления термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" относится к модулированию заболевания или нарушения, либо физически (например, стабилизация различимого симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо и так и так.

[00103] Применяемый в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения в одном варианте осуществления относится к задержке или предотвращению начала проявления заболевания или нарушения (т. е. замедлению или предупреждению начала проявления заболевания или нарушения у пациента, подверженного развитию заболевания или нарушения).

[00104] Как применяется в данном документе, субъект "нуждается в" лечении, если такой субъект получит пользу от такого лечения с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества жизни.

[00105] Как применяется в данном документе, термины в единственном числе, множественном числе и аналогичные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), должны толковаться как охватывающие как единственное, так и множественное число, если в данном документе не указано иное или явно не противоречит контексту.

[00106] Любой асимметричный атом (например, углерода или подобный) в соединении(соединениях) по настоящему изобретению может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например (R)-, (S)- или (R, S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметричный атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными связями могут, если возможно, присутствовать в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

[00107] Соответственно, применяемое в данном документе соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде практически чистых геометрических (цис- или транс-) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

[00108] Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий компонентов на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, путем хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

[00109] Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с использованием оптически активной кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент может, таким образом, использоваться для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с использованием оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-O, O'-п-толуоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты могут также быть разделены посредством хиральной хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) или сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) с применением хирального адсорбента.

[00110] Смеси изомеров, получаемых в соответствии с настоящим изобретением, могут быть разделены известным специалистам в данной области техники способом на отдельные изомеры; диастереоизомеры могут быть разделены, например, путем разделения между полифазными смесями растворителей, путем перекристаллизации и/или хроматографического разделения, например, на силикагеле, или путем, например, жидкостной хроматографии среднего давления на колонке с обращенной фазой, и рацематы могут быть разделены, например, путем образования солей с использованием оптически чистых солеобразующих реагентов и разделения смеси диастереоизомеров, получаемых таким образом, например, посредством фракционной кристаллизации, или путем хроматографии на оптически активных материалах колонки.

[00111] В пределах объема данного текста легко удаляемая группа, которая не является компонентом конкретного необходимого конечного продукта в виде соединений по настоящему изобретению, обозначается как "защитная группа", если контекст не указывает иное. Обеспечение защиты функциональных групп с помощью таких защитных групп, сами защитные группы и реакции их отщепления описаны, например, в стандартных справочных работах, таких как J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, в "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, в "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, в H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosauren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie,

Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982 и в Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Особенностью защитных групп является то, что они могут быть легко удалены (т. е. без возникновения нежелательных побочных реакций), например, путем сольволиза, восстановления, фотолиза или альтернативно в физиологических условиях (например, путем ферментативного расщепления).

[00112] Промежуточные соединения и конечные продукты могут быть обработаны и/или очищены в соответствии со стандартными методами, например, с применением хроматографических методов, методов распределения, (повторной) кристаллизации и т. п.

[00113] Все способы, описанные в данном документе, можно выполнять в любом удобном порядке, если иное не указано в данном документе, или иное явно не противоречит контексту. Применение любых видов примеров или иллюстративных формулировок (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего разъяснения настоящего изобретения и не накладывает ограничений на объем настоящего изобретения, если не заявлено иное.

[00114] Любые стадии способа, раскрытые в данном документе могут быть осуществлены в условиях реакции, которые известны специалистам в данной области техники, в том числе в условиях, указанных конкретно, в отсутствие или, в обычном порядке, в присутствии растворителей или разбавителей, в том числе, например, растворителей или разбавителей, которые являются инертными в отношении применяемых реагентов и растворяют их, в отсутствие или в присутствии катализаторов, конденсирующих или нейтрализующих средств, например ионообменников, таких как катионообменники, например, в форме H+, в зависимости от природы реакции и/или реагирующих веществ при пониженной, нормальной или повышенной температуре, например, в диапазоне температур от приблизительно -100°C до приблизительно 250°C, в том числе, например, от примерно -80°C до примерно 250°C, например при температуре от -80 до -60°C, при комнатной температуре, при температуре от -20 до 40°C или при температуре образования флегмы, при атмосферном давлении или в закрытом сосуде, где это целесообразно, под давлением и/или в инертной атмосфере, например в атмосфере аргона или азота.

[00115] Растворители, из которых могут быть выбраны те растворители, которые подходят для любой конкретной реакции, включают растворители, указанные конкретно, или, например, воду, сложные эфиры, такие как низший алкил-низшие алканоаты, например этилацетат, простые эфиры, такие как алифатические простые эфиры, например диэтиловый эфир, или циклические простые эфиры, например тетрагидрофуран или диоксан, жидкие ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол, спирты, такие как метанол, этанол или 1- или 2-пропанол, нитрилы, такие как ацетонитрил, галогенированные углеводороды, такие как метиленхлорид или хлороформ, амиды кислот, такие как диметилформамид или диметилацетамид, основания, такие как гетероциклические азотные основания, например пиридин или N-метилпирролидин-2-он,

ангидриды карбоновых кислот, такие как ангидриды низших алкановых кислот, например уксусный ангидрид, циклические, линейные или разветвленные углеводороды, такие как циклогексан, гексан или изопентан, метилциклогексан, или смеси таких растворителей, например водные растворы, если не указано иное в описании способов. Такие смеси растворителей также можно применять при обработке, например, при хроматографии или разделении.

[00116] В другом аспекте в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, такие как носители, описанные в данном документе. Для целей настоящего изобретения, если не указано иное, сольваты и гидраты обычно рассматриваются в контексте композиций. Предпочтительно фармацевтически приемлемые носители являются стерильными. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение и т. д. Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в твердой форме (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты традиционным фармацевтическим процедурам, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные инертные разбавители, смазывающие средства или буферные средства, а также вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы и т. д.

[00117] Применяемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические средства, средства, замедляющие абсорбцию, соли, консерванты, лекарственные средства, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, вспомогательные вещества, разрыхлители, смазочные средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и т. п. и их комбинации, которые известны специалистам в данной области техники (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329). За исключением случаев, когда какой-либо традиционный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его применение в терапевтических или фармацевтических композициях.

[00118] Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из: a) разбавителей, например лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза и/или глицин; b) смазочных средств, например диоксид кремния, тальк,

стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль и/или полиэтиленгликоль; в случае таблеток также: c) связующих, например алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон; при необходимости: d) разрыхлителей, например разновидности крахмала, агар, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; и e) абсорбентов, красящих веществ, ароматизаторов и подсластителей. Таблетки могут быть покрыты либо пленочной, либо энтеросолюбильной оболочкой в соответствии со способами, известными из уровня техники. Подходящие композиции для перорального введения содержат эффективное количество соединения по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул, или сиропов, или настоек. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают в соответствии с любым известным из уровня техники способом изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизирующих средств, красящих средств и консервирующих средств, с целью обеспечения фармацевтически превосходных и приятных на вкус препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые являются подходящими для изготовления таблеток. Такие вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие средства и разрыхлители, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие средства, например крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие средства, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки не покрыты оболочкой или покрыты посредством известных методик для отсрочки распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечения пролонгированного действия в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал, обеспечивающий задержку по времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Некоторые инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории преимущественно получают из жирных эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или содержать вспомогательные средства, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, активаторы растворов, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Указанные композиции

получают в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно и содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента. Подходящие для трансдермального применения композиции включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермальной доставки, включают абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, предназначенные для способствования прохождению через кожу хозяина. Например, трансдермальные устройства находятся в форме повязки, содержащей поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно барьер, контролирующий скорость, для доставки соединения на кожу хозяина с контролируемой и предварительно определенной скоростью на протяжении продолжительного периода времени и средства для закрепления устройства на коже. Подходящие для местного применения композиции, например, на кожу и глаза, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые составы, например, для доставки с помощью аэрозоля или т. п. Такие системы доставки для местного применения будут, в частности, подходящими для нанесения на кожу, например, для лечения рака кожи, например, для профилактического применения в солнцезащитных кремах, лосьонах, спреях и т. п. Таким образом, они особенно подходят для применения в местных, в том числе косметических, составах, хорошо известных в данной области. Они могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства, усиливающие тоничность, буферы и консерванты. Как применяется в данном документе, местное применение может также относиться к ингаляционному или к интраназальному применению. Их можно удобно доставлять в форме сухого порошка (либо отдельно, в виде смеси, например, сухой смеси с лактозой, либо в виде частиц смешанных компонентов, например с фосфолипидами) из ингалятора для сухого порошка или путем распыления аэрозоля из контейнера под давлением, насосного распылителя, разбрызгивателя, атомизатора или небулайзера с применением подходящего пропеллента или без него.

[00119] В настоящем изобретении дополнительно представлены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие соединения по настоящему изобретению в качестве активных ингредиентов, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений.

[00120] Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы по настоящему изобретению могут быть получены с применением безводных или характеризующихся низким содержанием влаги ингредиентов и условий с низким содержанием влаги или низкой влажности. Безводную фармацевтическую композицию можно получить и хранить таким образом, чтобы сохранить ее безводную природу. Соответственно, безводные композиции упаковывают с использованием материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что они могут быть включены в подходящие фармацевтические наборы. Примеры подходящей упаковки включают без ограничения герметически закрытые разновидности фольги, разновидности

пластмассы, контейнеры с однократной дозой (например, флаконы), блистерные упаковки и контурные безъячейковые упаковки.

[00121] В настоящем изобретении дополнительно представлены фармацевтические композиции и лекарственные формы, которые содержат одно или несколько средств, которые снижают скорость, с которой соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента будет разлагаться. Такие средства, которые упоминаются в данном документе как "стабилизаторы", включают без ограничения антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, буферы для поддержания pH или солевые буферы и т. д.

Варианты профилактического и терапевтического применения

[00122] Соединения, раскрытые в данном документе в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, проявляют ценные фармакологические свойства, например свойства модулирования саркомера сердечной мышцы и более конкретно свойства активирования саркомера сердечной мышцы, например как указано в in vitro и in vivo тестах, представленных в следующих разделах, и, следовательно, предназначены для терапии.

[00123] В настоящем изобретении представлены способы лечения нарушения или заболевания, ассоциированных с сократимостью сердечной мышцы, посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе. В определенных аспектах способы предусмотрены для лечения заболеваний, ассоциированных с увеличенной активностью саркомера сердечной мышцы.

[00124] В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения сердечной недостаточности, посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе. В определенных вариантах осуществления пациенты, которые в настоящее время не имеют симптомов, но имеют риск развития сердечной недостаточности, подходят для введения соединения по настоящему изобретению. Способы лечения или предупреждения сердечной недостаточности включают без ограничения способы лечения или предупреждения систолической сердечной недостаточности.

[00125] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением фракции выброса из сердца, например сердечной недостаточности, посредством введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе. Примеры известных групп пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциированных со сниженной или аномальной фракцией выброса, предусматривают систолическую сердечную недостаточность.

[00126] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, применяют в лечении или предупреждении сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF) или систолической сердечной недостаточности,

дилатационной кардиомиопатии, послеродовой кардиомиопатии, идиопатической кардиомиопатии, детской HFrEF, сердечной недостаточности, вызванной химиотерапией, сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией, бивентрикулярной HFrEF, HFrEF с легочной гипертензией, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) с дисфункцией правого желудочка, легочной гипертензии с дисфункцией правого желудочка, склеродермии с легочной гипертензией, дисфункции правого желудочка, болезни Шагаса или миокардита. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения или предупреждения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса или систолической сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии, послеродовой кардиомиопатии, идиопатической кардиомиопатии, детской HFrEF, сердечной недостаточности, вызванной химиотерапией, сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией, бивентрикулярной HFrEF, HFrEF с легочной гипертензией, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) с дисфункцией правого желудочка, легочной гипертензии с дисфункцией правого желудочка, склеродермии с легочной гипертензией, дисфункции правого желудочка, болезни Шагаса или миокардита, причем способы предусматривают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или нескольких соединений, раскрытых в данном документе. Также в данном документе представлено применение одного или нескольких соединений, раскрытых в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса или систолической сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии, послеродовой кардиомиопатии, идиопатической кардиомиопатии, детской HFrEF, сердечной недостаточности, вызванной химиотерапией, сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией, бивентрикулярной HFrEF, HFrEF с легочной гипертензией, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF) с дисфункцией правого желудочка, легочной гипертензии с дисфункцией правого желудочка, склеродермии с легочной гипертензией, дисфункции правого желудочка, болезни Шагаса или миокардита.

[00127] В некоторых вариантах осуществления дилатационная кардиомиопатия выбрана из группы, состоящей из генетической дилатационной кардиомиопатии, перипартальной кардиомиопатии (например, послеродовой кардиомиопатии), идиопатической дилатационной кардиомиопатии, постинфекционной дилатационной кардиомиопатии, токсин-индуцированной дилатационной кардиомиопатии и дилатационной кардиомиопатии при дефиците питательных веществ. В некоторых вариантах осуществления детская HFrEF встречается у детей с одножелудочковыми сердцами или единичным желудочком или у пациентов после операции Фонтена или Фонтена-Кройцера. В некоторых вариантах осуществления детская HFrEF представляет собой сердечную недостаточность у детей, ассоциированную с врожденным заболеванием сердца. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность, вызванная

химиотерапией, выбрана из группы, состоящей из дисфункции левого желудочка, вызванной химиотерапией, сердечной недостаточности, вызванной облучением, сердечной недостаточности, возникающей в результате лечения антрациклином (в том числе без ограничения доксорубицином, эпирубицином и даунорубицином), сердечной недостаточности, возникающей в результате лечения с помощью антитела к ERBB2 (в том числе без ограничения трастузумаба и лапатиниба), сердечной недостаточности, возникающей в результате лечения ингибитором VEGF (в том числе без ограничения бевацизумабом) и сердечной недостаточности, возникающей в результате лечения ингибитором тирозинкиназы (в том числе без ограничения иматинибом, дазатинибом, нилотинимом, сорафенибом и сунитинибом). В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность, ассоциированная с мышечной дистрофией, выбрана из группы, состоящей из сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией Дюшенна, сердечной недостаточности, ассоциированной с мышечной дистрофией Беккера, сердечной недостаточности, ассоциированной с миотонической дистрофией (например, болезнь Штейнерта), сердечной недостаточности, ассоциированной ламинопатиями, такими как мышечная дистрофия Эмери-Дрейфусса (EDMD), в том числе как X-сцепленная EDMD, так и аутосомно-доминантная EDMD, сердечной недостаточности, ассоциированной с плече-лопаточно-лицевой миопатией (FSHMD), сердечной недостаточности, ассоциированной с тазово-плечевой мышечной дистрофией, включая саркогликанопатии и аутосомно-доминантную форму заболевания, и сердечной недостаточности, ассоциированной с врожденной мышечной дистрофией. В некоторых вариантах осуществления легочная гипертензия с дисфункцией правого желудочка ассоциирована с высоким давлением в левом желудочке (диастолическим) при HFrEF или высоким давлением в левом желудочке (диастолическим) при HFpEF.

[00128] Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может представлять собой стандартную дозу, составляющую приблизительно 1-1000 мг активного(активных) ингредиента(ингредиентов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, массы тела, возраста и индивидуального состояния, подвергаемого лечению нарушения или заболевания или его степени тяжести. Врач, клиницист или ветеринар обычной квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

[00129] Свойства вышеупомянутой дозы демонстрируются в in vitro и in vivo тестах с применением преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян или изолированных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять in vitro в форме растворов, например водных растворов, и

in vivo в равной степени энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или в водном растворе. Доза для применения in vitro может находиться в диапазоне молярных концентраций от приблизительно 10^{-3} до 10^{-9}. Терапевтически эффективное количество для применения in vivo, в зависимости от пути введения, может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

[00130] Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценивать посредством методов in vitro и in vivo, таких как методы, описанные в приведенных ниже примерах.

[00131] Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, либо до или после них. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно, тем же или другим путем введения, или вместе в той же фармацевтической композиции, что и другие средства.

[00132] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен продукт, содержащий соединение, раскрытое в данном документе, и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы. В предпочтительных аспектах терапия представляет собой лечение сердечной недостаточности, характеризующейся сниженной или аномальной фракцией выброса. Продукты, представленные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение, раскрытое в данном документе, и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) вместе в той же фармацевтической композиции, или соединение, раскрытое в данном документе, и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) в раздельной форме, например в форме набора.

[00133] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства). Необязательно фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

[00134] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен набор, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение, раскрытое в данном документе. В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, которая обычно применяется для упаковывания таблеток, капсул и т. п.

[00135] Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для подбора доз отдельных композиций друг относительно друга. Для способствованию соблюдения режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

[00136] В разновидностях комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство может быть изготовлено и/или составлено одним и тем же или различными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в средство комбинированной терапии: (i) до предоставления комбинированного продукта врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самим врачом (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) у самих пациентов, например, в ходе последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

[00137] Соответственно, в настоящем изобретении представлено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения заболевания или состояния, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы, где лекарственный препарат подготавливается для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также представлено применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы, где лекарственный препарат вводится с соединением, раскрытым в данном документе. В другом аспекте в настоящем изобретении представлено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения сердечной недостаточности, характеризующейся сниженной или аномальной фракцией выброса, где лекарственный препарат подготавливается для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также представлено применение другого терапевтического средства для лечения сердечной недостаточности, характеризующейся сниженной или аномальной фракцией выброса, где лекарственный препарат вводится с соединением, раскрытым в данном документе.

[00138] В настоящем изобретении также представлено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы или в лечении сердечной недостаточности, характеризующейся сниженной или аномальной фракцией выброса, где соединение подготавливается для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также представлено другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы, или в лечении сердечной недостаточности, характеризующейся сниженной или аномальной фракцией выброса, где другое

терапевтическое средство подготавливается для введения с соединением, раскрытым в данном документе. В настоящем изобретении также представлено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы, или в лечении сердечной недостаточности, характеризующейся сниженной или аномальной фракцией выброса, где соединение вводится с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также представлено другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы, или в лечении сердечной недостаточности, характеризующейся сниженной или аномальной фракцией выброса, где другое терапевтическое средство вводится с соединением, раскрытым в данном документе.

[00139] В настоящем изобретении также представлено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения заболевания или состояния, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы, или в лечении сердечной недостаточности, характеризующейся сниженной или аномальной фракцией выброса, где пациента ранее (например, в течение 24 часов) подвергали лечению другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также представлено применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованных активностью саркомера сердечной мышцы, или в лечении сердечной недостаточности, характеризующейся сниженной или аномальной фракцией выброса, где пациента ранее (например, в течение 24 часов) подвергали лечению соединением, раскрытым в данном документе.

[00140] Фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с другими молекулами, которые, как известно, оказывают благоприятное воздействие на сердечную недостаточность, включая молекулы, способные увеличивать сократимость сердца и/или увеличивать фракцию выброса у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью или подверженных ей.

[00141] Режим комбинированной терапии может быть аддитивным или он может обеспечивать синергетические результаты (например, увеличение сократимости сердца или увеличение фракции сердечного выброса, которое больше, чем ожидалось для комбинированного применения двух средств). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена комбинированная терапия для предупреждения и/или лечения сердечной недостаточности или более конкретно заболевания, представляющего собой систолическую сердечную недостаточность, как описано выше, с помощью соединения по настоящему изобретению и второго терапевтического средства. Подходящие дополнительные активные средства включают, например, средства терапии, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности за счет подавления нейрогормональной стимуляции сердца и подхода, направленного на предотвращение ремоделирования сердца (например, ингибиторы ACE или β-блокаторы); средства терапии, которые улучшают сердечную функцию путем стимулирования сократимости сердца (например, положительные инотропные средства, такие как β-адренергический

агонист добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); средства терапии, которые снижают преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид), средства, которые снижают постнагрузку, такие как ингибиторы неприлизина/блокаторы рецепторов ангиотензина, а также лекарственные средства, которые замедляют частоту сердечных сокращений, такие как ивабрадин; блокаторы рецепторов ангиотензина (например, без ингибиторов неприлизина); антагонисты альдостерона (например, спиронолактон, эплеренон); гидрализин-нитраты и дигоксин. Подходящие дополнительные активные средства также включают, например, средства, которые улучшают митохондриальную функцию.

[00142] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлен способ модулирования активности саркомера сердечной мышцы у субъекта, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с определением формулы (I). В настоящем изобретении дополнительно представлены способы модулирования активности саркомера сердечной мышцы у субъекта, посредством введения соединения, раскрытого в данном документе, которое связывается с участком контакта тропонин C/тропонин I с повышением активности саркомера сердечной мышцы, где способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе.

[00143] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлено соединение, раскрытое в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

[00144] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения нарушения или заболевания у субъекта, характеризующегося сниженной сердечной функцией. В частности, в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения нарушения или заболевания, опосредованных сниженной функцией саркомера сердечной мышцы, например, сердечной недостаточности или более конкретно систолической сердечной недостаточности.

[00145] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлено применение соединения, раскрытого в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения или заболевания у субъекта, характеризующегося сниженной сердечной функцией. Более конкретно в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения у субъекта, характеризующегося сниженной функцией саркомера сердечной мышцы, например, сердечной недостаточности или более конкретно систолической сердечной недостаточности.

[00146] В одном варианте осуществления в настоящем изобретении представлено применение соединения, раскрытого в данном документе, для лечения нарушения или заболевания у субъекта, характеризующегося сниженной сердечной функцией. Более конкретно в настоящем изобретении представлены варианты применения соединений, представленных в данном документе, в лечении заболевания или нарушения,

характеризующегося сниженной функцией саркомера сердечной мышцы, например, сердечной недостаточности или более конкретно систолической сердечной недостаточности. В определенных вариантах осуществления применение заключается в лечении заболевания или нарушения, выбранных из сердечной недостаточности или систолической сердечной недостаточности.

[00147] В конкретном варианте осуществления в настоящем изобретении представлено применение соединений по настоящему изобретению для лечения или предупреждения сердечной недостаточности или систолической сердечной недостаточности. В определенных вариантах осуществления пациенты, которые в настоящее время не имеют симптомов, но имеют риск развития симптоматической сердечной недостаточности или систолической сердечной недостаточности, являются подходящими для введения соединения по настоящему изобретению. Применение в лечении или предупреждении сердечной недостаточности или систолической сердечной недостаточности включает без ограничения варианты применения в лечении или предупреждении одного или нескольких симптомов или аспектов сердечной недостаточности, выбранных из сниженной сократимости сердца и сниженной фракции выброса.

[00148] Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в котором промежуточный продукт, получаемый на любой его стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят оставшиеся стадии, или в котором исходные материалы образуются in situ в условиях реакции, или в котором реакционные компоненты применяют в форме их солей или оптически чистых материалов.

[00149] Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как его ограничения. Значения температуры указаны в градусах Цельсия (°C). Если не указано иное, все операции выпаривания выполняются при пониженном давлении, обычно от 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждается стандартными аналитическими методами, например микроанализом и спектроскопическими характеристиками, например, MS, IR, ЯМР. Применяемые аббревиатуры представляют собой аббревиатуры, обычно применяемые в уровне техники.

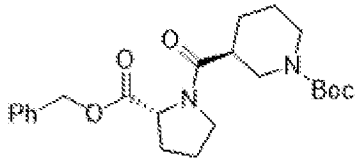
[00150] Настоящее изобретение относится также к таким формам способа, в которых соединение, получаемое в качестве промежуточного соединения на любой стадии способа, применяют в качестве исходного материала и проводят оставшиеся стадии способа или в которых исходный материал образуется в условиях реакции или его применяют в форме производного, например в защищенной форме или в форме соли, или соединение, получаемое посредством способа в соответствии с настоящим изобретением, получают в условиях способа и дополнительно обрабатывают in situ.

[00151] Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты,

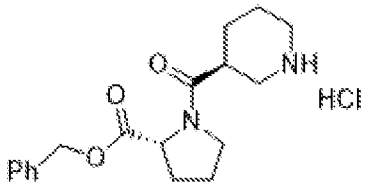
основания, дегидратирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению либо коммерчески доступны, либо могут быть получены посредством способов органического синтеза, известных специалисту в данной области техники.

Сокращенные названия	**Полное название**
DAST	Трифторид диэтиламиносеры
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	Дихлорметан
DIPEA	N, N-Диизопропилэтиламин или основание Хунига
DMF	Диметилформамид
EDC	N-(3-Диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимида гидрохлорид
HBTU	2-(1H-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
HMPT	Трис(диметиламино)фосфин
HOBt	Гидроксибензотриазол
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
MCPBA	Мета-хлорпероксибензойная кислота
MPLC	Жидкостная хроматография при среднем давлении
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
NMP	N-Метил-2-пирролидон
К. т.	Комнатная температура (~23°C)
TBAF	Тетра-н-бутиламмония фторид
TBTU	2-(1H-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния тетрафторборат
TFA	Трифторуксусная кислота
TFAA	Трифторуксусный ангидрид

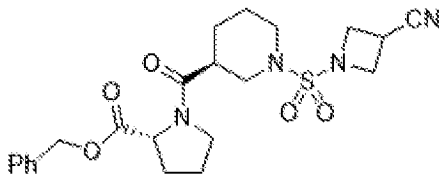
[00152] Промежуточное соединение 1.0. Получение ((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-D-пролина



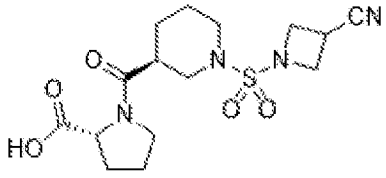
Стадия 1. Получение трет-бутил-(S)-3-((R)-2-((бензилокси)карбонил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору (S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (71 г, 310 ммоль, Combi-Blocks, Inc.) в DCM (750 мл) с температурой 0°C добавляли TBTU (99 г, 310 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (151 мл, 867 ммоль). Обеспечивали перемешивание смеси при 0°C в течение 10 минут, затем одной порцией добавляли (R)-бензилпирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид (73 г, 302 ммоль, Sibian). После дополнительных 5 минут при 0°C обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органические слои промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью MPLC с применением силикагеля (230-400 меш) и элюировали с помощью 100% DCM с получением *трет*-бутил-(S)-3-((R)-2-((бензилокси)-карбонил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (90 г) в виде бесцветной смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,41-7,31 (m, 5H), 5,22 (d, J=12,3 Гц, 1H), 5,11 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,75-3,55 (m, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,20 (q, J=9,6, 6,9 Гц, 2H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,71 (d, J=13,9 Гц, 2H), и 1,47 (m, 10H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 417,0 (M+H)+.



[00153] **Стадия 2. Получение бензил((S)-пиперидин-3-карбонил)-D-пролината гидрохлорида.** К раствору *трет*-бутил-(S)-3-((R)-2-((бензилокси)карбонил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (128 г, 307 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) с температурой 0°C медленно добавляли 4 M HCl в диоксане (990 мл, 3,96 моль). Обеспечивали нагревание раствора до к. т. и перемешивали его в течение 3 ч., концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (200 мл x 3). Остаток затем растирали в порошок с петролейным эфиром (300 мл) с получением бензил((S)-пиперидин-3-карбонил)-D-пролината гидрохлорида (105 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,81 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 5H), 5,19 (d, J=12,3 Гц, 1H), 5,07 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=8,6, 4,1 Гц, 1H), 3,69 (dt, J=10,3, 6,9 Гц, 1H), 3,61 (dt, J=9,9, 6,5 Гц, 1H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,22 (ddt, J=14,8, 8,7, 6,1 Гц, 1H), 1,99 (dt, J=9,0, 5,2 Гц, 4H), 1,87 (s, 1H), и 1,66 (dq, J=9,9, 5,4, 4,5 Гц, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 317,2 (M+H)+.



[00154] **Стадия 3. Получение бензил((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-D-пролината.** К раствору бензил((S)-пиперидин-3-карбонил)-D-пролината гидрохлорида (77 г, 218 ммоль) в DCM (570 мл) при к. т. добавляли DIPEA (152 мл, 873 ммоль) и затем 3-цианоазетидин-1-сульфонилхлорид (59,1 г, 327 ммоль, Synthonix). После перемешивания при к. т. в течение 3 ч. смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl (500 мл) и DCM (300 мл). Органический слой отделяли и последовательно промывали 1 н. раствором HCl (100 мл) и солевым раствором (500 мл). После высушивания над безводным Na_2SO_4 суспензию фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью MPLC с применением силикагеля (230-400 меш) и элюировали с помощью 1% метанола в DCM с получением бензил((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-D-пролината (74 г) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,44-7,32 (m, 5H), 5,28-5,17 (m, 1H), 5,11 (d, J=12,3 Гц, 1H), 4,54 (dd, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 4H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,72 (dtt, J=18,8, 11,4, 3,5 Гц, 2H), 2,22 (tdd, J=10,7, 6,6, 4,0 Гц, 1H), 2,02 (dddd, J=14,3, 10,5, 6,6, 4,5 Гц, 4H), и 1,70-1,58 (m, 2H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 461,4 (M+H)+.



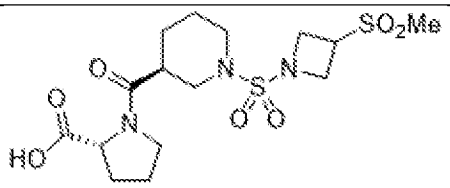
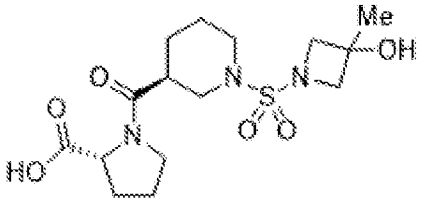
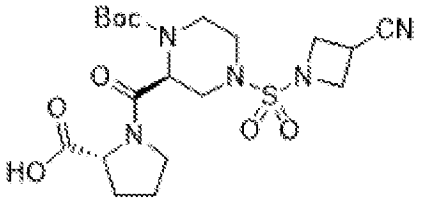
1.0

[00155] **Стадия 4. Получение ((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-D-пролина, промежуточного соединения 1.0.** К раствору бензил((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-D-пролината (72 г, 156 ммоль) в метаноле (750 мл) при к. т. добавляли 10% Pd/C (8,32 г, 78 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм.) в течение 3 ч. Смесь затем фильтровали и реакционную смесь подвергали воздействию другой партии 10% Pd/C (8,32 г, 78 ммоль). Через 3 ч. реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением ((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-D-пролина (51 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 4,21 (dd, J=8,8, 4,2 Гц, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,94 (ddd, J=8,0, 5,9, 3,0 Гц, 2H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,56 (dt, J=18,1, 5,8 Гц, 4H), 2,90-2,74 (m, 2H), 2,65 (td, J=7,4, 3,6 Гц, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 4H), 1,74-1,66 (m, 1H), и 1,54-1,36 (m, 2H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 371,0 (M+H)+.

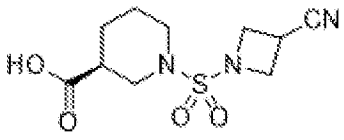
[00156] Промежуточные соединения в следующей таблице синтезировали согласно

процедуре, описанной для **промежуточного соединения 1.0**, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

Таблица 1

Промежуточное соединение	Реагенты	Структура, название и данные
1.1	3-(метилсульфонил)азетидина гидрохлорид (Advanced Chem Blocks)	 (R)-1-((S)-1-((3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 424,0 (M+H)+.
1.2	3-метилазетидин-3-ол-гидрохлорид (Astatech)	 (R)-1-((S)-1-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 376,2 (M+H)+.
1.3	(S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперазин-2-карбоновая кислота (Ark pharm)	 (R)-1-((S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперазин-2-карбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 472,2 (M+H)+.

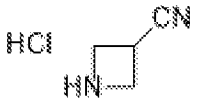
[00157] Промежуточное соединение 2.0. Получение (S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты



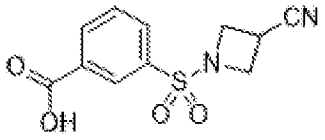
2.0

[00158] **(S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбоновая кислота, промежуточное соединение 2.0.** К перемешанному раствору (S)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (90,0 г, 697 ммоль, Combi-Blocks, Inc.) в THF (1 л) и воде (1 л) при к. т. добавляли Na_2SO_4 (222 г, 2,10 моль) и 3-цианоазетидин-1-сульфонилхлорид (138 г, 767 ммоль, Synthonix). После перемешивания при к. т. в течение 18 ч. реакцию гасили с помощью воды (250 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×1 л). pH водного слоя регулировали до примерно 2 с помощью 6 н. HCl и затем экстрагировали с помощью этилацетата (2×1,5 л). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл), насыщенным солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (141 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,48 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,79 (td, J=6,1, 3,1 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=12,2, 3,9 Гц, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,99 (d, J=2,5 Гц, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 1,88 (q, J=4,5, 4,0 Гц, 1H), 1,70 (q, J=4,8 Гц, 1H), и 1,51-1,45 (m, 2H).

[00159] Промежуточное соединение 3.0. Получение (3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-D-пролина



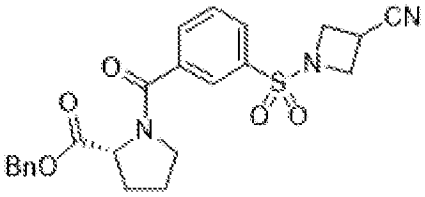
[00160] **Стадия 1. Получение азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида.** К раствору *трет*-бутил-3-цианоазетидин-1-карбоксилата (300 г, 1,65 моль, Pharma Blocks) в 1,4-диоксане (300 мл) при 0°C добавляли 4 M HCl в диоксане (1,25 л, 5,0 моль). Обеспечивали нагревание смеси до к. т. и перемешивали ее в течение дополнительных 4 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3×250 мл). Остаток суспендировали с помощью гексанов (500 мл) и высушивали под высоким вакуумом с получением азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида (195 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,87 (bs, 2H), 4,22-4,08 (m, 4H), 4,05-3,95 (m, 1H).



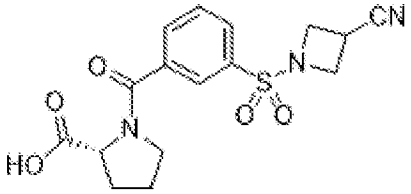
3.1

[00161] **Стадия 2. Получение 3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензойной кислоты, промежуточного соединения 3.1.** К суспензии азетидин-3-карбонитрила гидрохлорида (275 г, 2,32 моль) в DCM (2,8 л) при 0°C добавляли триэтиламин (1,3 л, 9,28 моль). Смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0°C, затем медленно порциями добавляли 3-(хлорсульфонил)бензойную кислоту (563 г, 2,56 моль, Arbor Chemicals) в течение периода длительностью 1 ч. (*внимание: экзотермическая реакция*). Реакционную

смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., а затем охлаждали до 0°C и гасили с помощью 1 н. водного раствора HCl (4 л). ООсадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (2 л) и высушивали под вакуумом с получением 3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензойной кислоты (475 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,65 (bs, 1H), 8,33 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=8,1, 7,8 Гц, 1H), 4,02 (dd, J=8,5, 5,8 Гц, 2H), 3,89 (dd, J=8,5, 5,8 Гц, 2H), 3,68-3,60 (m, 1H). LCMS-ESI (NEG) масса/заряд: 265,0 (M-H)-.



[00162] **Стадия 3. Получение бензил(3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-D-пролината.** К раствору 3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензойной кислоты (220 г, 826 ммоль) в DCM (2,2 л) при 0°C добавляли TBTU (279 г, 868 ммоль) и DIPEA (418 мл, 2396 ммоль). Через 10 мин. при 0°C добавляли (R)-бензилпирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид (200 г, 826 ммоль, TCI) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 л) и экстрагировали с помощью DCM (2×1000 мл). Органический слой промывали последовательно 10% водным раствором $NaHCO_3$ (500 мл) и солевым раствором (500 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал адсорбировали на силикагель (60-120 меш) и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш) с применением 1% MeOH в DCM с получением бензил(3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-D-пролината (210 г) в виде густого коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 5,30-5,18 (m, 2H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,10-3,97 m, 3H), 3,65 (dd, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 3,51 (dt, J=10,2, 6,4 Гц, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,50-2,29 (m, 1H), 2,10-1,88 (m, 4H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 454,0 (M+H)+.

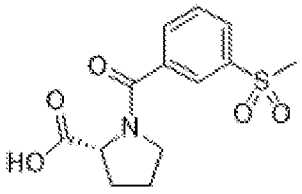


3.0

[00163] **Стадия 4. Получение (3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-D-пролина, промежуточного соединения 3.0.** В 5 л автоклав загружали раствор бензил(3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-D-пролината (140 г, 309 ммоль) в метаноле (1,8 л). Автоклав продували газообразным азотом в течение 5 мин., затем добавляли 10% Pd/C (3,29 г) и смесь перемешивали при давлении водорода (20 фунтов/кв. дюйм) при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал затем

адсорбировали на силикагель (60-120 меш) и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш) с применением 3% MeOH в DCM с получением (3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-D-пролина (70 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,67 (bs, 1H), 8,00-7,76 (m, 4H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,06-3,85 (m, 4H), 3,69-3,52 (m, 3H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,01-1,87 (m, 3H). LCMS-ESI (NEG) масса/заряд: 362,0 (M-H)-.

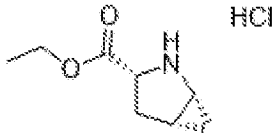
[00164] Промежуточное соединение 4.0. Получение (3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролина



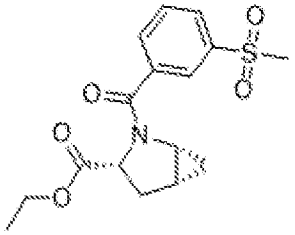
4.0

[00165] **Получение (3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролина, промежуточного соединения 4.0.** Вышеуказанное в заголовке соединение получали согласно процедуре, описанной для синтеза **промежуточного соединения 14.0**, заменяя 3-(N, N-диметилсульфамоил)бензойную кислоту 3-(метилсульфонил)бензойной кислотой (Combi-Blocks, Inc.). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 298,2 (M+H)+.

[00166] Промежуточное соединение 5.0. Получение (1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты

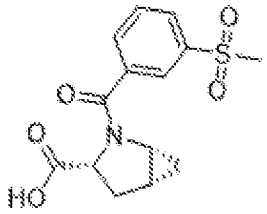


[00167] **Стадия 1. Получение (1R,3R,5R)-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрохлорида.** В 100 мл круглодонную колбу загружали (1R,3R,5R)-2-*трет*-бутил-3-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (1,0 г, 3,92 ммоль, Synthonix, Inc.) и DCM (13,0 мл). К данному раствору добавляли 4,0 M HCl в диоксане (4,90 мл, 19,6 ммоль). Через 2,5 часа при к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с метанолом (x2, 10 мл) с получением (1R,3R,5R)-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрохлорида (0,751 г, 100%) в виде пены. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 156,2 (M+H)+.



[00168] **Стадия 2. Получение (1R,3R,5R)-этил-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.** В 100 мл круглодонную колбу загружали (1R,3R,5R)-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрохлорид (0,75 г, 3,9 ммоль) и DCM (20 мл). К данному перемешиваемому раствору при к. т. добавляли 3-

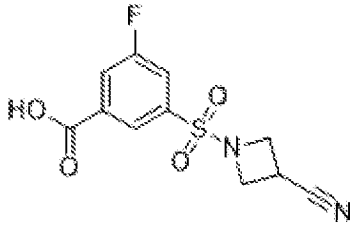
(метилсульфонил)бензойную кислоту (1,2 г, 5,9 ммоль, Combi-Blocks, Inc.), TBTU (1,9 г, 5,9 ммоль) и DIPEA (3,4 мл, 19,6 ммоль). Через 24 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло разбавляли с помощью DCM и очищали посредством MPLC на силикагеле, с элюированием с помощью 0-50% этилацетата в гептане, с получением (1R,3R,5R)-этил-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (1,1 г, 83%). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 338,0 (M+H)+.



5.0

[00169] **Стадия 3. Получение (1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты, промежуточного соединения 5.0.** В 50 мл круглодонную колбу добавляли (1R,3R,5R)-этил-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (1,0 г, 3,0 ммоль), гидроксид лития (0,14 г, 14,8 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем разбавляли водой и подкисляли до pH=2 с помощью 1 н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью смеси DCM/MeOH 3:1 и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (0,81 г) в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 310,0 (M+H)+.

[00170] Промежуточное соединение 6.0. Получение 3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)-5-фторбензойной кислоты

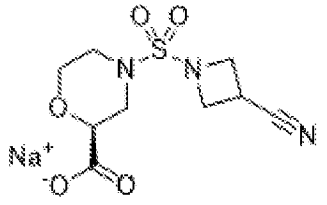


6.0

[00171] **3-((3-Цианоазетидин-1-ил)сульфонил)-5-фторбензойная кислота, промежуточное соединение 6.0.** В 40 мл флакон под давлением загружали 3-(хлорсульфонил)-5-фторбензойную кислоту (500 мг, 2,10 ммоль, Enamine) и 3-цианоазетидина гидрохлорид (497 мг, 4,19 ммоль, Synthonix, Inc.). К данной смеси добавляли DCM (10,5 мл), а затем триэтиламин (1,17 мл, 8,38 ммоль). Через 2 часа при к. т. смесь переносили в делительную воронку и регулировали значение pH до ~10, используя насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Слои разделяли и водный слой осторожно подкисляли с помощью концентрированной HCl (pH=3), после чего из раствора осаждалось белое твердое вещество. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации и лиофилизировали с получением 3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)-5-

фторбензойной кислоты (349 мг) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,64 (tt, J=8,94, 5,86 Гц, 1H) 3,96 (dd, J=8,69, 5,84 Гц, 2H) 4,06 (t, J=8,82 Гц, 2H) 8,03 (dt, J=7,85, 1,98 Гц, 1H) 8,07-8,11 (m, 2H) 13,92 (br s, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 285,2 (M+H)+.

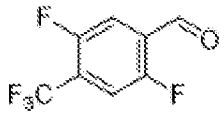
[00172] Промежуточное соединение 7.0. Получение (S)-4-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)морфолин-2-карбоксилата натрия



7.0

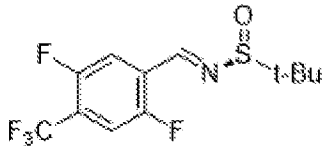
[00173] **(S)-4-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)морфолин-2-карбоксилат натрия, промежуточное соединение 7.0.** В 100 мл круглодонную колбу загружали (S)-морфолин-2-карбоновой кислоты гидрохлорид (1,5 г, 8,95 ммоль, Ark Pharma, Inc.) и 1:1 смесь THF (15 мл) и воды (15 мл). К данному раствору при к. т. добавляли безводный Na_2CO_3 (2,85 г, 27,0 ммоль), а затем 3-цианоазетидин-1-сульфонилхлорид (1,94 г, 10,7 ммоль, Synthonix, Inc). Мутный раствор перемешивали в течение ночи при к. т. и затем переносили в делительную воронку и разбавляли водой и этилацетатом. Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (x3) и затем переносили в колбу Эрленмейера и подкисляли до pH 2, используя 1,0 н. HCl. Водный слой затем экстрагировали с помощью этилацетата (x4, 20 мл) с получением 1,41 г (5,4 ммоль). Вязкое масло затем растворяли в воде и гидроксиде натрия. При к. т. добавляли 1,0 н. NaOH (5,4 мл, 5,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут и затем лиофилизировали в течение ночи с получением (S)-4-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)морфолин-2-карбоксилата натрия (1,49 г) в виде рыхлого белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 4,08 (q, J=7,83 Гц, 2H), 3,92-3,97 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,54 (br d, J=12,07 Гц, 1H), 3,45 (dd, J=9,73, 2,85 Гц, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,21 (br d, J=11,68 Гц, 1H), 2,77-2,84 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 298,2 (M+Na)+.

[00174] Промежуточное соединение 8.0. Получение (R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорида

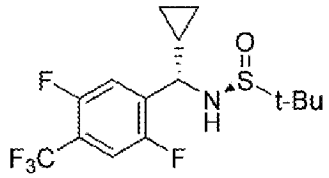


[00175] **Стадия 1. Получение 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензальдегида.** К раствору 1-бром-2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензола (130 г, 498 ммоль, Oakwood, Inc.) в THF (1,3 л) добавляли по каплям изопропилмагния хлорид (2 М раствор в THF, 274 мл, 548 ммоль) в атмосфере азота при -45°C. Реакционную смесь перемешивали при -45°C в течение 30 мин., а затем медленно добавляли DMF (174 мл, 2,24 моль) и перемешивали в течение 20 мин. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 0°C и гасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (500 мл), разбавляли водой (1,5 л) и экстрагировали

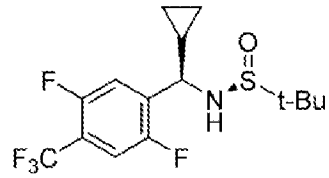
с помощью EtOAc (3×2 л). Органический слой промывали солевым раствором (2,0 л) и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензальдегида (65 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 10,38 (s, 1H), 7,71 (dd, J=9,2, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=9,2, 5,2 Гц, 1H).



[00176] **Стадия 2. Получение (S, E)-N-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** К суспензии сульфата меди(II) (228 г, 1,43 моль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (130 г, 1,07 моль) в 1,2-дихлорэтане (2,2 л) добавляли 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензальдегид (150 г, 0,714 моль) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали 1,2-дихлорэтаном (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток абсорбировали в слое силикагеля (60-120 меш) и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 60-120 меш) при элюировании с помощью EtOAc в гексанах от 4% до 10% с получением (S, E)-N-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (195 г) в виде светло-коричневого вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): *δ* 8,88 (s, 1H), 7,85 (dd, J=9,6, 5,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=9,2, 5,2 Гц, 1H), 1,31 (s, 9H).

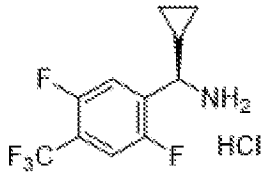


И



[00177] Стадия 3. Получение (S)-N-((S)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида. Раствор (S, E)-N-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (195 г, 622 ммоль) в DCM (3,6 л) охлаждали до -78°C. Затем по каплям добавляли циклопропилмагния бромид (0,5 M в THF, 1,87 л, 934 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительного 1 ч. и обеспечивали ее нагревание до к. т. в течение 2 ч. При к. т. реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (700 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×700 мл). Органический слой промывали водой (500 мл), солевым раствором (500 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток абсорбировали в слое силикагеля (60-120 меш) и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш) с помощью 5-15% EtOAc в гексанах. Пик первого элюируемого соединения (минорный) относили к (S)-N-((S)-

циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (16 г), который собирали в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,78-7,65 (m, 2H), 5,95 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=8,0, 7,4 Гц, 1H), 1,27-1,20 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,65-0,60 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 356,1 (M+H)+. Второй пик элюирования (основной) относили к (R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (95 г) и собирали в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,78-7,70 (m, 2H), 5,73 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=8,0, 6,8 Гц, 1H), 1,32-1,27 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,65-0,61 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 356,2 $(M+H)^+$. Стереохимию определяли, исходя из литературной практики (см. Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984).



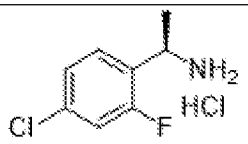
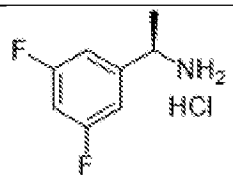
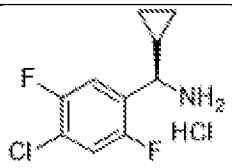
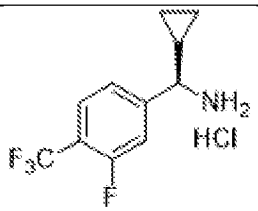
8.0

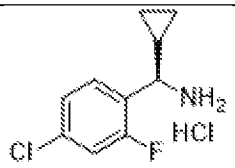
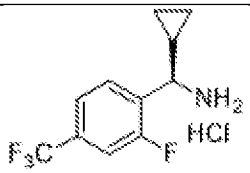
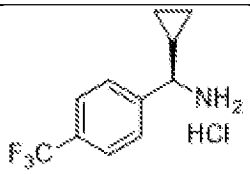
[00178] **Стадия 4. Получение (R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорида, промежуточного соединения 8.0.** К раствору (S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (95 г, 268 ммоль) в метаноле (450 мл) добавляли HCl (4 М раствор в диоксане, 134 мл, 535 ммоль) при 0°C и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с DCM (500 мл). Оставшееся твердое вещество растирали в порошок с диэтиловым эфиром (500 мл), а также фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорида (73 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,10 (s, 3H), 8,19 (dd, J=10,8, 5,6 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 3,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H), 0,78-0,68 (m, 2H), 0,57-0,53 (m, 1H), 0,39-0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 252,1 (M+H)+.

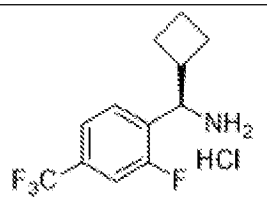
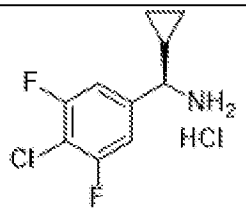
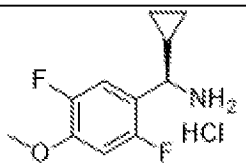
[00179] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **промежуточного соединения 8.0**, начиная со стадии 1 или стадии 2, с применением замен известных исходных материалов. Диастереомерные соотношения варьировали от 4:1 до >95:5 в пользу необходимого изомера. Стереохимию ориентировочно определяли, исходя из литературной практики (см. Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984).

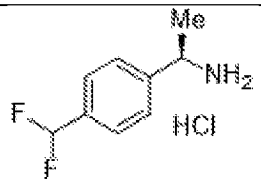
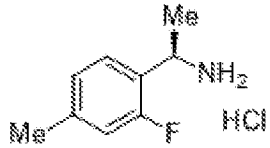
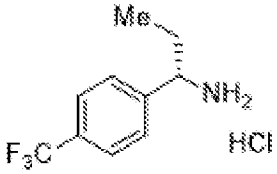
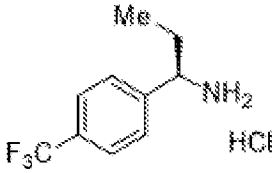
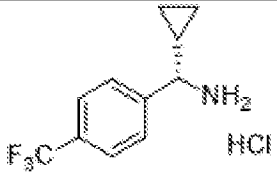
Таблица 2

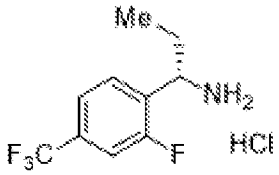
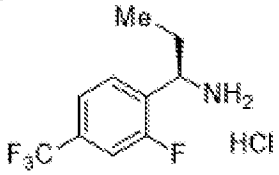
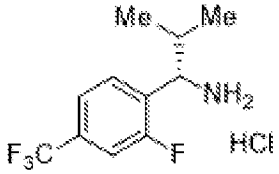
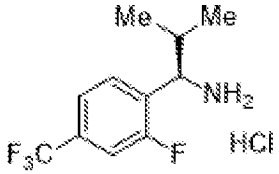
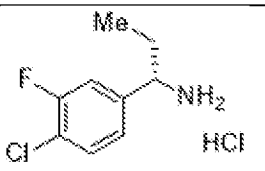
Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, название и данные**

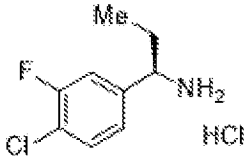
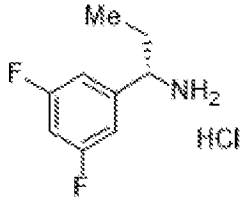
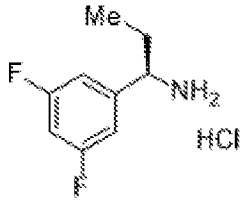
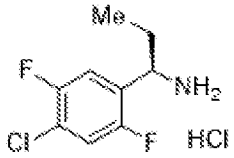
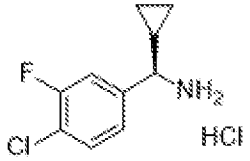
9.0	4-хлор-2-фторбензальдегид (Matrix Scientific) и 3,4 М метилмагния бромид в 2-MeTHF	 (R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)этанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,50 (3 H, br s) 7,66 (1 H, br t, J=8,15 Гц) 7,55 (1 H, dd, J=10,38, 1,95 Гц) 7,43 (1 H, dd, J=8,37, 1,88 Гц) 4,60 (1 H, q, J=6,83 Гц) 1,50 (3 H, d, J=6,88 Гц). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 157,2 (M-NH_2)+.
9.1	3,5-дифторбензальдегид и 3,4 М метилмагния бромид в 2-MeTHF	 (R)-1-(3,5-дифторфенил)этанамина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 141,2 (M-NH_2)+.
9.2	4-хлор-2,5-дифторбензальдегид (Combi-Blocks, Inc.)	 (R)-(4-хлор-2,5 дифторфенил)(циклопропил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,88 (br s, 3H), 7,99 (dd, J=9,85, 6,32 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=9,43, 6,22 Гц, 1H), 3,79 (br d, J=8,50 Гц, 1H), 1,35-1,44 (m, 1H), 0,64-0,72 (m, 2H), 0,48-0,57 (m, 1H), 0,28-0,35 (m, 1H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 201,2 (M-NH_2)+.
9.3	3-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (Combi-Blocks, Inc.)	 (R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 9,09-9,34 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,55 (br d, J=10,64 Гц, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 1H), 1,40-1,50 (m,

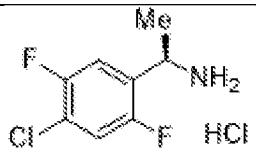
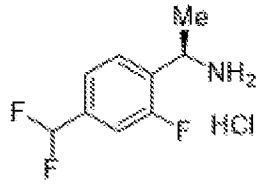
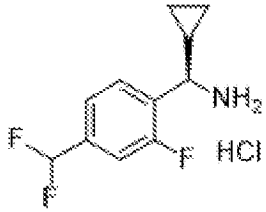
		1H), 0,71-0,82 (m, 3H), 0,46 (br dd, J=8,63, 3,70 Гц, 1 H. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 217,2 (M-NH_2)+.
9.4	4-хлор-2-фторбензальдегид (Matrix Scientific)	 (R)-(4-хлор-2-фторфенил)(циклопропил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 9,16 (br d, J=1,56 Гц, 3H) 7,74 (t, J=8,17 Гц, 1H) 7,23-7,28 (m, 2H) 3,94-4,03 (m, 1H) 1,50-1,59 (m, 1H) 0,77-0,87 (m, 2H) 0,68-0,76 (m, 1H) 0,47-0,56 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 183,2 (M-NH_2)+.
9.5	2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (Combi-Blocks, Inc.)	 (R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 9,03-9,31 (m, 3H), 7,86 (t, J=7,46 Гц, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 3,95 (br dd, J=9,54, 5,25 Гц, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 0,68-0,76 (m, 2H), 0,60-0,68 (m, 1H), 0,46 (dq, J=9,93, 5,17 Гц, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 217,2 (M-NH_2)+.
9.6	4-(трифторметил)бензальдегид	 (R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 199,0 (M-NH_2)+.

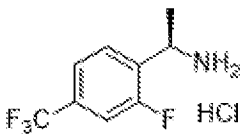
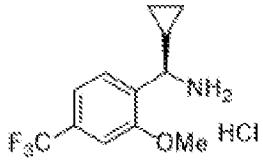
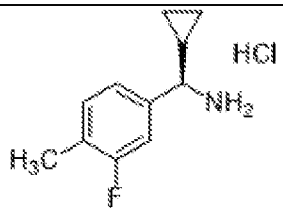
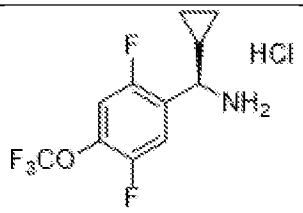
9.7	2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (Combi-Blocks, Inc.) и 4-циклобутилмагния хлорид, 0,5 М в THF (Oakwood Products, Inc.).	 (R)-циклобутил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,92 (br s, 3H) 7,70 (t, J=7,46 Гц, 1H) 7,43 (d, J=8,30 Гц, 1H) 7,39 (d, J=9,73 Гц, 1H) 4,55 (br d, J=5,06 Гц, 1H) 2,88-3,00 (m, 1H) 1,99-2,16 (m, 2H) 1,79-1,94 (m, 3H) 1,66-1,78 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 248,2 (M+H)+.
9.8	4-хлор-3,5-дифторбензальдегид (Aurum Pharmatech, LLC.)	 (R)-(4-хлор-3,5-дифторфенил)(циклопропил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,60 (br s, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,64 (br d, J=9,99 Гц, 1H), 1,25-1,34 (m, 1H), 0,66-0,74 (m, 1H), 0,59 (dq, J=9,63, 5,05 Гц, 1H), 0,49-0,56 (m, 1H), 0,44 (dq, J=9,83, 4,94 Гц, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 201,2 (M-NH_2)+.
9.9	2,5-дифтор-4-метоксибензальдегид (Combi-Blocks, Inc.).	 (R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-метоксифенил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,29-8,73 (m, 3H), 7,55-7,72 (m, 1H), 7,22 (br dd, J=11,48, 7,33 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (br d, J=9,34 Гц, 1H), 1,31-1,39 (m, 1H), 0,68 (br s, 1H), 0,60 (br d, J=4,41 Гц, 1H), 0,52 (br d, J=4,41 Гц, 1H), 0,28 (br dd, J=9,67, 5,00 Гц, 1H).

		LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 197,2 (M-NH_2)+.
9.10	4-(дифторметил)бензальдегид (Enamine, Ltd.) и 3,4 M метилмагния бромид в 2-MeTHF	 (R)-1-(4-(дифторметил)фенил)этан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 172,2 (M+H)+.
9.11	2-фтор-4-метилбензальдегид (AstaTech) и 3,4 M метилмагния бромид в 2-MeTHF	 (R)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этан-1-амина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,63-8,99 (m, 3H), 7,44-7,58 (m, 1H), 6,87-7,02 (m, 2H), 4,66-4,83 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,67-1,74 (m, 3H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 137,2 (M-NH_2)+.
9.12	4-(трифторметил)бензальдегид и 3,0 M этилмагния бромид в диэтиловом эфире	 (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 204,2 (M+H)+.
9.13	4-(трифторметил)бензальдегид и 3,0 M этилмагния бромид в диэтиловом эфире	 (R)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 204,2 (M+H)+.
9.14	4-(трифторметил)бензальдегид	

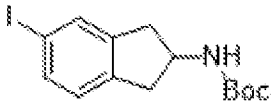
		(S)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 199,2 (M-NH_2)+.
9.15	2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (Sigma-Aldrich) и 3,0 M этилмагния бромид в диэтиловом эфире	 (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 222,2 (M+H)+.
9.16	2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид и 3,0 M этилмагния бромид в диэтиловом эфире	 (R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 222,2 (M+H)+.
9.17	2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид и 1,0 M изопропилмагния бромид в THF	 (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 236,2 (M+H)+.
9.18	2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид и 1,0 M изопропилмагния бромид в THF	 (R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 236,2 (M+H)+.
9.19	4-хлор-3-фторбензальдегид (Combi-Blocks Inc.) и 3,0 M этилмагния бромид в	 (S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд:

	диэтиловом эфире	171,0 (M-NH_2)+.
9.20	4-хлор-3-фторбензальдегид (Combi-Blocks Inc.) и 3,0 М этилмагния бромид в диэтиловом эфире	 (R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 171,2 (M-NH_2)+.
9.21	3,5-дифторбензальдегид и 3,0 М этилмагния бромид в диэтиловом эфире	 (S)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 172,2 (M+H)+.
9.22	3,5-дифторбензальдегид и 3,0 М этилмагния бромид в диэтиловом эфире	 (R)-1-(3,5-дифторфенил)пропан-1-амина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 172,2 (M+H)+.
9.23	4-хлор-2,5-дифторбензальдегид (Combi-Blocks) и 3,0 М этилмагния бромид в диэтиловом эфире	 (R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)пропан-1-амина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,51-8,81 (m, 3H), 7,76-7,89 (m, 2H), 4,29-4,45 (m, 1H), 1,94-2,06 (m, 1H), 1,74-1,92 (m, 1H), 0,66-0,83 (m, 3H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 206,2 (M+H)+.
9.24	4-хлор-3-фторбензальдегид (Combi-Blocks)	

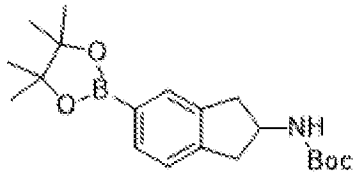
		(R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,81-9,15 (m, 3H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,27 (br s, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,52-3,56 (m, 1H), 0,30-0,83 (m, 4H).
9.25	4-хлор-2,5-дифторбензальдегид (Combi-Blocks) и 3,4 M метилмагния бромид с 2-MeTHF	 (R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)этан-1-амина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,77 (br s, 3H), 7,82-7,93 (m, 1H), 7,72-7,82 (m, 1H), 4,53-4,66 (m, 1H), 1,44-1,59 (m, 3H).
9.26	1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензол и 3,4 M метилмагния бромид с 2-MeTHF	 (R)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этан-1-амина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,27-8,96 (m, 3H), 7,75-7,84 (m, 1H), 7,00-7,10 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 6,18-6,49 (m, 1H), 4,66 (q, J=6,83 Гц, 1H), 1,48-1,66 (m, 3H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 173,2 (M-NH_2)+.
9.27	1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензол	 (R)-циклопропил(4-(дифторметил)-2-фторфенил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,58-8,94 (m, 3H), 7,86-8,00 (m, 1H), 7,48-7,64 (m, 2H), 6,92-7,29 (m, 1H), 3,79-3,96 (m, 1H), 3,27-3,51 (m, 1H), 1,31-1,48 (m, 1H), 0,60-0,79 (m, 2H), 0,45-0,58 (m, 1H), 0,26-0,40 (m, 1H).

9.28	2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид с 3,4 М метилмагния бромидом в 2-MeTHF	 (R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этанамина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 208,2 (M+H)+.
9.29	2-метокси-4-(трифторметил)бензальдегид (Alfa Aesar)	 (R)-циклопропил(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 229,0 (M-NH_2)+.
9.30	3-фтор-4-метилбензальдегид	 (R)-циклопропил(3-фтор-4-метилфенил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46 (s, 3H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,24 (dd, J=1,8, 7,7 Гц, 1H), 3,57 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,25 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,21-1,31 (m, 1H), 0,64-0,73 (m, 1H), 0,47-0,60 (m, 2H), 0,38 (ddd, J=4,6, 9,0, 10,4 Гц, 1H).
9.31	1-бром-2,5-дифтор-4-(трифторметокси)бензол	 (R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметокси)фенил)метанамина гидрохлорид. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,73 (br s, 3 H) 8,03 (dd, J=10,90, 6,49 Гц, 1 H) 7,83 (dd, J=9,21, 6,62 Гц, 1 H) 3,83 (br d, J=9,86 Гц, 1 H) 1,35-1,44 (m, 1 H) 0,64-0,74 (m, 2 H) 0,51-0,58 (m, 1 H) 0,34 (dq, J=9,70, 4,98 Гц, 1 H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 267,0 (M+H)+.

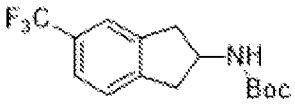
[00180] Промежуточное соединение 10.0. Получение 5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-амина



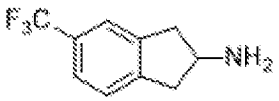
[00181] **Стадия 1. Получение (5-йод-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамата.** В 250 мл круглодонную колбу загружали 5-йод-2,3-дигидро-1H-инден-2-амин (5,20 г, 20,0 ммоль, Combi-Blocks, Inc.), Boc_2O (4,4 г, 20,0 ммоль) и 20 мл DCM. При к. т. добавляли 1-метилимидазол (2,1 г, 26,1 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гептан) с получением *трет*-бутил(5-йод-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамата (8,04 г). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 382,0 (M+Na)+.



[00182] **Стадия 2. Получение (5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамата.** Раствор бис(пинаколато)дибора (5,05 г, 19,91 ммоль, Sigma-Aldrich), *трет*-бутил(5-йод-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамата (6,50 г, 18,10 ммоль), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,739 г, 0,905 ммоль) и ацетата калия (7,10 г, 72,4 ммоль) в 30 мл DMF нагревали до 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь частично концентрировали и затем очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гептан) с получением *трет*-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамата (6,02 г). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 382,0 (M+Na)+.



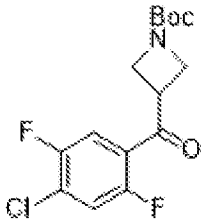
[00183] **Стадия 3. Получение трет-бутил(5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамата.** Раствор *трет*-бутил(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамата (6,02 г, 16,76 ммоль) в 100 мл MeCN и 20 мл DMF нагревали до 80°C в кристаллизационной чаше. Добавляли (1,10-фенантролин)(трифторметил)медь(I) (7,86 г, 25,1 ммоль) порциями по 1 г в течение одного часа. Реакционную смесь затем разбавляли насыщенным водным раствором сегнетовой соли и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали. Очистка неочищенного остатка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гептан) обеспечивала получение *трет*-бутил(5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамата (2,46 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ ppm 7,14-7,55 (m, 3H), 5,47-5,66 (m, 1H), 4,31-4,42 (m, 1H), 3,16-3,31 (m, 2H), 2,74-2,92 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 9H).



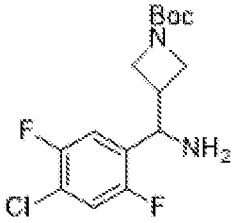
10.0

[00184] **Стадия 4. Получение 5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-амина, промежуточного соединения 10.0.** Раствор *трет*-бутил(5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамата (2,1 г, 7,0 ммоль) в 10 мл DCM обрабатывали с помощью TFA (5,40 мл, 70,0 ммоль) и обеспечивали его перемешивание при к. т. в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Puriflash C18, 10-100% (0,1% NH_4OH в MeOH)/(0,1% NH_4OH в воде)], что обеспечивало получение 5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-амина (0,49 г). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 202,2 (M+H)+.

[00185] Промежуточное соединение 11.0. Получение *трет*-бутил-3-(амино(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)азетидин-1-карбоксилата



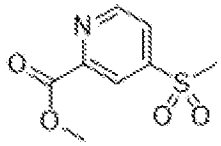
[00186] **Стадия 1. Получение *трет*-бутил-3-(4-хлор-2,5-дифторбензоил)азетидин-1-карбоксилата.** Цинк (0,60 г, 9,18 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу и суспендировали в THF (20 мл). Затем добавляли 1,2-дибромэтан (0,073 мл, 0,848 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 5 мин. и затем охлаждали до к. т. Добавляли хлортриметилсилан (0,090 мл, 0,706 ммоль), реакционную смесь перемешивали дополнительные 30 мин. при к. т. и затем по каплям добавляли 1-boc-3-йодазетидин (1,23 г, 7,06 ммоль). Через 45 мин. реакционную смесь охлаждали до -10°C и вводили хлорид лития (0,90 г, 21,19 ммоль, Sigma-Aldrich) и цианид меди(I) (0,325 г, 10,60 ммоль). Полученное перемешивали в течение 15 мин. с последующим добавлением 4-хлор-2,5-дифторбензоилхлорида (1,20 г, 8,83 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до к. т. и перемешивали 1,5 часа. Реакцию гасили нас. раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали посредством колоночной хроматографии (10-20% EtOAc в гептане) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (1,6 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,76 (br d, J=2,72 Гц, 1H), 7,26 (d, J=5,71 Гц, 1H), 4,15-4,25 (m, 4H), 3,90-4,06 (m, 1H), 1,39-1,46 (m, 9H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 354,2 (M+Na)+.



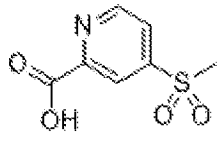
11.0

[00187] **Стадия 2. Получение трет-бутил-3-(амино(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)азетидин-1-карбоксилата, пример 11.0.** Растворяли *трет*-бутил-3-(4-хлор-2,5-дифторбензоил)азетидин-1-карбоксилат (1,6 г, 4,8 ммоль) в MeOH при к. т. Порциями добавляли ацетат аммония (3,47 г, 48,2 ммоль), а затем цианоборогидрид натрия (0,91 г, 14,5 ммоль). Затем смесь нагревали до температуры возврата флегмы в течение 1 ч. и затем охлаждали до к. т., концентрировали и затем растворяли в насыщенном водном растворе $NaHCO_3$ и EtOAc. Органические слои высушивали с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до бесцветного масла. Очистка посредством колоночной хроматографии (10-100% EtOAc/гептаны) обеспечивала получение требуемого продукта (0,88 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,26-7,30 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 5,06-5,14 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 3H), 3,70-3,80 (m, 1H), 2,79-2,93 (m, 1H), 1,38-1,46 (m, 9H).

[00188] Промежуточное соединение 12.0. Получение 4-(метилсульфонил)пиколиновой кислоты



[00189] **Стадия 1. Получение метил-4-(метилсульфонил)пиколината.** К раствору метил-4-хлорпиколината (5,0 г, 29,1 ммоль, Combi-Blocks, Inc.) в NMP (45 мл) добавляли метансульфинат натрия (3,72 г, 36,4 ммоль, Oakwood Chemical, Inc.), хинолин (0,345 г, 2,91 ммоль) и хлорид меди(II) (0,392 г, 2,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 5 ч., затем обеспечивали ее охлаждение до к. т. и гасили водой (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл), промывали с помощью воды (2×100 мл) и солевого раствора (100 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с применением силикагеля (60-120 меш), с элюированием с помощью 55-70% EtOAc/гексанов, с получением метил-4-(метилсульфонил)пиколината (2,5 г) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 9,07 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,02 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,15 (s, 3H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 216,1 (M+H)+.

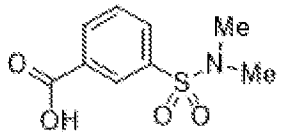


12.0

[00190] **Стадия 2. Проведение синтеза 4-(метилсульфонил)пиколиновой кислоты, промежуточного соединения 12.0.** К раствору метил-4-(метилсульфонил)пиколината (1,0 г, 4,65 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли раствор 1,5 M NaOH в воде (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся водный раствор охлаждали до 10°C и подкисляли до pH 2, используя 3 н. HCl. Осажденное твердое вещество собирали

путем фильтрации, промывали водой (2×20 мл) и высушивали под вакуумом с получением 4-(метилсульфонил)пиколиновой кислоты (0,65 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,77 (s, 1H), 9,06 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,41 (s, 3H). LCMS-ESI (NEG). масса/заряд: 200,1 (M-H)+.

[00191] Промежуточное соединение 13.0. Получение 3-(N, N-диметилсульфамоил)бензойной кислоты

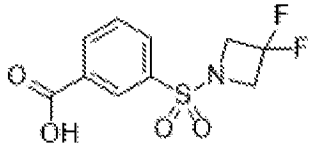


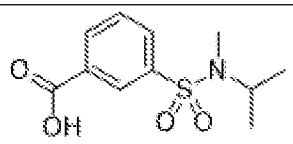
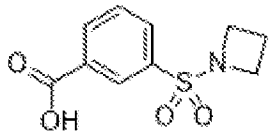
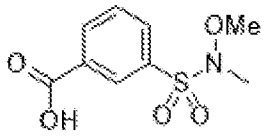
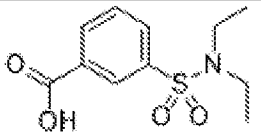
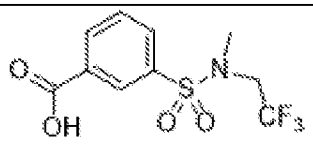
13.0

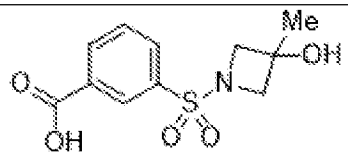
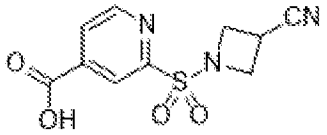
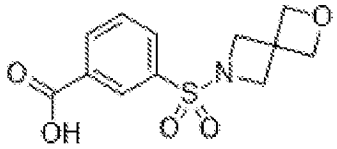
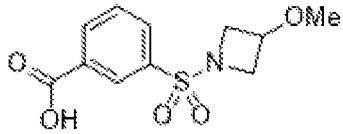
[00192] **Получение 3-(N, N-диметилсульфамоил)бензойной кислоты, промежуточного соединения 13.0.** В круглодонную колбу добавляли диметиламин (2,0 М в THF, 9,1 мл, 18,2 ммоль) и DCM (40 мл). Раствор охлаждали до 0°C и порциями добавляли DIPEA (7,88 мл, 45,3 ммоль), а затем 3-(хлорсульфонил)бензойную кислоту (4,0 г, 18,1 ммоль), поддерживая температуру < 5°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч., затем добавляли 1 н. NaOH (50 мл) и разделяли фазы. Органические слои промывали 1 н. NaOH (2×50 мл) и водные экстракты собирали и подкисляли с помощью конц. раствора HCl до pH 2. Полученный осадок собирали путем фильтрации и высушивали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (2,93 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 13,55 (br s, 1H), 8,23-8,29 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 7,95-8,06 (m, 1H), 7,74-7,85 (m, 1H), 2,63 (s, 6H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 230,2 (M+H)+.

[00193] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **промежуточного соединения 13.0**, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

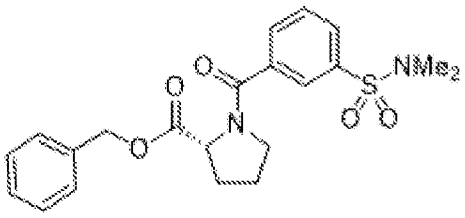
Таблица 3

Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, название и данные**
13.1	3,3-дифторазетидина гидрохлорид (Synthonix, Inc.)	 3-((3,3-дифторазетидин-1-ил)сульфонил)бензойная кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 278,0 (M+H)+.

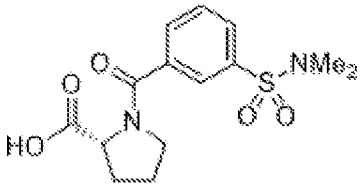
13.2	N-изопропилметиламин (Acros Organics)	 3-(N-изопропил-N-метилсульфамоил)бензойная кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 258,2 (M+H)+.
13.3	Азетидин (Matrix Scientific)	 3-(азетидин-1-илсульфонил)бензойная кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 242,0 (M+H)+.
13.4	N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (ACROS Organics)	 3-(N-метокси-N-метилсульфамоил)бензойная кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 246,0 (M+H)+.
13.5	Диэтиламин	 3-(N, N-диэтилсульфамоил)бензойная кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 258,2 (M+H)+.
13.6	(2,2,2-трифторэтил)метиламин (Oakwood Products)	 3-(N-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил)бензойная кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 298,0 (M+H)+.

13.7	3-гидрокси-3-метилазетидина гидрохлорид (Matrix Scientific)	 3-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)бензойная кислота. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,58 (br s, 1H), 8,30 (td, J=1,31, 7,85 Гц, 1H), 8,24 (t, J=1,55 Гц, 1H), 8,00-8,10 (m, 1H), 7,84 (t, J=7,77 Гц, 1H), 5,61 (br s, 1H), 3,60 (d, J=8,50 Гц, 2H), 3,46 (d, J=8,19 Гц, 2H), 1,21 (s, 3H).
13.8	2-(хлорсульфонил)изоникотиновой кислоты гидрохлорид (Astatech) 3-цианоазетидина гидрохлорид (Advanced Chem Blocks)	 2-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)изоникотиновая кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 268,0 (M+H)+.
13.9	2-оксо-6-азаспиро[3.3]-гептан (JW Pharma Lab)	 3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-илсульфонил)бензойная кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 284,2 (M+H)+.
13.10	3-метоксиазетидина гидрохлорид (JW Pharma Lab)	 3-((3-метоксиазетидин-1-ил)сульфонил)бензойная кислота. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 272,2 (M+H)+.

[00194] Промежуточное соединение 14.0. Получение 3-(N, N-диметилсульфамоил)бензойной кислоты



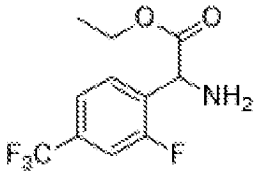
[00195] **Стадия 1. Получение бензил(3-(N, N-диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролината.** В 250 мл круглодонную колбу добавляли 3-(N, N-диметилсульфамоил)бензойную кислоту (1,8 г, 7,9 ммоль), TBTU (2,5 г, 7,9 ммоль), (R)-бензилпирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид (1,9 г, 7,9 ммоль) и дихлорметан (40 мл). После охлаждения до 0°C добавляли DIPEA (4,1 мл, 23,6 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 23°C и перемешивали в течение дополнительных 5 ч., затем добавляли 1 н. HCl (20 мл). Органические слои разделяли и концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с применением хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc/гептаны) с получением требуемого продукта в виде вязкого масла. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 417,2 (M+H)+.



14.0

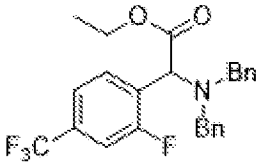
[00196] **Стадия 2. Получение (3-(N, N-диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролина, промежуточного соединения 14.0.** В сосуд под давлением добавляли (3-(N, N-диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинат (3,27 г, 7,85 ммоль) и метанол (40 мл). Раствор барботировали и заполняли азотом. Осторожно добавляли 10% Pd/C (0,084 г, 0,785 ммоль), сосуд заполняли водородом (40 фунтов/кв. дюйм) и перемешивали содержимое в течение 12 ч. при к. т. Раствор фильтровали через целит и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очистка с применением колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH:DCM) обеспечивала получение требуемого продукта в виде вязкого масла (2,27 г). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 327,0 (M+H)+.

[00197] Промежуточное соединение 15.0. Получение (rac)-1-(амино(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)циклопропан-1-ола гидрохлорида

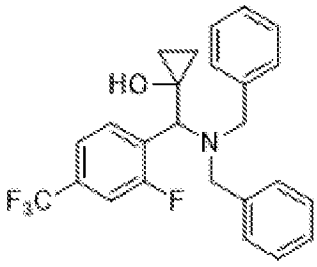


[00198] **Стадия 1. Получение этил(rac)-2-амино-2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)ацетата.** В 250 мл круглодонную колбу загружали 2-амино-2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)уксусную кислоту (22,1 г, 93 ммоль) и этанол (200 мл). К данному раствору добавляли тионилхлорид (20,4 мл, 280 ммоль). Колбу снабжали обратным конденсатором и нагревали ее содержимое до температуры возврата флегмы. Через 3 часа смесь охлаждали и летучие вещества концентрировали при пониженном

давлении. Масло подвергали азеотропной перегонке с этанолом (50 мл x 3). Неочищенный материал разбавляли этилацетатом (~150 мл) и 6 н. HCl (200 мл) и перемешивали в течение 30 минут, затем переносили в делительную воронку. Органические слои экстрагировали с помощью воды (150 мл x 5). pH воды регулировали до ~8 с помощью 6 н. гидроксида натрия и затем экстрагировали с помощью хлороформа (50 мл x 5) с получением (rac)-2-амино-2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)ацетата (7,28 г, 27,5 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,74 (br t, J=7,46 Гц, 1H) 7,54-7,69 (m, 2H) 4,80 (s, 1H) 4,05-4,15 (m, 2H) 2,40 (br s, 2H) 1,12 (t, J=7,01 Гц, 3H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 266,2 (M+H)+.

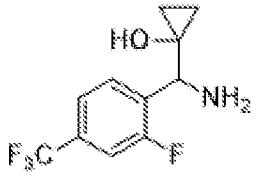


[00199] **Стадия 2. Получение этил(rac)-2-(дибензиламино)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)ацетата.** В 100 мл круглодонную колбу загружали (rac)-2-амино-2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)ацетат (7,3 г, 27,5 ммоль) и суспендировали в ацетонитриле (70 мл). К данной суспензии добавляли DIPEA (19,2 мл, 110 ммоль), а затем (бромметил)бензол (13,1 мл, 110 ммоль). Колбу снабжали конденсатором и нагревали до температуры возврата флегмы. Через 21 час содержимое колбы концентрировали при пониженном давлении и полученные твердые вещества растворяли с помощью DCM и очищали путем хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-10% этилацетата/гептана с получением требуемого продукта (10,98 г) в виде бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,56-7,82 (m, 3H) 7,19-7,43 (m, 10H) 3,26-4,26 (m, 7H) 1,11-1,30 (m, 3H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 446,0 (M+H)+.



[00200] **Стадия 3. Получение (rac)-1-((дибензиламино)(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)циклопропан-1-ола.** В 250 мл круглодонную колбу загружали этил(rac)-2-(дибензиламино)-2-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)ацетат (11 г, 24,7 ммоль) и содержимое разбавляли с помощью THF (82 мл). При к. т. добавляли изопропоксид титана(IV) (3,7 мл, 12,3 ммоль). Затем в течение 1,75 часа по каплям добавляли 3,0 М этилмагния бромид в диэтиловом эфире (30,0 мл, 90 ммоль) с помощью шприцевого насоса. Сразу после завершения добавления реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl. После перемешивания при к. т. в течение дополнительных 30 минут смесь фильтровали через слой целита, переносили в делительную воронку и разбавляли этилацетатом (250 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали

этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты высушивали с помощью сульфата магния, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле, с элюированием с помощью 0-10% этилацетата/гептана, с получением требуемого продукта (6,96 г) в виде вязкого бледно-желтого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 (br t, J=7,46 Гц, 1H) 7,58-7,66 (m, 2H) 7,25-7,35 (m, 8H) 7,17-7,24 (m, 2H) 5,46 (s, 1H) 3,93 (br d, J=14,14 Гц, 2H) 3,67 (br d, J=14,14 Гц, 2H) 3,57 (s, 1H) 0,84-0,93 (m, 1H) 0,52-0,60 (m, 1H) 0,40-0,51 (m, 1H) 0,22-0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 430,0 (M+H)+.

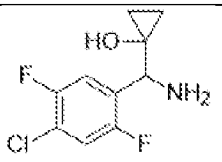


15.0

[00201] **Стадия 4. Получение (rac)-1-(амино(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)циклопропан-1-ола, промежуточного соединения 15.0.** В 125 мл колбу под давлением загружали 10% Pd/C (0,077 г, 0,871 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли этанол (50 мл), а затем (rac)-1-((дибензиламино)(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)циклопропан-1-ол (3,74 г, 8,71 ммоль). Колбу герметично закрывали, заполняли водородом при 25-35 фунтов/кв. дюйм. Через 1 час добавляли целит и взвесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом (25 мл x 5) с получением 1,99 г требуемого продукта в виде темно-зеленого твердого вещества. Твердые вещества затем растворяли в 5 мл этилацетата и 4,0 M HCl в диоксане (10 мл), перемешивали в течение 15 минут при к. т. Смесь концентрировали и растирали в порошок с этилацетатом с получением (rac)-1-(амино(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)циклопропан-1-ола (1 г) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,68 (br s, 3H) 7,91 (t, J=7,59 Гц, 1H) 7,72-7,85 (m, 2H) 6,01 (s, 1H) 4,27 (s, 1H) 0,79-0,95 (m, 2H) 0,62-0,76 (m, 2H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 250,2 (M+H)+.

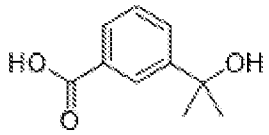
[00202] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **промежуточного соединения 15.0**, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

Таблица 4

Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, название и данные**
15,1	метил-2-амино-2-(4-хлор-2,5-дифторфенил)ацетат (AP Bioscience)	 1-(амино(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)циклопропанол LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд:

		234,1 $(M+H)^+$.

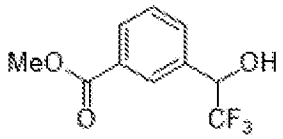
[00203] Промежуточное соединение 16.0. Получение 3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензойной кислоты



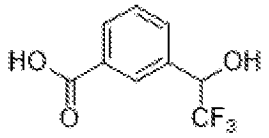
16.0

[00204] Стадия 1. Получение 3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензойной кислоты, промежуточного соединения 16.0. 3-Ацетилбензойную кислоту (5 г, 30,5 ммоль) суспендировали в THF (150 мл) и охлаждали до -78°C. По каплям добавляли 3,4 M раствор метилмагния бромида в 2-MeTHF (22,4 мл, 76 ммоль) в течение 15 мин. и затем перемешивали при -78°C в течение дополнительных 3 ч. Реакцию затем гасили с помощью 1 M HCl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Органические слои высушивали с применением Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,71-13,04 (m, 1H), 8,03-8,13 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 1H), 5,08-5,19 (m, 1H), 1,37-1,48 (m, 6H).

[00205] Промежуточное соединение 17.1. Получение 3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензойной кислоты



[00206] Стадия 1. Получение метил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоата. В 100 мл круглодонную колбу загружали метил-3-формилбензоат (3,28 г, 20,0 ммоль), (трифторметил)триметилсилан (2,0 M в THF, 15,0 мл, 30,0 ммоль) в THF (40,0 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли TBAF (1,0 M раствор в THF, 0,50 мл, 0,50 ммоль). Обеспечивали нагревание смеси до к. т. и после перемешивания в течение 1 часа при данной температуре добавляли еще 4,0 мл 1 M TBAF в THF. Смесь затем концентрировали, разбавляли этилацетатом, затем промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой, солевым раствором. Органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением коричневой смолы. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-30% этилацетата/гептана) с получением метил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоата (3,69 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,12 (s, 1H), 7,98 (dd, J=7,78, 1,30 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=7,79 Гц, 1H), 7,58 (t, J=7,79 Гц, 1H), 7,00 (d, J=5,45 Гц, 1H), 5,30-5,36 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 235,2 (M+H)+.



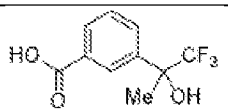
17.1

[00207] Стадия 2. Получение 3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензойной кислоты,

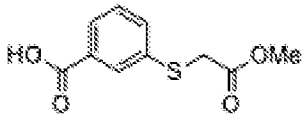
промежуточного соединения 17.1. В 25 мл круглодонную колбу загружали метил-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоат (500 мг, 2,14 ммоль), 2 М раствор гидроксида лития в воде (1,60 мл, 3,20 ммоль) в THF (8,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением белого твердого вещества и применяли без дополнительной очистки. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 221,2 (M+H)+.

[00208] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для промежуточного соединения 17.1, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

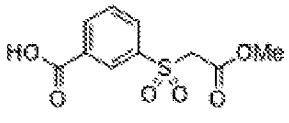
Таблица 5

Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, название и данные**
17,0	метил-3-ацетилбензоат (Accela)	 3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)бензойная кислота LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 235,2 (M+H)+.

[00209] Промежуточное соединение 18.0. Получение 3-((2-метокси-2-оксоэтил)сульфонил)бензойной кислоты



[00210] **Стадия 1. Получение 3-((2-метокси-2-оксоэтил)тио)бензойной кислоты.** В 50 мл круглодонную колбу загружали безводный карбонат калия (610 мг, 4,41 ммоль), 3-меркаптобензойную кислоту (340 мг, 2,205 ммоль, TCI America), сложный метиловый эфир хлоруксусной кислоты (193 мкл, 2,21 ммоль) и ацетонитрил (4,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем разбавляли водой (10 мл). Значение pH регулировали до 1 с помощью 6 н. HCl и затем экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, пропускали через фильтр для разделения фаз и концентрировали с получением белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 249,0(M+Na)+.

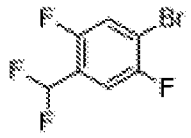


18.0

[00211] **Стадия 2. Получение 3-((2-метокси-2-оксоэтил)сульфонил)бензойной кислоты, промежуточного соединения 18.0.** В 50 мл круглодонную колбу загружали 3-

((2-метокси-2-оксоэтил)тио)бензойную кислоту (450 мг, 2,0 ммоль), MCPBA (936 мг, 4,2 ммоль) в DCM (8,0 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при 23°C в течение 2 часов, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-5% 10:1 AcOH:MeOH в DCM) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 13,42-13,74 (m, 1H), 8,37-8,46 (m, 1H), 8,26-8,35 (m, 1H), 8,11-8,22 (m, 1H), 7,71-7,87 (m, 1H), 4,71-4,84 (m, 2H), 3,51-3,65 (m, 3H).

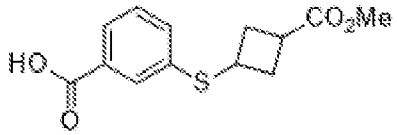
[00212] Промежуточное соединение 19.0. 4-Бром-2,5-дифторбензальдегид



19.0

[00213] **Стадия 1. Получение 4-бром-2,5-дифторбензальдегида, промежуточного соединения 19.0.** В 250 мл круглодонную колбу загружали 4-бром-2,5-дифторбензальдегид (5,0 г, 22,6 ммоль), триэтиламина тригидрофторид (7,44 мл, 45,2 ммоль) и DCM (45,2 мл). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением (диэтиламино)дифторсульфония тетрафторбората (Xtalfluor-E®, 10,4 г, 45,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C и затем обеспечивали ее нагревание до к. т. и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Раствор затем охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям 1 н. NaOH до достижения pH 7. Смесь разбавляли с помощью DCM, слои разделяли, органические слои пропускали через колонку для разделения фаз и затем концентрировали с получением коричневого масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) d ppm 7,32-7,45 (m, 2H), 6,68-6,98 (m, 1H).

[00214] Промежуточное соединение 20.0. 3-((3-(Метоксикарбонил)циклобутил)тио)бензойная кислота

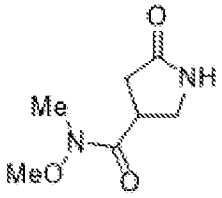


20.0

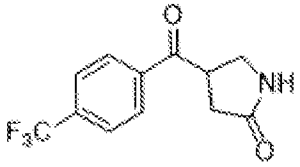
[00215] **Стадия 1. Получение 3-((3-(метоксикарбонил)циклобутил)тио)бензойной кислоты, промежуточного соединения 20.0.** Смесь 3-меркаптобензойной кислоты (2,1 г, 13,5 ммоль), метил-3-хлорциклобутанкарбоксилата (4,0 г, 26,9 ммоль; приобретен в виде диастереомерной смеси 9:1 (с преобладанием транс-изомера) у Synthonix, Inc.) и карбоната калия (7,43 г, 53,8 ммоль) в DMF перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством MPLC с применением силикагеля и с элюированием с помощью 0–40% EtOAc/EtOH (3:1) в гептане с получением 3-((3-(метоксикарбонил)циклобутил)тио)бензойной кислоты (2,02 г) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,91-13,22 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 2H), 3,96 (tt, J=7,77, 8,97 Гц, 1H), 3,56-3,61 (m, 3H), 3,11-3,23 (m, 1H),

2,67-2,73 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 289,0 (M+Na)+.

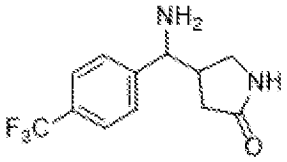
[00216] Промежуточное соединение 21.0. 4-(4-(Трифторметил)бензоил)пирролидин-2-он



[00217] **Стадия 1. Получение N-метокси-N-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксамида.** Раствор 5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 7,8 ммоль), DIPEA (2,71 мл, 15,49 ммоль) и N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (0,755 г, 7,75 ммоль) в DCM (20 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли гидрохлорид EDC (1,6 г, 8,5 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивание в течение дополнительных 3 ч. Смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и водный слой экстрагировали с помощью DCM (25 мл, 5x). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством MPLC с использованием силикагеля, применяя градиентное элюирование 10−100% EtOAc/EtOH (3:1) в гептане, с получением N-метокси-N-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксамида (0,88 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,08-6,25 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 4H), 3,56-3,63 (m, 2H), 2,64-2,79 (m, 1H), 2,52 (dd, J=9,48, 16,95 Гц, 1H).



[00218] **Стадия 2. Получение 4-(4-(трифторметил)бензоил)пирролидин-2-она.** N-Метокси-N-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (0,27 г, 1,57 ммоль) и 1-бром-4-(трифторметил)бензол (0,98 г, 4,39 ммоль) растворяли в THF (6,3 мл) и охлаждали до -78°C. Раствор n-BuLi (1,6 M в гексанах, 1,69 мл, 4,23 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 20 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, гасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl и разбавляли с помощью EtOAc. Органические слои разделяли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в гептане и фильтровали с получением 4-(4-(трифторметил)бензоил)пирролидин-2-она (0,20 г) в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 258,0 (M+H)+.



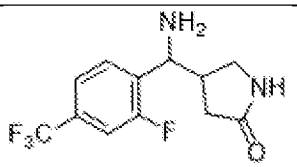
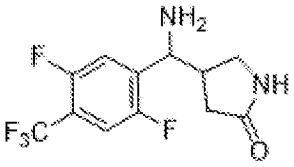
21.0

[00219] **Стадия 3. Получение 4-(амино(4-**

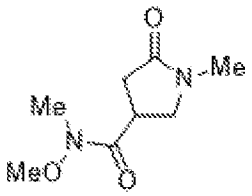
(трифторметил)фенил)метил)пирролидин-2-она, промежуточного соединения 21.0. Раствор 4-(4-(трифторметил)бензоил)пирролидин-2-она (0,2 г, 0,78 ммоль) в метаноле (7,8 мл) обрабатывали ацетатом аммония (0,6 г, 7,8 ммоль) и цианоборогидридом натрия (0,147 г, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем концентрировали и разделяли между DCM и насыщенным водным $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4-(амино(4-(трифторметил)фенил)метил)пирролидин-2-она в виде светло-желтого масла. Данный продукт применяли непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 259,0 (M+H)+.

[00220] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **промежуточного соединения 21.0**, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

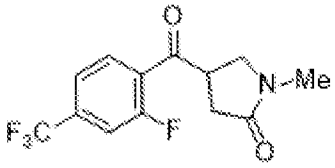
Таблица 6

Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, название и данные**
21.1	1-бром-2-фтор-4-(трифторметил)бензол (Combi-Blocks, Inc)	 4-(амино(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)пирролидин-2-он LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 291,0 (M+H)+
21.2	1-бром-2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензол (Combi-Blocks)	 4-(амино(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)пирролидин-2-он LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 295,1 (M+H)+

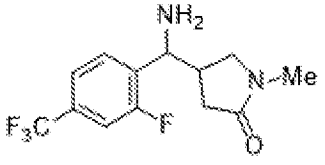
[00221] Промежуточное соединение 22.0. 4-(2-Фтор-4-(трифторметил)бензоил)пирролидин-2-он



[00222] **Стадия 1. Получение N-метокси-N,1-диметил-5-оксопирролидин-3-карбоксамида.** Данное соединение получали из 1-метил-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (1,00 г, 6,99 ммоль) таким же образом, как описано для получения **21.0**. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 3,66-3,72 (m, 3H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,34-3,38 (m, 1H), 2,68-2,73 (m, 3H), 2,41-2,46 (m, 2H).



[00223] **Стадия 2. Получение 4-(2-фтор-4-(трифторметил)бензоил)-1-метилпирролидин-2-она.** Данное соединение получали из N-метокси-N,1-диметил-5-оксопирролидин-3-карбоксамида (0,98 г, 5,26 ммоль) и 1-бром-2-фтор-4-(трифторметил)бензола (1,79 г, 7,37 ммоль) таким же образом, как описано для получения **21.0**, за исключением того, что неочищенный продукт очищали посредством MPLC с использованием силикагеля, применяя градиентное элюирование 0−35% смешанных EtOAc/EtOH (3:1) в гептане. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 290,2 (M+H)+.



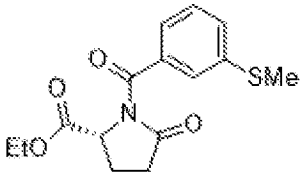
22.0

[00224] **Стадия 3. Получение 4-(амино(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-метилпирролидин-2-она, промежуточного соединения 22.0.** Смесь 4-(2-фтор-4-(трифторметил)бензоил)-1-метилпирролидин-2-она (0,21 г, 0,73 ммоль), ацетата калия (0,106 г, 1,70 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (0,065 г, 1,55 ммоль) в DCM (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали с помощью воды. Водные фракции экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде оксима 4-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(гидроксиимино)метил)-1-метилпирролидин-2-она (0,20 г). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 305,0 (M+H)+. Данный продукт применяли непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки.

[00225] В 25 мл колбу под давлением добавляли раствор 4-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(гидроксиимино)метил)-1-метилпирролидин-2-она (0,20 г, 0,657 ммоль) в AcOH (3 мл). Добавляли цинковую пыль (420 мг, 6,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Оставшееся твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали, растворяли в DCM и обрабатывали

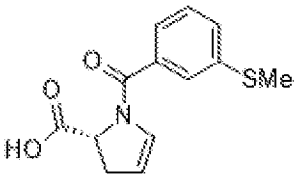
насыщенным водным $NaHCO_3$. Двухфазную смесь перемешивали в течение 10 мин., затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4-(амино(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-метилпирролидин-2-она в виде желтого масла. Данный продукт применяли непосредственно в следующих реакциях без дополнительной очистки. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 291,2 (M+H)+.

[00226] Промежуточное соединение 23.0. (R)-1-(3-(Метилтио)бензоил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновая кислота



[00227] **Стадия 1. Получение (R)-этил-1-(3-(метилтио)бензоил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата**. В 25 мл флакон добавляли 3-(метилтио)бензойную кислоту (0,3 г, 1,78 ммоль), DCM (3,5 мл) и несколько капель DMF. Добавляли по каплям оксалилхлорид (0,19 мл, 2,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества, представляющего собой хлорангидрид, которое непосредственно применяли в следующей реакции без очистки.

[00228] В 25 мл флакон добавляли (R)-этил-5-оксопирролидин-2-карбоксилат (0,18 г, 1,13 ммоль), DIPEA (0,586 мл, 4,53 ммоль), DMAP (0,028 г, 0,227 ммоль) и DCM (4,25 мл). Вышеуказанный хлорангидрид (0,317 г, 1,7 ммоль) добавляли несколькими порциями в течение 5 мин. и полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Реакцию гасили с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$ и водную фракцию экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством MPLC с применением силикагеля и элюирования с помощью 0−30% EtOAc в гептане с получением (R)-этил-1-(3-(метилтио)бензоил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (0,34 г) в виде бесцветного масла. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 308,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,50-7,58 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 4,89 (dd, J=3,89, 8,86 Гц, 1H), 4,28 (dq, J=0,98, 7,14 Гц, 2H), 2,69-2,85 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,42-2,54 (m, 4H), 2,18 (dq, J=4,15, 8,91 Гц, 1H), 1,32 (t, J=7,10 Гц, 3H).



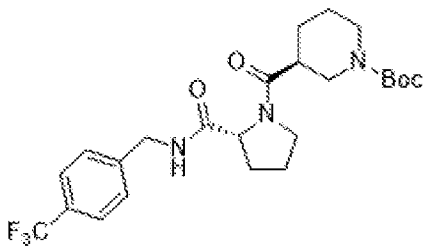
23.0

[00229] **Стадия 2. Получение (R)-1-(3-(метилтио)бензоил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты, промежуточного соединения 23.0**. Раствор (R)-этил-1-(3-(метилтио)бензоил)-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (0,35 г, 1,14 ммоль) в толуоле

(7,6 мл) охлаждали до -78°C и обрабатывали с помощью внесения по каплям $Li(Et)_3BH$ (1 M в THF, 1,25 мл, 1,25 ммоль). Через 30 мин. при -78°C добавляли DIPEA (1,03 мл, 7,97 ммоль) и DMAP (0,014 г, 0,11 ммоль) с последующим добавлением по каплям TFAA (0,178 мл, 1,25 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивание в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный материал очищали посредством MPLC с применением силикагеля и элюирования с помощью 0−30% EtOAc в гептане с получением (R)-этил-1-(3-(метилтио)бензоил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилата (0,087 г) в виде желтого масла. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 292,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,32-7,46 (m, 4H), 6,52 (br s, 1H), 5,14 (br s, 1H), 5,01 (dd, J=4,87, 11,40 Гц, 1H), 4,26-4,33 (m, 2H), 3,06-3,21 (m, 1H), 2,69-2,81 (m, 1H), 2,51-2,52 (m, 3H), 1,30-1,36 (m, 3H).

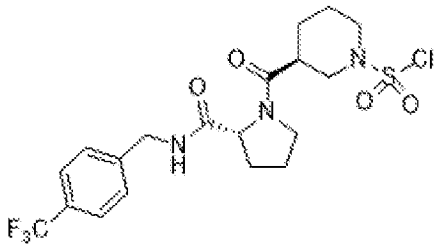
[00230] (R)-Этил-1-(3-(метилтио)бензоил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилат (0,08 г, 0,275 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,4 мл) и обрабатывали гидроксидом лития (0,032 г, 1,373 ммоль). Раствор перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и затем разбавляли водой и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH=3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной (R)-1-(3-(метилтио)бензоил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты в виде светло-желтого масла. Данный материал применяли непосредственно в следующих реакциях без дополнительной очистки. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 264,2 (M+H)+.

[00231] Промежуточное соединение 24.0. (S)-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-сульфонилхлорид



[00232] Стадия 1. Получение (S)-трет-бутил-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата. К раствору (S)-1-Boc-пиперидин-3-карбоновой кислоты (93 мг, 0,404 ммоль) и TBTU (142 мг, 0,441 ммоль) в DCM (15,7 мл) добавляли DIPEA (0,23 мл, 1,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. и затем обрабатывали (R)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамидом (100 мг, 0,367 ммоль) в виде раствора в DCM (2 мл). Через 1 ч. растворитель выпаривали и смесь очищали посредством MPLC с использованием силикагеля, применяя градиентное элюирование 5−40% смешанных EtOAc/EtOH (3:1) в гептане, с получением (S)-*трет*-бутил-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата

(148 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29-8,79 (m, 1H), 7,60-7,77 (m, 2H), 7,36-7,57 (m, 2H), 4,23-4,51 (m, 3H), 3,81-4,08 (m, 2H), 3,42-3,73 (m, 2H), 3,27-3,38 (m, 1H), 2,05-2,25 (m, 1H), 1,71-2,01 (m, 4H), 1,43-1,68 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 10H).



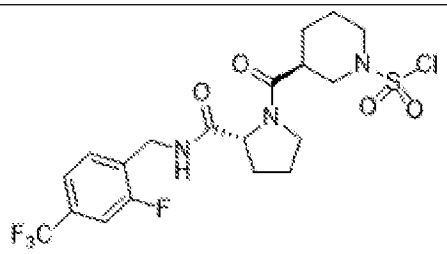
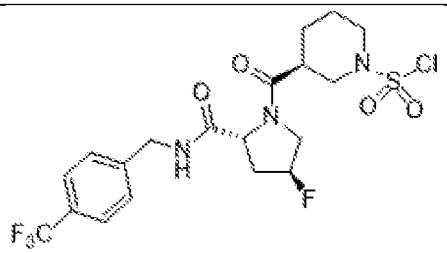
24.0

[00233] Стадия 2. Получение (S)-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-сульфонилхлорида, промежуточного соединения 24.0. Растворяли (S)-*трет*-бутил-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат (4,48 г, 9,27 ммоль) в DCM (50 мл). Медленно добавляли TFA (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM и промывали с помощью 2 н. NaOH. Органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (R)-1-((S)-пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (3,55 г). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 384,2 (M+H)+. Растворяли 2,74 г (7,15 ммоль) данного продукта в DCM (84,0 мл) и охлаждали до -30°C. К данному раствору добавляли DIPEA (2,49 мл, 14,30 ммоль) и сульфурилхлорид (1,74 мл, 21,5 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивание в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и смесь очищали посредством MPLC с использованием силикагеля, элюируя с помощью 5−50% EtOAc/EtOH (3:1) в гептане, с получением (S)-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-сульфонилхлорида (2,88 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,58 (d, J=8,17 Гц, 2H), 7,37 (br d, J=8,04 Гц, 3H), 4,61 (dd, J=2,21, 8,04 Гц, 1H), 4,49-4,57 (m, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 3,92 (br dd, J=1,88, 12,00 Гц, 2H), 3,45-3,70 (m, 2H), 3,03 (t, J=11,68 Гц, 1H), 2,82-2,89 (m, 1H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,44 (qdd, J=3,00, 6,34, 9,33 Гц, 1H), 2,14-2,30 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 3H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 1H).

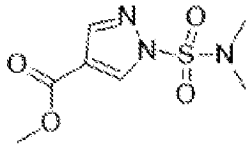
[00234] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **промежуточного соединения 24.0**, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

Таблица 7

Промежуточное соединение	**Реагенты**	**Структура, название и данные**

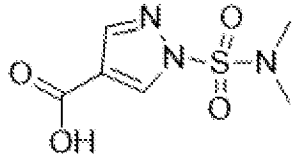
24.1	2-фтор-4-(трифторметил)бензиламин (Enamine, Ltd.).	 (S)-3-((R)-2-((2-фтор-4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-сульфонилхлорид. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,29-7,49 (m, 4H), 4,39-4,67 (m, 3H), 3,85-4,00 (m, 2H), 3,50-3,73 (m, 2H), 2,98-3,12 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,12-2,48 (m, 2H), 1,74-2,10 (m, 5H), 1,48-1,62 (m, 1H).
24.2	(2R,4S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновая кислота (Synthonix)	 (S)-3-((2R,4S)-4-фтор-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-сульфонилхлорид. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 402,2 (M+H)+ (вторичный амин)

[00235] Промежуточное соединение 25.0. 1-(N, N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



[00236] **Стадия 1. Получение метил-1-(N, N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоксилата.** К раствору метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (0,3 г, 2,4 ммоль) и DBU (0,39 мл, 2,6 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) медленно добавляли диметилсульфамоилхлорид (0,27 мл, 2,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывали 10% лимонной кислотой, водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на

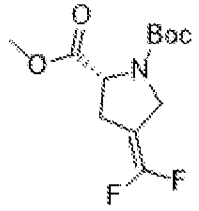
силикагеле, применяя градиентное элюирование с помощью 5% этилацетата в DCM, с получением метил-1-(N, N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (0,54 г), LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 310,0 $(M+H)^+$.



25.0

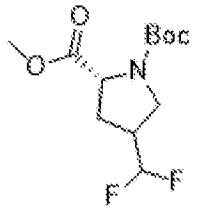
[00237] **Стадия 2. Получение 1-(N, N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты, промежуточного соединения 25.0.** К раствору метил-1-(N, N-диметилсульфамоил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (0,54 г, 2,32 ммоль) в смеси THF/MeOH 1:1 (5 мл) добавляли гидроксид лития (0,285 г, 11,89 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. и затем подкисляли до pH=1 с помощью 1 н. HCl. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и оставшуюся водную фазу экстрагировали с помощью DCM/MeOH (10:1). Объединенную органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество применяли без дополнительной очистки, LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 220,0 $(M+H)^+$.

[00238] Промежуточное соединение 26.0. (2R)-1-(*Трет*-бутоксикарбонил)-4-(дифторметил)пирролидин-2-карбоновая кислота

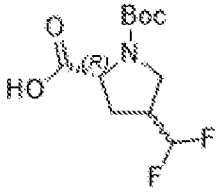


[00239] **Стадия 1. Получение (R)-1-*трет*-бутил-2-метил-4-(дифторметилен)пирролидин-1,2-дикарбоксилата.** Раствор 1-*трет*-бутил-2-метил(2R)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (1,0 г, 3,99 ммоль, Synthonix) в THF (40 мл) охлаждали до 0°C и затем последовательно обрабатывали с помощью HMPT (3,18 мл, 16,95 ммоль) и дибромдифторметана (1,64 мл, 16,95 ммоль). Затем смесь удаляли из ледяной бани и обеспечивали ее перемешивание при к. т. в течение 1 ч. К смеси затем добавляли цинковую пыль (1,11 г, 17,0 ммоль) с последующим добавлением HMPT (0,19 мл, 1,04 ммоль) и потом нагревали с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Затем смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и EtOAc и затем фильтровали через целит, промывая EtOAc. Органические слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои затем промывали с помощью насыщенного водного раствора $CuSO_4$ (1x), воды (1x), солевого раствора (1x) и затем высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 510 мг коричневого масла. Неочищенное вещество очищали посредством флеш-хроматографии (0-10% EtOAc в гептанах) с получением 292 мг 1-(*трет*-бутил)-2-метил-(R)-4-(дифторметилен)пирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ

ppm 4,40-4,60 (m, 1H), 4,02-4,20 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,83-3,02 (m, 1H), 2,67 (br d, J=15,13 Гц, 1H), 1,41-1,53 (m, 9H).



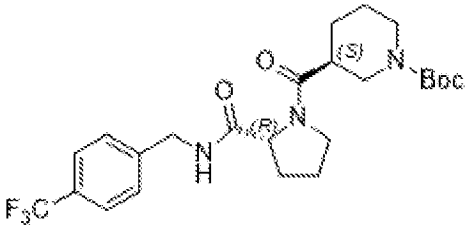
[00240] **Стадия 2. Получение (2R)-1-трет-бутил-2-метил-4-(дифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата.** К раствору (R)-1-*трет*-бутил-2-метил 4-(дифторметилен)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (280 мг, 1,01) в этаноле (10 мл) добавляли 10% Pd/C (105 мг, 0,987 ммоль) и затем помещали в атмосферу H_2 (30 фунтов/кв. дюйм) на 24 ч. Смесь затем фильтровали через целит, промывая этанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 270,2 мг (2R)-1-*трет*-бутил-2-метил-4-(дифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла (диастереомерная смесь 5:1). Данную смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. 1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 5,63-5,97 (m, 1H), 4,14-4,54 (m, 1H), 3,65-3,82 (m, 4H), 3,45-3,54 (m, 1H), 2,60-2,78 (m, 1H), 2,38-2,54 (m, 1H), 1,93-2,19 (m, 1H), 1,37-1,52 (m, 9H).



26.0

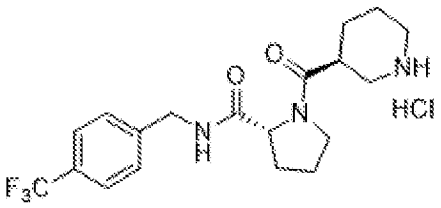
[00241] **Стадия 3. Получение (2R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(дифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, промежуточного соединения 26.0.** К раствору (2R)-1-*трет*-бутил-2-метил-4-(дифторметил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (270 мг, 0,967 ммоль) в THF (2,5 мл) и воде (1,25 мл) добавляли LiOH•гидрат (122 мг, 2,90 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления THF. pH оставшегося водного раствора регулировали до pH 1-2 с помощью добавления 1 н. HCl, затем экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 269 мг (2R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-(дифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (диастереомерная смесь 5:1). Данный материал применяли без дополнительной очистки.

[00242] Промежуточное соединение 27.0. (R)-1-((S)-пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид.



[00243] Стадия 1. Получение трет-бутил(S)-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата.

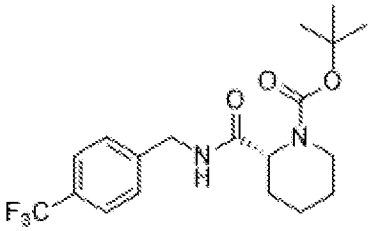
[00244] Применяя общую схему процедуры для реакции сочетания согласно **пути R**, промежуточное соединение 28.0 подвергали реакции сочетания с (S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновой кислотой с получением требуемого продукта. LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 384,2 (M+H-Boc)+.



27.0

[00245] **Стадия 2. Получение (R)-1-((S)-пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида.** К раствору *трет*-бутил-(S)-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (0,580 г, 1,20 ммоль) в DCM (10,0 мл) при к. т. добавляли TFA (2,0 мл, 26,1 ммоль). Обеспечивали перемешивание раствора при к. т. в течение двух часов. Раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением (R)-1-((S)-пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (0,588 г, 1,18 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 384,2 (M+H)+.

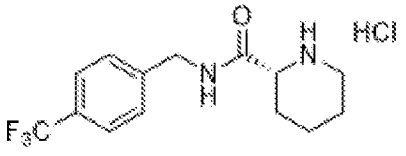
[00246] Промежуточное соединение 28.11. (R)-N-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-2-карбоксамид



[00247] Стадия 1. Получение трет-бутил-(R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата.

[00248] Раствор (R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (0,200 г, 0,872 ммоль) и DIPEA (0,289 мл, 1,75 ммоль) в DMF (2 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли **HBTU** (0,496 г, 1,31 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 0°C в течение одной минуты. Затем добавляли 4-(трифторметил)фенил)метанамин (0,183 г, 1,05 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивание в течение 20 мин. Реакционную смесь затем промывали с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и водный слой экстрагировали с помощью DCM (5×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством MPLC с применением силикагеля и элюировали при градиенте 10−100% EtOAc в гексане с получением *трет*-бутил-(R)-2-((4-

(трифторметил)бензил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (0,202 г, 0,523 ммоль) в виде белого твердого вещества. LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 287,1 (M+H-Boc)+.

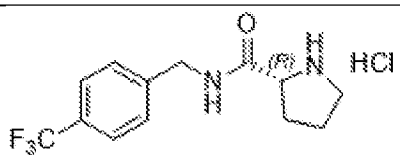
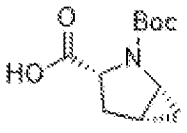
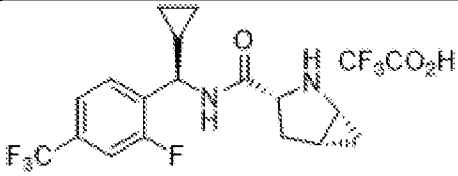


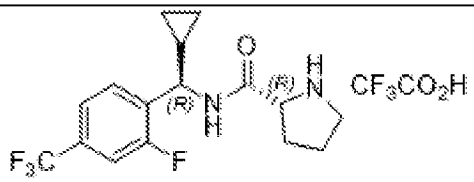
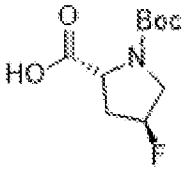
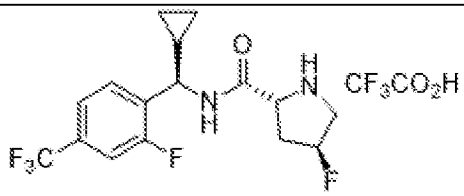
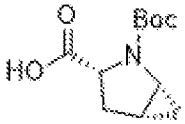
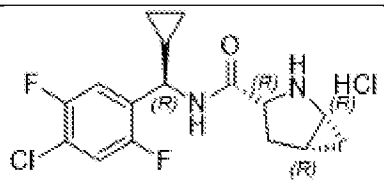
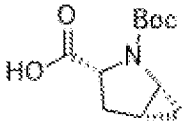
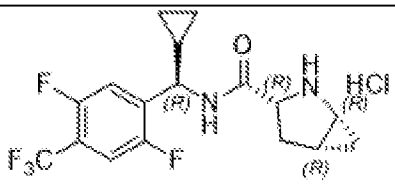
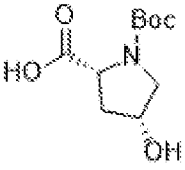
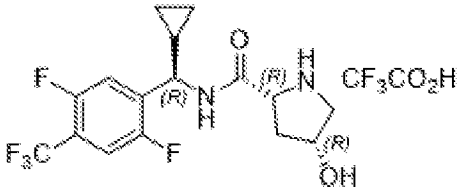
28.11

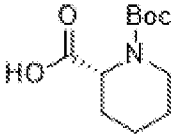
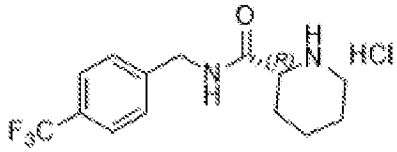
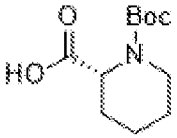
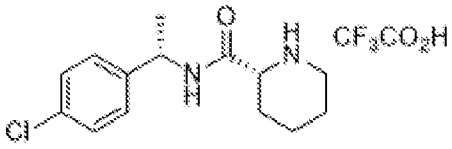
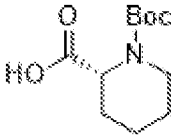
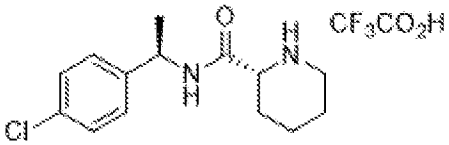
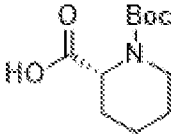
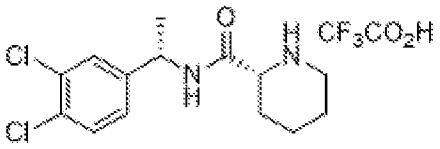
[00249] **Стадия 2. Получение (R)-N-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-2-карбоксамида.** К раствору *трет*-бутил-(R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (0,200 г, 0,518 ммоль) в DCM (1,0 мл) при к. т. добавляли TFA (5,0 мл, 65,4 ммоль). Обеспечивали перемешивание раствора при к. т. в течение 2 ч. и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением требуемого продукта (0,207 г, 0,641 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 287,2 (M+H)+.

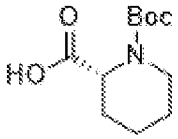
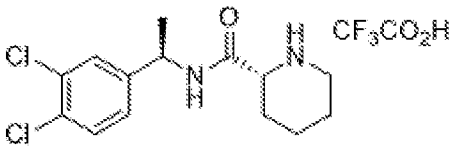
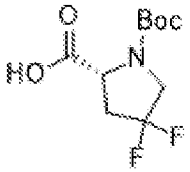
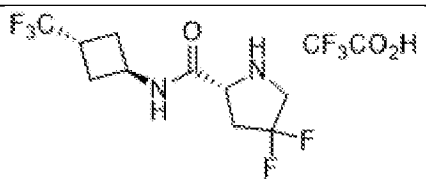
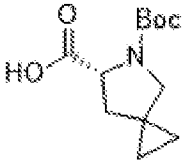
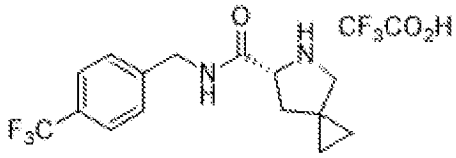
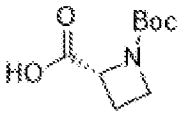
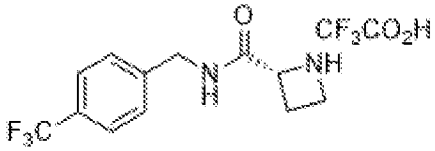
[00250] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **промежуточного соединения 28.11**, с применением замен известных исходных материалов, как описано. Также можно применять HCl для удаления Boc-групп с получением солей HCl.

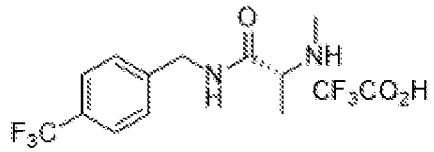
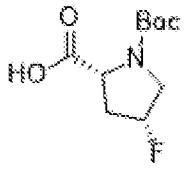
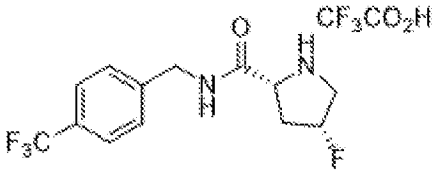
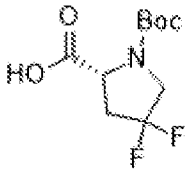
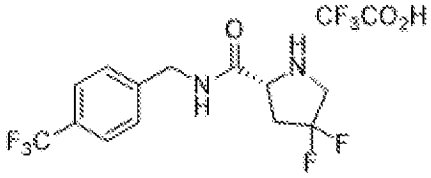
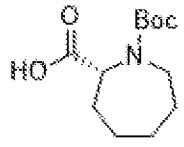
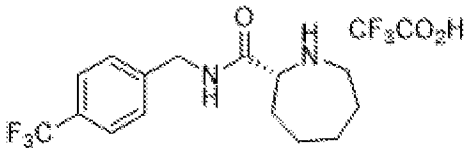
Таблица 8

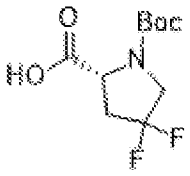
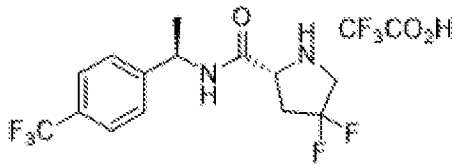
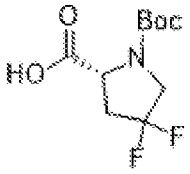
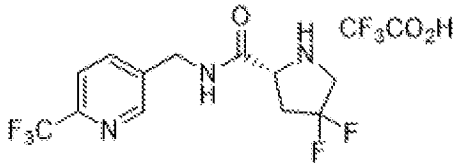
Промежуточное соединение	**Амин**	**Boc-аминокислота**	**Структура, название и данные**
28.0	4-CF_3-бензиламин	D-N-Boc-пролин	 (R)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 273,1 (M+H)+
28.1	Промежуточное соединение 9.5		 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид-

			2,2,2-трифторацетат
28.2	Промежуточное соединение 9.5	D-N-Boc-пролин	 (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)пирролидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат
28.3	Промежуточное соединение 9.5		 (2R,4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат
28.4	Промежуточное соединение 9.2		 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорид
28.X	Промежуточное соединение 8.0		 (1R,3R,5R)-N-((R)-(-2,5-дифтор-4-трифторметилфенил)(циклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорид
28.8	Промежуточное соединение 8.0		

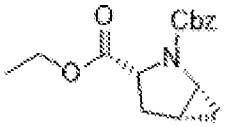
			(2R,4R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат
28.11	4-CF3-бензиламин		 (R)-N-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид
28.12	(S)-1-(4-хлорфенил) этан-1-амин (Eurofins Lancaster Laboratories, LLC.)		 (R)-N-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)пиперидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 267,1 (M+H)+
28.13	(R)-1-(4-хлорфенил) этан-1-амин (Alpha Aesar)		 (R)-N-((R)-1-(4-хлорфенил)этил)пиперидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 267,1 (M+H)+
28.14	(S)-1-(3,4-дихлорфенил)этан-1-амин (Enamine, Ltd.)		 (R)-N-((S)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)пиперидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 301,1 (M+H)+

28.15	(R)-1-(3,4-дихлорфенил)этан-1-амин (Enamine, Ltd.)		 (R)-N-((R)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)пиперидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 301,1 (M+H)+
28.17	(1r,3r)-3-(трифторметил)циклобутан-1-амин (Enamine, Ltd.)		 (R)-4,4-дифтор-N-((1r,3R)-3-(трифторметил)циклобутил)пирролидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 273,2 (M+H)+
28.18	(4-(трифторметил)фенил)метанамин (Chem-Implex International, Inc.)	 (Combi-Blocks, Inc.)	 (R)-N-(4-(трифторметил)бензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 299,2 (M+H)+
28.19	(4-(трифторметил)фенил)метанамин (Chem-Implex International, Inc.)	 (Advanced ChemBlocks, Inc.)	 (R)-N-(4-(трифторметил)бензил)азетидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 259,2 (M+H)+

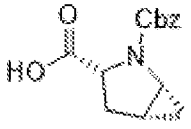
28.20	(4-(трифторметил)фенил)метанамин (Chem-Implex International, Inc.)	N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метил-D-аланин (Combi-Blocks, Inc.)	 (R)-2-(метиламино)-N-(4-(трифторметил)бензил)пропенамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 261,2 (M+H)+
28.21	(4-(трифторметил)фенил)метанамин (Chem-Implex International, Inc.)	 (Watanabe Chemical Industries, Ltd.)	 ((2R,4S)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 291,1 (M+H)+
28.22	(4-(трифторметил)фенил)метанамин (Chem-Implex International, Inc.)		 (2R,4S)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 309,1 (M+H)+
28.24	(4-(трифторметил)фенил)метанамин (Chem-Implex International, Inc.)	 (PharmaBlock, Inc.)	 (2R,4S)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 301,1 (M+H)+

28.25	(R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (Enamine, Ltd.)		 (2R,4S)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 323,2 (M+H)+
28.26	(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанамин (Combi-Blocks, Inc.)		 (2R,4S)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетат LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 310,2 (M+H)+

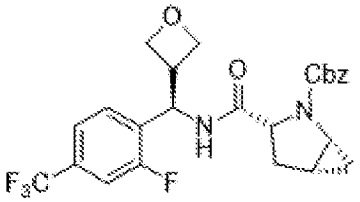
[00251] Промежуточное соединение 28.5. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида.



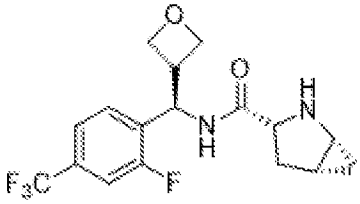
[00252] **Стадия 1. Получение 2-бензил-3-этил(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата.** К раствору сложного этилового эфира циклопропилпролина (10,0 г, 64,4 ммоль) в сухом DCM (500 мл) с температурой 0°C добавляли DIPEA (24,7 мл, 141,8 ммоль) с последующим медленным добавлением бензилхлорформиата (9,6 мл, 67 ммоль). Обе стадии добавления контролировали, чтобы удостовериться, что температура реакции не превышала 10°C. Обеспечивали медленное нагревание смеси до к. т. и перемешивали ее в течение 4 ч., а затем гасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl, насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, солевого раствора, высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc в гексанах) с получением бесцветного масла (13,8 г). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 290,1 (M+H)+.



[00253] **Стадия 2. Получение (1R,3R,5R)-2-((бензилокси)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты.** К раствору сложного этилового эфира (11,7 г, 45,8 ммоль) в EtOH (120 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (2,31 г, 55,0 ммоль) в воде (60 мл) на протяжении 5 минут при поддержании температуры реакции ниже 30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой и MTBE. Водный слой собирали, а органический слой отбрасывали. Водный слой затем подкисляли до pH 1-2 путем добавления 2 н. HCl. Водный слой затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия и растворитель концентрировали с получением требуемой кислоты. Кислоту применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (0,8 г). LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 260,1 (M-H)+.



[00254] Стадия 3. Получение бензил-(1R,3R,5R)-3-(((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата. Исходную кислоту объединяли с HBTU (3,98 г, 10,5 ммоль), HOBt (1,42 г, 10,5 ммоль), амином (2,18 г, 7,0 ммоль) и кислотой (2,0 г, 7,69 ммоль). К твердым веществам добавляли NMP (15 мл), а затем DIEA (3,65 мл, 21 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Ее разбавляли с помощью 125 мл этилацетата и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (125 мл), воды (2X100 мл), хлорида аммония (1X100 мл) и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали до получения вязкого масла, которое очищали с помощью силикагеля, применяя градиент до 50% этилацетата/гексанов, с получением требуемого продукта в виде белой пены (2,51 г). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 493,2 (M+H)+.

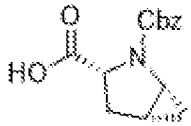
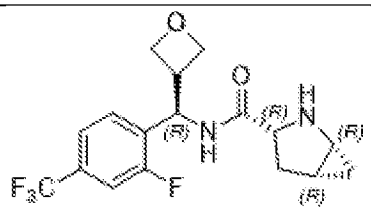
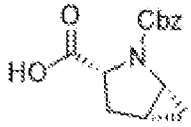
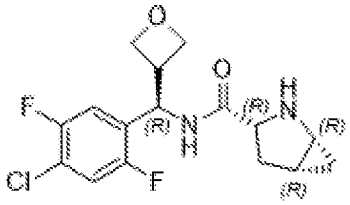
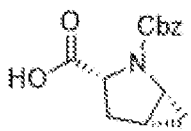
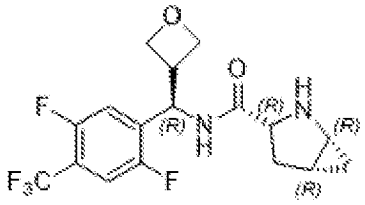


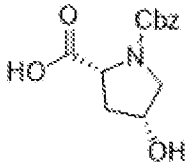
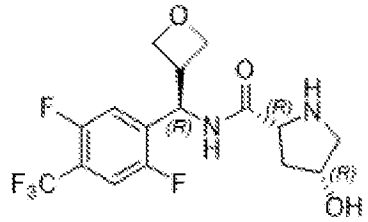
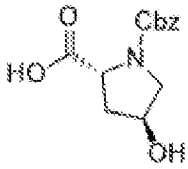
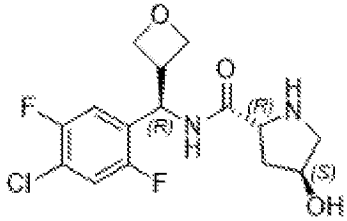
28.5

[00255] Стадия 4. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида. Исходный материал (2,04 г, 4,25 ммоль) объединяли с палладием на угле (0,2 г) и к твердым веществам добавляли MeOH (10 мл). Полученную смесь барботировали водородом из водородного баллона в течение 2 минут и затем из колбы откачивали воздух и заполняли ее водородом четыре раза. Полученную смесь перемешивали при давлении

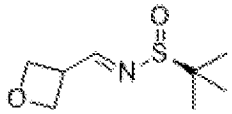
водорода в баллоне в течение 45 минут. Посредством LC/MS наблюдали чистый требуемый продукт. Реакционную смесь фильтровали через целит, а затем через шприцевый фильтр и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого требуемого продукта в виде стекловидного твердого вещества/белой пены (1,48 г). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 359,1 (M+H)+.

[00256] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **промежуточного соединения 28.5**, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

Промежуточное соединение	**Амин**	**C-аминокислота**	**Структура, название и данные**
28.5	Промежуточное соединение 29.9		 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид
28.6	Промежуточное соединение 29.1		 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид
28.7	Промежуточное соединение 29.10		 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-

			(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид
28.9	Промежуточное соединение 29.10		 (2R,4R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид
28.10	Промежуточное соединение 29.1		 (2R,4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(оксетан-3-ил)метил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид

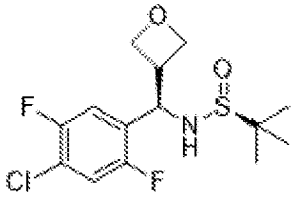
[00257] Промежуточное соединение 29.1. Получение (R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(оксетан-3-ил)метанамина гидрохлорида



[00258] Стадия 1. Получение (S, E)-2-метил-N-(оксетан-3-илметилен)пропан-2-сульфинамида.

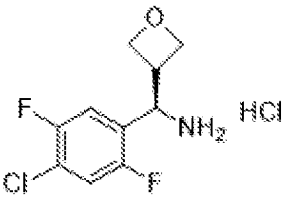
[00259] К раствору оксетан-3-илметанола (2,0 г, 22,7 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C добавляли порциями периодинан Десса-Мартина (14,4 г, 34,0 ммоль). Ледяную баню удаляли и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат частично концентрировали при пониженном давлении (температура водяной бани составляла 10-15°C для предотвращения выпаривания альдегида), чтобы осталось примерно 10 мл DCM. Полученную суспензию снова фильтровали через целит и отфильтрованное твердое

вещество ополаскивали минимальным количеством DCM. Фильтрат промывали с помощью добавления дополнительного количества DCM (10 мл) и полученную смесь охлаждали до 0 С с помощью ледяной бани. Добавляли порциями (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,0 г, 25,0 ммоль), а затем изопропоксид титана (9,7 г, 34,1 ммоль). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь осторожно выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (выделение газа) и затем энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Суспензию фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью DCM (20 мл). Фильтрат переносили в делительную воронку, слои разделяли и объединенные высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вязкое масло очищали с помощью силикагеля (0-50% этилацетата в гексанах) с получением требуемого продукта (1,2 г, 6,3 ммоль) в виде вязкого желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (d, J=4,3 Гц, 1H), 4,80 (ddd, J=2,7, 6,0, 8,4 Гц, 2H), 4,65 (dt, J=6,1, 14,9 Гц, 2H), 4,11 (ttd, J=4,3, 6,3, 8,4 Гц, 1H), 1,14 (s, 10H).



[00260] **Стадия 2. Получение (S)-N-(®-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.**

В высушенную в печи 500 мл круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли 1-хлор-2,5-дифтор-4-йодбензол (9,93 г, 36,18 ммоль) в 175 мл безводного THF. Полученный раствор охлаждали до -100°C с помощью диэтилового эфира/бани с жидким азотом и затем добавляли по каплям раствор n-BuLi (1,6 M в THF, 22,6 мл, 36,2 ммоль), чтобы внутренняя температура оставалась в диапазоне от -90 до -100°C. Полученную смесь желтого цвета перемешивали при температуре от -90 до -100°C в течение 30 мин. и затем с помощью шприца добавляли по каплям (S, E)-2-метил-N-(оксетан-3-илметилен)пропан-2-сульфинамид (7,53 г, 39,80 ммоль) в 15 мл THF, чтобы внутренняя температура оставалась в диапазоне от -90 до -100°C. Полученную смесь перемешивали при температуре от -90 до -100°C в течение 30 мин. и затем гасили при той же температуре путем добавления по каплям насыщенного раствора NH_4Cl с последующим нагреванием до комнатной температуры. Смесь разбавляли с помощью 150 мл воды и 150 мл EtOAc. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до получения вязкого, почти бесцветного масла, которое очищали посредством MPLC с использованием силикагеля (0-100% этилацетат/гексаны) с получением требуемого одного диастереомера (6,88 г, 20,38 ммоль) в виде белой пены. LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 338,1 (M+H)+

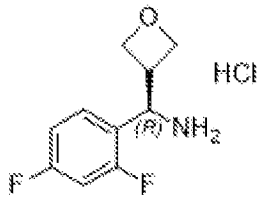


29.1

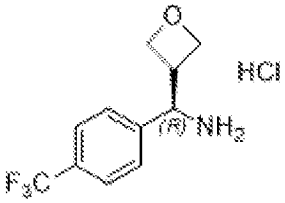
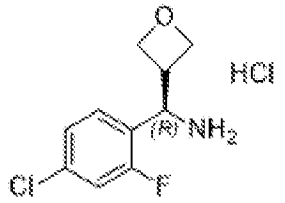
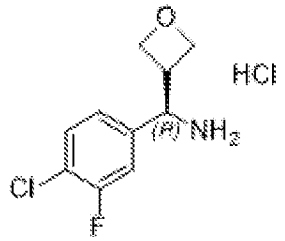
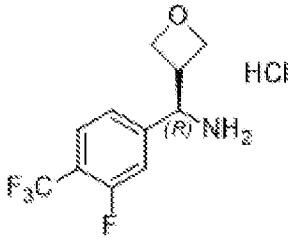
[00261] **Стадия 3. Получение (R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(оксетан-3-ил)метанамина гидрохлорида, промежуточного соединения 29.1.** (S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (6,88 г, 20,35 ммоль) растворяли в метаноле и охлаждали до 0°C с помощью ледяной бани. Добавляли по каплям HCl (4 н. в 1,4-диоксане, 6,11 мл, 24,42 ммоль) с применением шприца и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут перед удалением ледяной бани. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 минут и затем гасили с помощью триэтиламина (28 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Твердое вещество разделяли между насыщенным раствором $NaHCO_3$ и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью дополнительного количества DCM. Органические экстракты объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (6,18 г, 18,28 ммоль) в виде вязкого масла (по оценкам чистота составляла 70%). Данный материал превращали в соль HCl путем добавления 1 эквивалента 4 н. HCl в диоксане с последующим концентрированием при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,30-7,41 (m, 2H), 4,85 (dd, J=6,3, 7,7 Гц, 1H), 4,68 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,60 (dd, J=6,4, 8,0 Гц, 1H), 4,50 (d, J=1,1, 9,8 Гц, 1H), 4,33 (td, J=1,0, 6,4 Гц, 1H), 3,33 (dh, J=1,6, 3,4 Гц, 2H).

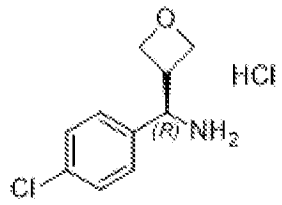
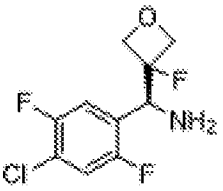
[00262] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **промежуточного соединения 29.1**, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

Таблица 9

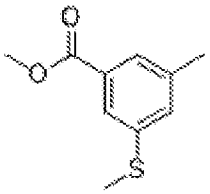
Промежуточное соединение	**Арилгалогенид**	**Структура, название и данные**
29.2	1-бром-2,4-дифторбензол	 (R)-(2,4-дифторфенил)(оксетан-3-ил)метанамина гидрохлорид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 200,2 (M+H)+; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,46 (td, J=6,6, 8,6 Гц, 1H), 7,22 (ddd, J=2,6, 9,4, 10,7 Гц, 1H), 7,09 (tdd, J=1,1, 2,6, 8,6 Гц, 1H), 5,68 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,85 (dd,

J=7,0, 10,6 Гц, 1H), 4,68 (dd, J=6,5, 7,6 Гц, 1H), 4,53 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,44 (dd, J=6,2, 7,9 Гц, 1H), 3,49 (dq, J=7,0, 14,8 Гц, 1H), 1,03 (s, 9H).

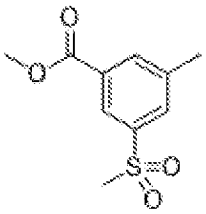
29.3	1-бром-4-(трифторметил)бензол	 (R)-оксетан-3-ил(4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 232,1 (M+H)+
29.4	4-хлор-2-фтор-1-йодбензол	 (R)-(4-хлор-2-фторфенил)(оксетан-3-ил)метанамина гидрохлорид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 216,0 (M+H)+
29.5	4-бром-1-хлор-2-фторбензол	 (R)-(4-хлор-3-фторфенил)(оксетан-3-ил)метанамина гидрохлорид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 216,0 (M+H)+
29.6	2-фтор-4-йод-1-(трифторметил)бензол	 (R)-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил) метанамина гидрохлорид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 250,0 (M+H)+

29.7	1-бром-4-хлорбензол		(R)-(4-хлорфенил)(оксетан-3-ил)метанамина гидрохлорид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 198,1 (M+H)+
29.8	(3-фтороксетан-3-ил)метанол		(S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метанамин LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 252,1 (M+H)+

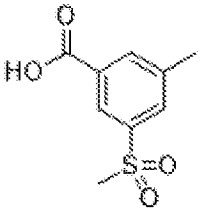
[00263] Промежуточное соединение 30.0: 3-метил-5-(метилсульфонил)бензойная кислота



[00264] **Стадия 1. Получение метил-3-метил-5-(метилтио)бензоата.** Метил-3-бром-5-метилбензоат (4,00 г, 17,5 ммоль), метантиолат натрия (1,35 г, 19,2 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($Pd_2(dba)_3$) (0,120 г, 0,131 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos) (0,152 г, 0,262 ммоль) и DIPEA (3,74 мл, 20,9 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу, оснащенную конденсатором. Из колбы откачивали воздух и заполняли ее азотом три раза. Сухой толуол (40,0 мл) добавляли к смеси и перемешивали ее при 90°C в течение двенадцати часов. К реакционной смеси последовательно добавляли метантиолат натрия (0,183 г, 2,62 ммоль), а затем DIPEA (0,456 мл, 2,62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение двух часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили с помощью 1 н. водного раствора хлористоводородной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl и высушивали над $MgSO_4$. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали посредством MPLC с применением силикагеля и элюировали при градиенте 0-7% EtOAc/гексанов с получением метил-3-метил-5-(метилтио)бензоата (1,89 г, 9,63 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,56 (dtd, J=0,8, 1,5, 11,3 Гц, 2H), 7,37 (td, J=0,8, 1,7 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,35 (q, J=0,7 Гц, 3H).



[00265] **Стадия 2. Получение метил-3-метил-5-(метилсульфонил)бензоата.** К раствору метил-3-метил-5-(метилтио)бензоата (1,00 г, 5,10 ммоль) в DCM (25,0 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (2,40 г, 10,7 ммоль, 77 вес. %) малыми порциями в течение десяти минут. Смесь перемешивали в течение одного часа при 22°C. Реакцию гасили с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ (40,0 мл). Реакционная смесь из мутной превращалась в прозрачную. Водную фазу затем экстрагировали с помощью DCM (60 мл), органические слои объединяли и промывали с помощью водного насыщенного раствора $NaHCO_3$ (2×20 мл) и насыщенного раствора NaCl (20 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и растворители удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством MPLC с применением силикагеля и элюировали при градиенте 20-60% EtOAc/гексанов с получением метил-3-метил-5-(метилсульфонил)бензоата (1,05 г, 4,60 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,22 (td, J=0,8, 1,8 Гц, 1H), 8,11 (dq, J=0,8, 1,7 Гц, 1H), 8,05 (td, J=0,8, 1,7 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).



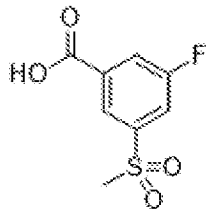
30.0

[00266] **Стадия 3. Получение 3-метил-5-(метилсульфонил)бензойной кислоты.** К раствору метил-3-метил-5-(метилсульфонил)бензоата (1,03 г, 4,51 ммоль) в метаноле (8,0 мл) и воде (8,0 мл) добавляли порциями гидроксид калия (0,633 г, 11,3 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение пяти часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток подкисляли до pH 2-3 с помощью HCl (3 н.). Полученное белое твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью воды с получением чистой 3-метил-5-(метилсульфонил)бензойной кислоты (0,920 г, 4,29 ммоль). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 215,1 (M+H)+.

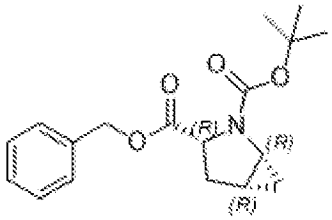
[00267] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, изложенной выше, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

Таблица 10

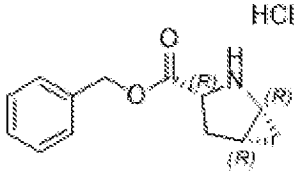
Промежуточное соединение	**Арилбромид**	**Структура, название и данные**

30.1 метил-3-бром-5-фторбензоат 

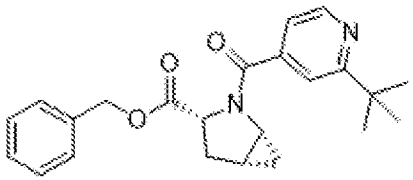
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 13,87 (s, 1H), 8,25 (t, J=1,5 Гц, 1H), 8,06 (dddd, J=1,5, 2,5, 8,8, 24,6 Гц, 2H), 3,35 (s, 3H)..

[00268] Промежуточное соединение 31.1: (1R,3R,5R)-2-(2-(*трет*-бутил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота 

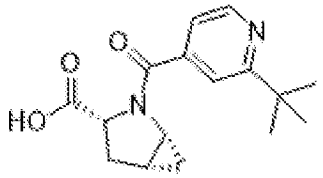
[00269] **Стадия 1. Получение 3-бензил-2-(*трет*-бутил)-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата.** К раствору (1R,3R,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (1,52 г, 6,70 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли карбонат калия (1,03 г, 7,37 ммоль). Полученную смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям бензилбромид (0,96 мл, 8,05 ммоль) в течение пяти минут. Обеспечивали нагревание полученной смеси до 22°C и перемешивали в течение ночи. Ее разбавляли с помощью EtOAc (70 мл) и промывали 4 раза водой (общий объем 200 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством MPLC с применением силикагеля и элюировали при градиенте 0-15% EtOAc/гексанов с получением 3-бензил-2-(*трет*-бутил)-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (2,08 г, 6,56 ммоль) в виде бесцветного вязкого масла. LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 218,1 (M+H-Boc)+.



[00270] **Стадия 2. Получение бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрохлорида.** К раствору 3-бензил-2-(*трет*-бутил)-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (2,08 г, 6,56 ммоль) в DCM (6,0 мл) при 22°C добавляли TFA (6,0 мл, 78,4 ммоль). Обеспечивали перемешивание раствора при 22°C в течение тридцати минут. Раствор концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрохлорида (2,15 г, 6,51 ммоль) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 218,1 (M+H)+.



[00271] Стадия 3. Получение бензил-(1R,3R,5R)-2-(2-(трет-бутил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата. В колбу добавляли бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрохлорид (0,450 г, 1,36 ммоль), **O-(бензотриазол-1-ил)-*N, N, N′,N′*-тетраметилурония гексафторфосфат (0,78 г, 2,04 ммоль),** бензотриазол-1-ол (0,28 г, 2,04 ммоль) и 2-(*трет*-бутил)изоникотиновую кислоту (0,269 г, 1,50 ммоль), а также добавляли NMP (5,0 мл) с последующим добавлением N, N-диизопропилэтиламина (0,71 мл, 4,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 22°C в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (60 мл) и насыщенного раствора $NaHCO_3$ (70 мл). Слои энергично взбалтывали и органическую фазу снова промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, дважды водой и один раз насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Оставшееся вязкое масло очищали посредством MPLC с применением силикагеля и элюировали при градиенте 0-30% EtOAc/гексанов с получением бензил-(1R,3R,5R)-2-(2-(*трет*-бутил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (0,386 г, 1,02 ммоль) в виде бесцветного стекловидного твердого вещества. LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 379,2 (M+H)+.



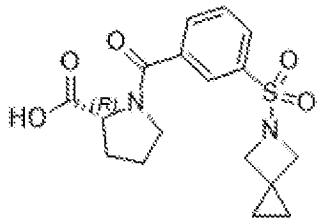
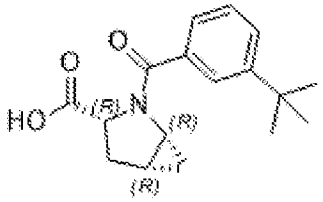
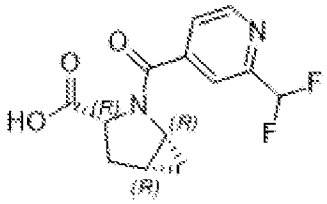
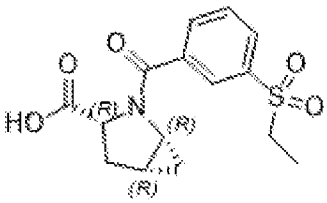
31.1

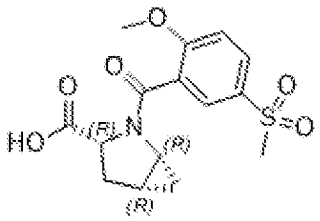
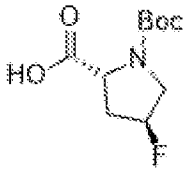
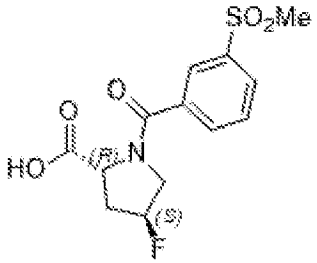
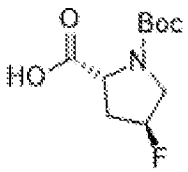
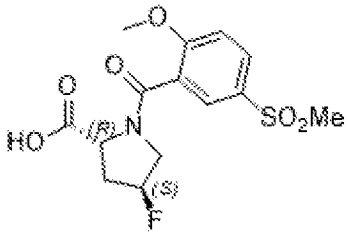
[00272] **Стадия 4. Получение (1R,3R,5R)-2-(2-(*трет*-бутил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты.** Получали раствор бензил-(1R,3R,5R)-2-(2-(*трет*-бутил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (0,386 г, 1,02 ммоль) в THF (3,0 мл) и EtOAc (3,0 мл). Из колбы откачивали воздух и заполняли ее водородом (давление в баллоне), перемешивали содержимое в течение восемнадцати часов при 22°C. Реакционную смесь разбавляли метанолом (10,0 мл) и фильтровали через шприцевый фильтр, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,3R,5R)-2-(2-(*трет*-бутил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (0,285 г, 0,988 ммоль) в виде белой пены. LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 289,2 (M+H)+.

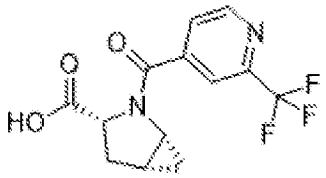
[00273] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, изложенной выше, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

Таблица 11

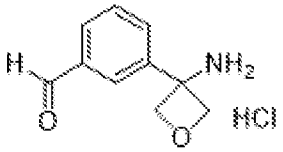
Промежут	**Производное**	**Арилкарбоно**	**Структура, название и данные**

очное соединение	**пролина**	**вая кислота**	
31.0	бензил-D-пролина гидрохлорид	**Промежуточное соединение 13.11**	 (3-((5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)сульфонил)бензоил)-D-пролин LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 363,1 (M-H)-
31.2	бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат	3-(*трет*-бутил)бензойная кислота	 (1R,3R,5R)-2-(3-(*трет*-бутил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 288,2 (M+H)+
31.3	бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат	2-(дифторметил)изоникотиновая кислота	 (1R,3R,5R)-2-(2-(дифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 283,1 (M+H)+
31.4	бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-	3-(этилсульфонил)бензойная кислота	

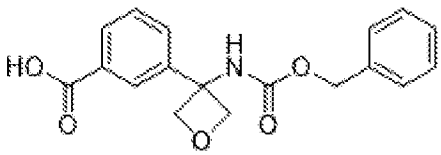
	карбоксилат		(1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 324,1 (M+H)+
31.5	бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат	2-метокси-5-(метилсульфонил)бензойная кислота	 (1R,3R,5R)-2-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 340,1 (M+H)+
31.6		3-(метилсульфонил) бензойная кислота	 (2R,4S)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоновая кислота LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 316,3 (M-H)+
31.7		2-метокси-5-(метилсульфонил) бензойная кислота	 (2R,4S)-4-фтор-1-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоновая кислота LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд:

				346,3 (M-H)+
31.8	бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат	2-(трифторметил)изоникотиновая кислота		(1R,3R,5R)-2-(2-(трифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновая кислота LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 299,3 (M-H)+

[00274] Промежуточное соединение 32.0. Получение 3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)оксетан-3-ил)бензойной кислоты.

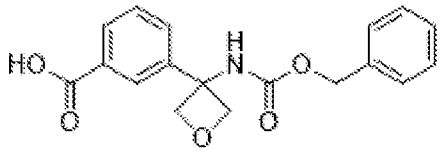


[00275] **Стадия 1. Получение 3-(3-аминооксетан-3-ил)бензальдегида гидрохлорида.** К 3-бромбензальдегида диэтилацеталю (11,65 г, 45 ммоль) в сухом THF (100 мл) при -78°C добавляли по каплям *н*-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 19 мл, 47 ммоль). Образец перемешивали при -78°C в течение десяти минут, затем добавляли по каплям 2-метил-N-(оксетан-3-илиден)пропан-2-сульфонамид (7,5 г, 43 ммоль). Образец перемешивали при -78°C в течение одного часа. Смесь разбавляли с помощью 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 200 мл этилацетата. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь растворяли в этилацетате (250 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли по каплям 1 М хлористоводородную кислоту в этилацетате (24 мл, 24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение одного часа, затем фильтровали под вакуумом с получением требуемого продукта в виде слегка грязно-белого твердого вещества (1,97 г, 9,2 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H), 9,18 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 5,03-4,91 (m, 4H).



[00276] **Стадия 2. Получение бензил(3-(3-формилфенил)оксетан-3-ил)карбамата.** К 3-(3-аминооксетан-3-ил)бензальдегида гидрохлориду (1,97 г, 9,2 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли диизопропилэтиламин (4,8 мл, 28 ммоль), а затем по каплям бензилхлорформиат (1,6 мл, 11 ммоль). Реакционную смесь

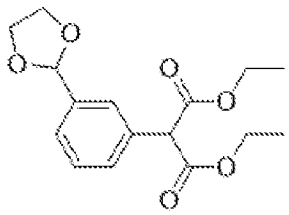
перемешивали при 0°C в течение тридцати минут. Смесь разбавляли с помощью 150 мл воды и 150 мл дихлорметана. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле при градиенте до 50% этилацетата/гексанов с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (2,29 г, 7,3 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 312,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 10,04 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,67-7,57 (m, 1H), 7,49-7,26 (m, 5H), 5,80 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,05-4,84 (m, 4H).



32.0

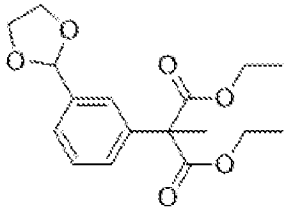
[00277] **Стадия 3. Получение 3-(3-(((бензилокси)карбонил)амино)оксетан-3-ил)бензойной кислоты, промежуточного соединения 32.0**. К бензил(3-(3-формилфенил)оксетан-3-ил)карбамату (2,29 г, 7,3 ммоль) в хлороформе (24 мл), ацетонитриле (24 мл) и воде (36 мл) добавляли перйодат натрия (7,86 г, 37 ммоль), а затем моногидрат трихлорида рутения(III) (0,083 г, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа. Смесь разбавляли с помощью 150 мл воды и 150 мл 10% метанола в дихлорметане. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде черного твердого вещества (1,872 г, 5,7 ммоль). LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 326,10 (M-H)-. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,25 (s, 1H), 7,99 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,87-7,74 (m, 1H), 7,58-7,47 (m, 1H), 7,44-7,11 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 5,05-4,80 (m, 4H).

[00278] Промежуточное соединение 33.0. Получение 3-(3-метилоксетан-3-ил)бензойной кислоты

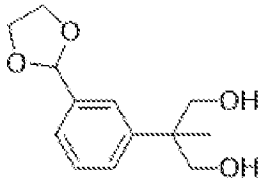


[00279] **Стадия 1. Получение диэтил-2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)малоната.** Бис(дибензилиденацетон)палладий(0) (0,068 г, 0,12 ммоль) и трехосновный фосфат калия объединяли (3,788 г, 18 ммоль) в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли 2-(3-бромфенил)-1,3-диоксолан (0,900 мл, 5,9 ммоль), диэтилмалонат (0,993 мл, 6,5 ммоль), три-*трет*-бутилфосфонат (0,058 мл, 0,24 ммоль) и сухой толуол (18 мл), нагревали при 70°C и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на силикагеле при градиенте до 30% этилацетата/гексанов с получением требуемого

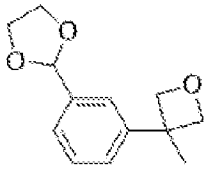
продукта в виде прозрачного желтого масла (0,324 г, 1,0 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 309,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 7,53-7,39 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,28-4,18 (m, 4H), 4,17-4,02 (m, 4H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 6H).



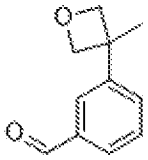
[00280] **Стадия 2. Получение диэтил-2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-2-метилмалоната.** Диэтил-2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)малонат (0,324 г, 1,0 ммоль), метилиодид (0,065 мл, 1,0 ммоль) и 21% этоксид натрия в этаноле (0,785 мл, 2,1 ммоль) объединяли, нагревали при 78°C и перемешивали в течение одного часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем хроматографии на силикагеле при градиенте до 30% этилацетата/гексанов с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,244 г, 0,76 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 323,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 7,50-7,48 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 4,30-4,19 (m, 4H), 4,17-4,00 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 6H).



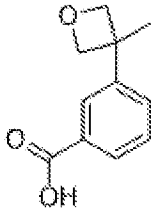
[00281] **Стадия 3. Получение 2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-2-метилпропан-1,3-диола.** К диэтил-2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-2-метилмалонату (0,244 г, 0,76 ммоль) в сухом THF (6 мл) при 0°C добавляли по каплям 2,4 M алюмогидрид лития в THF (0,63 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 66°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду (0,057 мл) с последующим добавлением 1 M гидроксида натрия в воде (0,057 мл), с последующим добавлением воды (0,171 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение тридцати минут при комнатной температуре, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем хроматографии на силикагеле при градиенте до 100% этилацетата/гексанов с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,116 г, 0,48 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 239,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 7,56-7,54 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).



[00282] **Стадия 4. Получение 2-(3-(3-метилоксетан-3-ил)фенил)-1,3-диоксолана.** К 2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-2-метилпропан-1,3-диолу (0,116 г, 0,48 ммоль) в сухом THF (1,5 мл) при -78°C добавляли по каплям 1,6 М н-бутиллитий в гексанах (0,30 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение десяти минут, затем добавляли по каплям 4-толуолсульфонилхлорид (0,092 г, 0,48 ммоль) в сухом THF (1,5 мл) с последующим добавлением по каплям 1,6 М *н*-бутиллития в гексанах (0,30 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении, очищали путем хроматографии на силикагеле с применением градиента этилацетат/гексаны до 50% с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,040 г, 0,18 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 221,15 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 7,43-7,32 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,98-4,94 (m, 2H), 4,65-4,62 (m, 2H), 4,19-3,99 (m, 4H), 1,75 (s, 3H).



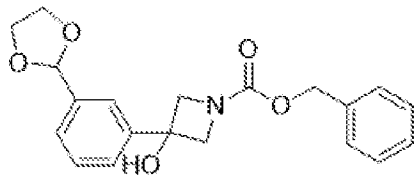
[00283] **Стадия 5. Получение 3-(3-метилоксетан-3-ил)бензальдегида.** К 2-(3-(3-метилоксетан-3-ил)фенил)-1,3-диоксолану (0,040 г, 0,18 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,139 мл, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем хроматографии на силикагеле при градиенте до 50% этилацетата/гексанов с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,030 г, 0,17 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 177,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 10,05 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 5,00-4,97 (m, 2H), 4,72-4,68 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 3H).



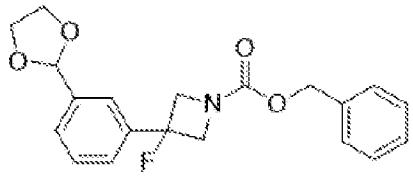
[00284] **Стадия 6. Получение 3-(3-метилоксетан-3-ил)бензойной кислоты, промежуточного соединения 33.0.** К 3-(3-метилоксетан-3-ил)бензальдегиду (0,030 г, 0,17 ммоль) в хлороформе (1 мл), ацетонитриле (1 мл) и воде (1,5 мл) добавляли перйодат натрия (0,181 г, 0,85 ммоль), а затем моногидрат трихлорида рутения(III) (0,050 г, 0,008 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и 50 мл 10% метанола в дихлорметане. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния и

концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,029 г, 0,15 ммоль). APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 191,1 (M-H)-. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 7,83-7,79 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,60-4,57 (m, 2H), 1,63 (s, 3H).

[00285] Промежуточное соединение 34.0. Получение 3-(1-((бензилокси)карбонил)-3-фторазетидин-3-ил)бензойной кислоты

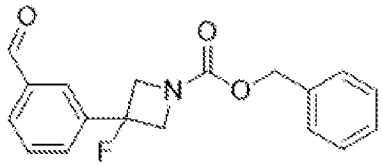


[00286] **Стадия 1. Получение бензил-3-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата.** К 2-(3-бромфенил)-1,3-диоксолану (1 мл, 6,6 ммоль) в сухом THF (10 мл) при -78°C добавляли по каплям 1,6 M *н*-бутиллитий в гексанах (4,6 мл, 7,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин., затем добавляли бензил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (1,356 г, 6,6 ммоль). Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивание в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и 50 мл этилацетата. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем хроматографии на силикагеле при градиенте до 100% этилацетата/гексанов с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,798 г, 2,2 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 356,10 (M+H)+. M+H=356,10, Rt=1,743 мин., 3 M ПОЛОЖИТ. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 7,66-7,63 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 5H), 5,81 (s, 1H), 5,17-5,14 (m, 2H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 2H), 4,19-4,00 (m, 4H).

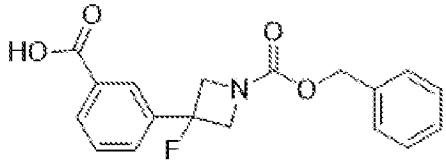


[00287] **Стадия 2. Получение бензил-3-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата.** К бензил-3-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилату (0,598 г, 1,7 ммоль) в сухом дихлорметане (16 мл) при -78°C добавляли по каплям трифторид (диэтиламино)серы (0,267 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл 1 M гидроксида натрия в воде и 50 мл дихлорметана. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем хроматографии на силикагеле при градиенте до 40% этилацетата/гексанов с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,443 г, 1,2 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 358,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 7,62-7,59 (m, 1H), 7,54-

7,46 (m, 3H), 7,44-7,33 (m, 5H), 5,82 (s, 1H), 5,19-5,15 (m, 2H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 2H).

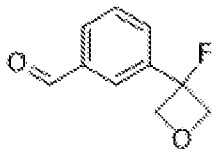


[00288] **Стадия 3. Получение бензил-3-фтор-3-(3-формилфенил)азетидин-1-карбоксилата.** К бензил-3-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-3-фторазетидин-1-карбоксилату (0,443 г, 1,2 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,950 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Образец концентрировали при пониженном давлении и очищали путем хроматографии на силикагеле при градиенте до 30% этилацетата/гексанов с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,389 г, 1,2 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 314,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 10,08 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,46-4,36 (m, 2H).



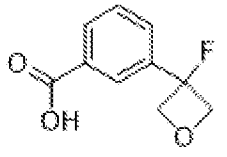
[00289] **Стадия 4. Получение 3-(1-((бензилокси)карбонил)-3-фторазетидин-3-ил)бензойной кислоты.** К бензил-3-фтор-3-(3-формилфенил)азетидин-1-карбоксилату (0,445 г, 1,4 ммоль) и перйодату натрия (1,519 г, 7,1 ммоль) в хлороформе (6 мл), ацетонитриле (6 мл) и воде (9 мл) добавляли моногидрат трихлорида рутения(III) (0,015 г, 0,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и 50 мл 10% метанола в дихлорметане. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде прозрачного красного масла (0,403 г, 1,2 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 330,1 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 8,28-8,22 (m, 1H), 8,18-8,12 (m, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,45-7,34 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,48-4,38 (m, 2H).

[00290] Промежуточное соединение 35.0. Получение 3-(3-фтороксетан-3-ил)бензойной кислоты



[00291] **Стадия 1. Получение 3-(3-фтороксетан-3-ил)бензальдегида**. К 3-бромбензальдегида диэтилацеталю (1 мл, 4,9 ммоль) в сухом THF (10 мл) при -78°C добавляли по каплям 1,6 M *н*-бутиллитий в гексанах (3,4 мл, 5,4 ммоль). Реакционную

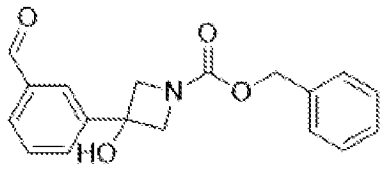
смесь перемешивали при -78°C в течение пятнадцати минут, затем добавляли по каплям оксетан-3-он (0,353 г, 4,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение тридцати минут. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 50 мл этилацетата. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта и очищали путем хроматографии на силикагеле при градиенте до 50% этилацетата/гексанов. Неочищенную смесь растворяли в сухом дихлорметане (10 мл), охлаждали до -78°C и добавляли по каплям диэтиламиносеры трифторид (0,16 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение тридцати минут. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл 1 М гидроксида натрия и 50 мл этилацетата. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем хроматографии на силикагеле при градиенте до 30% этилацетата/гексанов с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,051 г, 0,28 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 10,10 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 5,20



35.0

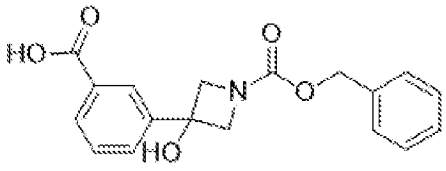
[00292] **Стадия 2. Получение 3-(3-фтороксетан-3-ил)бензойной кислоты, промежуточного соединения 35.0.** К 3-(3-фтороксетан-3-ил)бензальдегиду (0,051 г, 0,28 ммоль) в хлороформе (1 мл), ацетонитриле (1 мл) и воде (1,5 мл) добавляли перйодат натрия (0,304 г, 1,4 ммоль), а затем моногидрат трихлорида рутения(III) (0,003 г, 0,014 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и 50 мл дихлорметана. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (0,050 г, 0,26 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,25-8,23 (m, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 5,00-4,91 (m, 2H).

[00293] Промежуточное соединение 36.0. Получение 3-(1-((бензилокси)карбонил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)бензойной кислоты



[00294] **Стадия 1. Получение бензил-3-(3-формилфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата**. К бензил-3-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилату (0,199 г, 0,56 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную

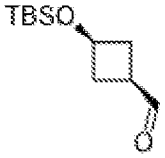
кислоту (0,430 мл, 5,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Образец концентрировали при пониженном давлении и очищали путем хроматографии на силикагеле при градиенте до 40% этилацетата/гексанов с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,144 г, 0,46 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 312,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 10,06 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 5H), 5,15 (s, 2H), 4,39-4,28 (m, 4H).



36.0

[00295] **Стадия 2. Получение 3-(1-((бензилокси)карбонил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)бензойной кислоты, промежуточного соединения 36.0.** К бензил-3-(3-формилфенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилату (0,144 г, 0,46 ммоль) и перйодату натрия (0,495 г, 2,3 ммоль) в хлороформе (2 мл), ацетонитриле (2 мл) и воде (3 мл) добавляли моногидрат трихлорида рутения(III) (0,005 г, 0,023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл воды и 50 мл 10% метанола в дихлорметане. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (0,105 г, 0,32 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 328,10 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 8,17-8,13 (m, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 2H).

[00296] Промежуточное соединение 37.0. Получение (1S,3s)-3-((R)-амино(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)циклобутан-1-ола

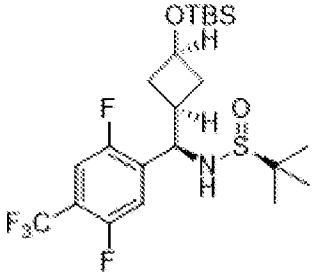


[00297] **Стадия 1. Получение (1s,3s)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутан-1-карбальдегида.** К раствору ((1s,3s)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)метанола (2,5 г, 11,6 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (7,35 г, 17,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C и затем раствор нагревали до к. т. Реакцию контролировали с помощью TLC-анализа. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем гасили с помощью раствора тиосульфата натрия-бикарбоната натрия 2:1. Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока фазы не становились прозрачными. Водн. слой экстрагировали один раз с помощью DCM, а объединенный органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде бесцветного масла (1,24 г, 5,78 ммоль). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,55 (d, J=2,5 Гц, 1H),

4,23 (tt, J=7,9, 6,8 Гц, 1H), 2,65 (ttd, J=9,9, 7,6, 2,5 Гц, 1H), 2,37-2,29 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 0,82 (s, 11H), 0,00 (s, 7H).

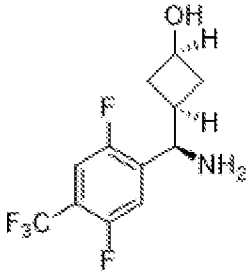


[00298] **Стадия 2. Получение (S)-N-((Z)-((1s,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** В 100 мл круглодонную колбу загружали (1s,3s)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутан-1-карбальдегид (1,85 г, 8,63 ммоль) и разбавляли с помощью 1,2-дихлорэтана (25 мл). К данному раствору добавляли (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид (1,05 г, 8,63 ммоль) и сульфат меди(II), безводный (2 экв.). Колбу снабжали конденсатором и нагревали до 55°C. Через 24 часа с помощью LCMS получили изображение пика, соответствующего масс-спектру, указывающему на требуемый продукт. Раствор комнатной температуры фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Материал оставляли под высоким вакуумом на всю ночь с получением продукта в виде вязкого зеленого масла (2,45 г, 7,71 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 318,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,92 (d, J=4,6 Гц, 1H), 4,24 (tt, J=8,0, 6,8 Гц, 1H), 2,95-2,77 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,05-1,74 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 7H).



[00299] **Стадия 3. Получение (S)-N-((R)-((1s,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** В 100 мл высушенную в печи 3-горлую круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли 1-бром-2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензол (1,09 г, 3,45 ммоль) в безводном THF (15 мл). Полученный раствор охлаждали до -70°C (внутренняя температура) с помощью бани с ацетоном и сухим льдом. Затем добавляли по каплям комплекс хлорида изопропилмагния и хлорида лития (2,79 мл, 3,62 ммоль, 1,3 M) при поддержании внутренней температуры реакции от -65°C до -70°C. Полученный раствор перемешивали при -70°C в течение 30 минут и затем добавляли по каплям (S)-N-((Z)-((1s,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид в 5 мл THF при поддержании внутренней температуры от -65 до -70 C. Полученный раствор перемешивали при той же температуре в течение 120 минут, затем удаляли сухой лед из охлаждающей бани и обеспечивали нагревание реакционной смеси до 0°C за 30 минут и до к. т. в течение ночи (за реакцией не наблюдали при 0°C - при к. т.

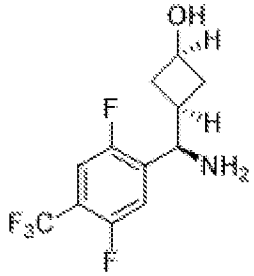
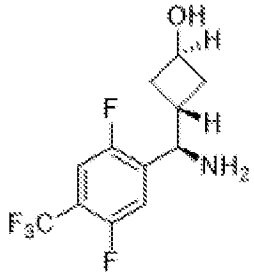
реакция продолжалась). Затем реакцию гасили с помощью 30 мл насыщенного хлорида аммония (водный раствор) и затем разбавляли с помощью 40 мл этилацетата и 40 мл воды. Слои взбалтывали и разделяли, органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного клейкого твердого вещества, которое очищали с помощью силикагеля, применяя градиент от 0 до 20% этилацетат/гексаны, с получением требуемого продукта в виде белой пены (1,06 г, 1,91 ммоль, смесь диастереомеров 2:1). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,82-7,60 (m, 4H), 5,77-5,61 (m, 2H), 4,46 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,12-4,02 (m, 2H), 2,43 (ddt, J=12,1, 10,5, 6,1 Гц, 2H), 2,17 (ddd, J=17,1, 9,8, 7,6 Гц, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H), 1,06 (s, 18H), 0,84 (d, J=2,1 Гц, 18H), 0,00 (s, 12H).



[00300] **Стадия 4. Получение (1S,3s)-3-((R)-амино(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)циклобутан-1-ола (промежуточного соединения 37.0).** К раствору (S)-N-((R)-((1s,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,95 г, 1,90 ммоль) в 15 мл метанола при 0°C на ледяной бане в атмосфере аргона добавляли по каплям 4 M HCl в диоксане (1,42 мл, 5,70 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., и нагревали до к. т., и перемешивали в течение 30 минут при постоянном контроле с помощью TLC-анализа. Реакцию считали завершенной через 30 минут (LCMS-анализ). После завершения реакции реакционную смесь гасили с помощью добавления триэтиламина (10 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и оставшееся белое твердое вещество разделяли между насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл) и DCM (30 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью дополнительного количества DCM (30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта в виде вязкого масла (0,51 г, 1,81 ммоль). APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 282,20 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,70 (dt, J=9,9, 3,7 Гц, 2H), 5,08-4,87 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,86 (d, J=6,3 Гц, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,17 (d, J=40,5 Гц, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,61 (ddt, J=29,0, 10,0, 8,2 Гц, 2H).

[00301] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, изложенной выше, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

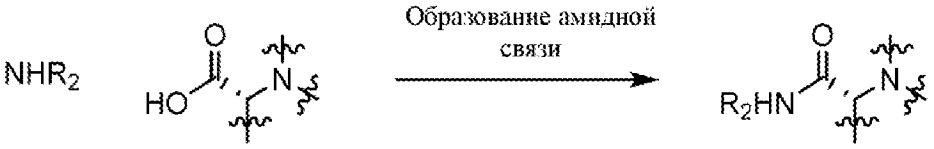
Таблица 12

Промежуточное соединение	Реагенты	Структура, название и данные
Промежуточное соединение 37.0	((1S,3S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)метанол	 (1S,3s)-3-((R)-амино(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)циклобутан-1-ол LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 282,20 (M+H)+
Промежуточное соединение 37.1	((1R,3R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)метанол	 (1R,3r)-3-((R)-амино(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)циклобутан-1-ол LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 282,20 (M+H)+

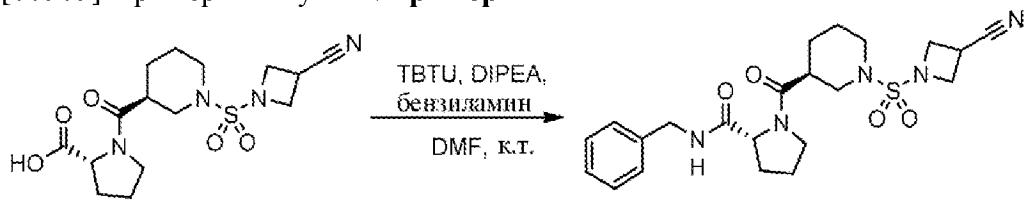
[00302] Общие процедуры

[00303] Путь A.

[00304] Общая схема пути A:



[00305] Примерный путь A: **пример 758**



Промежуточное соединение 1.0

Пример 758

[00306] Стадия 1. В 40 мл флакон с возможностью снижения давления загружали (R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (**промежуточное соединение 1**, 150 мг, 0,41 ммоль) и DMF (2,0 мл). К данному раствору добавляли DIPEA (0,20 мл, 1,15 ммоль), бензиламин (0,10 мл, 0,92 ммоль) и TBTU (195 мг, 0,61 ммоль) в указанном порядке. Флакон герметично закрывали и обеспечивали перемешивание его содержимого при комнатной температуре в течение 30 мин. Неочищенный материал фильтровали через шприцевую фильтрующую насадку, размер пор 0,45 мкм, и очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% муравьиная кислота, B: ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением (R)-N-бензил-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоксамида (**пример 758**, 145 мг) в виде рыхлого белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,18-7,38 (m, 5H), 4,62 (br d, J=5,97 Гц, 1H), 4,40-4,50 (m, 2H), 4,10-4,17 (m, 4H), 3,78 (br d, J=12,07 Гц, 2H), 3,57-3,66 (m, 2H), 3,42-3,49 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,69-2,82 (m, 2H), 2,44-2,49 (m, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 1,49-2,14 (m, 7H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 460,2 (M+H)+.

[00307] Во втором иллюстративном примере соединение из примера 403 получают с помощью способа, соответствующего общей схеме пути A.

[00308] Пример 402. Получение (2R,4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамида

[00309] Стадия 1. Получение (2R,4S)-*трет*-бутил-2-(((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата. (R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид (промежуточное соединение 9.5, 1,4 г, 5,14 ммоль), TBTU (1,7 г, 5,14 ммоль) и (2R,4S)-1-Boc-4-фторпирролидин-2-карбоновую кислоту (1,2 г, 5,14 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Добавляли DCM (26 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. при введении DIPEA (2,70 мл, 15,43 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Неочищенный раствор затем переносили непосредственно на следующую стадию. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 471,0 (M+Na)+.

[00310] Стадия 2. Получение (2R,4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамида. Неочищенный (2R,4S)-*трет*-бутил-2-(((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (2,31 г, 5,14 ммоль), растворенный в DCM (25,7 мл), из предыдущей стадии перемешивали при к. т. Добавляли по каплям TFA (7,66 мл, 103 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и продукт применяли непосредственно без очистки. LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 349,2 (M+H)+.

[00311] Стадия 3. Получение (2R,4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамида. В 50 мл круглодонную колбу загружали (2R,4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фторпирролидин-2-карбоксамид (1,69 г, 5,00 ммоль), DIPEA (2,6 мл, 15,0 ммоль), 3-(метилсульфонил)бензойную кислоту (1,00 г, 5,00 ммоль), TBTU (1,69 г, 5,25 ммоль) и DMF (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. и затем непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,78 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,57-8,92 (m, 1 H), 7,46-8,11 (m, 7 H), 5,17-5,42 (m, 1 H), 4,56-4,76 (m, 2 H), 3,49-4,25 (m, 6 H), 1,81-2,04 (m, 1 H), 0,80-1,29 (m, 1 H), -0,23-0,66 (m, 4 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,0 (M+H)+.

[00312] В третьем иллюстративном примере соединение из примера 365 получают с помощью способа, соответствующего общей схеме пути A.

[00313] Пример 364. Получение (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамида

[00314] Стадия 1. Получение (R)-*трет*-бутил-2-(((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. В 50 мл круглодонную колбу с якорем магнитной мешалки загружали (R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид (промежуточное соединение 9.5, 940 мг, 3,49 ммоль), DIPEA (1,82 мл, 10,5 ммоль), N-(*трет*-бутоксикарбонил)-D-пролин (750 мг, 3,49 ммоль) и TBTU (1,12 г, 3,49 ммоль) в DCM (7,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., а затем один раз промывали с помощью 1 н. HCl и затем один раз солевым раствором. Органические слои разделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт адсорбировали на силикагеле и очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш) с помощью 0-100% EtOAc/гексанов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,45 г, 3,37 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,42-7,53 (m, 1 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,31 (br d, J=9,86 Гц, 1 H), 4,12-4,73 (m, 2 H), 3,20-3,71 (m, 2 H), 1,75-2,55 (m, 4 H), 1,10-1,77 (m, 11 H), 0,48-0,77 (m, 2 H), 0,26-0,48 (m, 2 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 453,2 (M+Na)+.

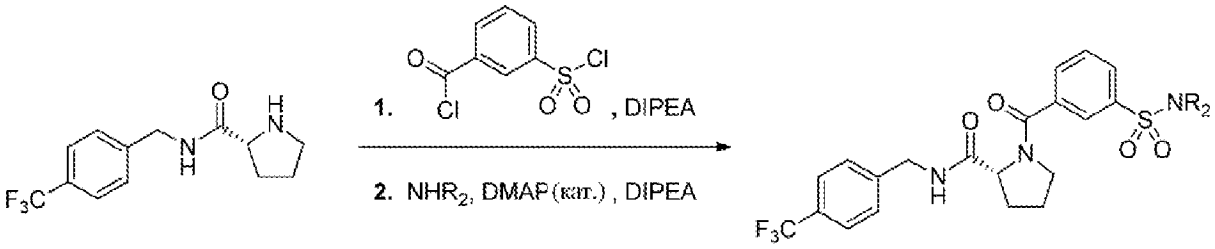
[00315] Стадия 2. Получение (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида. В 100 мл круглодонную колбу с якорем магнитной мешалки загружали (R)-*трет*-бутил-2-(((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат (1,45 г, 3,37 ммоль), DCM (15 мл) и HCl (4 M в 1,4-диоксане, 12,63 мл, 50,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (1,20 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 9,75-10,22 (m, 1 H), 9,46

(br d, J=6,75 Гц, 1 H), 8,47 (br d, J=2,85 Гц, 1 H), 7,69-7,78 (m, 1 H), 7,59-7,69 (m, 2 H), 4,43-4,56 (m, 1 H), 4,25 (br t, J=7,79 Гц, 1 H), 3,33 (s, 1 H), 3,16 (br t, J=7,14 Гц, 2 H), 2,25-2,42 (m, 1 H), 1,72-1,96 (m, 2 H), 1,61-1,72 (m, 1 H), 1,19-1,37 (m, 1 H), 0,56-0,68 (m, 1 H), 0,50 (tt, J=8,79, 4,57 Гц, 1 H), 0,41 (dq, J=9,47, 4,80 Гц, 1 H), 0,34 (dt, J=9,54, 4,70 Гц, 1 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 331,2 (M+H)+.

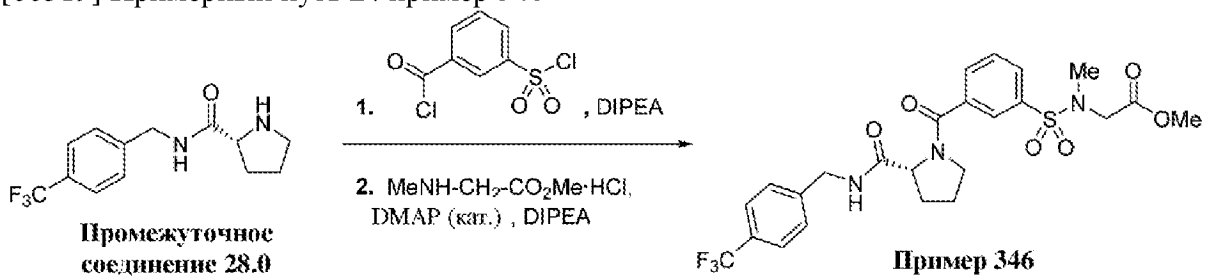
[00316] Стадия 3. Получение (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамида. 3-(Метилсульфонил)бензойную кислоту (1,15 г, 5,76 ммоль), TBTU (1,85 г, 5,76 ммоль) и (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)пирролидин-2-карбоксамид (1,59 г, 4,8 ммоль) суспендировали в DCM (24 мл). Добавляли по каплям DIPEA (2,5 мл, 14,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали один раз насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт непосредственно очищали посредством препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,58 г, 3,08 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,49-8,78 (m, 1 H), 7,51-8,07 (m, 7 H), 4,18-4,65 (m, 2 H), 3,38-3,69 (m, 2 H), 3,25-3,31 (m, 3 H), 2,13-2,29 (m, 1 H), 1,64-1,92 (m, 3 H), 0,88-1,29 (m, 1 H), -0,06-0,66 (m, 4 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,2 (M+H)+.

[00317] Путь B.

[00318] Общая схема пути B:



[00319] Примерный путь B: пример 346



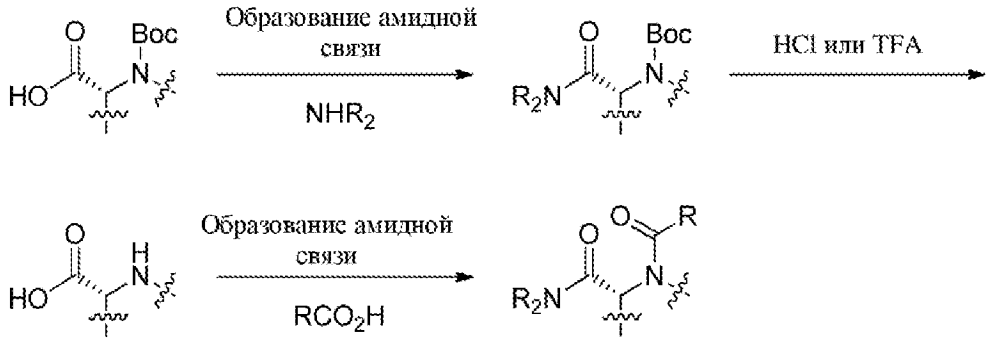
Промежуточное соединение 28.0 **Пример 346**

[00320] Стадия 1. 3-(Хлорсульфонил)бензоилхлорид (0,091 мл, 0,379 ммоль) растворяли в DCM (1,0 мл) при 0°C. Добавляли DIPEA (0,165 мл, 0,948 ммоль), а затем по каплям (R)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (**промежуточное соединение 28.0**, 0,06 г, 0,190 ммоль) в течение 15 минут. Затем добавляли гидрохлорид сложного метилового эфира саркозина, DMAP (0,023 г, 0,190 ммоль) и DIPEA (0,165 мл,

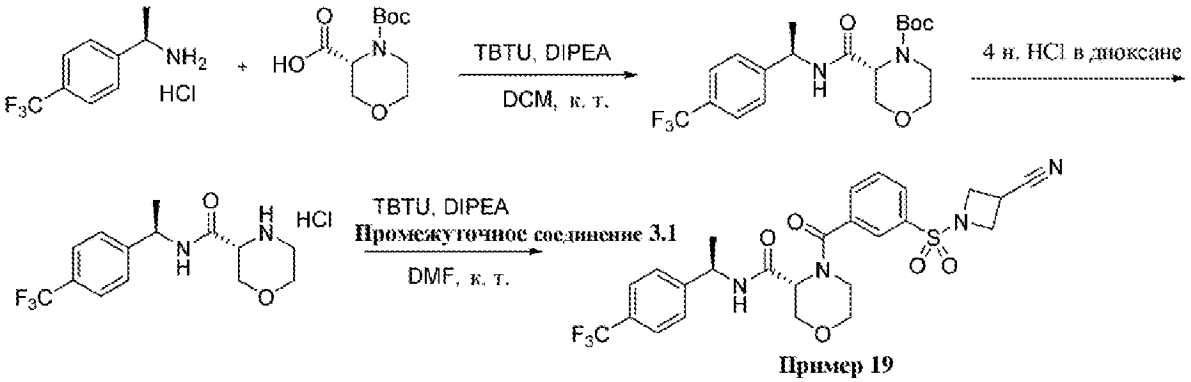
0,948 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к. т. в течение 60 мин. Неочищенный материал фильтровали через шприцевую фильтрующую насадку, размер пор 0,45 мкм, и очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% муравьиная кислота, B: ацетонитрил, 0,1% муравьиная кислота, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением метил-(R)-2-(N-метил-3-(2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)фенилсульфонамидо)ацетата, **пример 346** (13 мг), в виде рыхлого белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,27-7,92 (m, 9H), 7,24-7,25 (m, 1H), 4,62-4,76 (m, 1H), 4,38-4,54 (m, 2H), 3,92-4,01 (m, 2H), 3,45-3,59 (m, 4H), 3,30-3,43 (m, 1H), 2,74-2,90 (m, 3H), 2,35-2,47 (m, 1H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,96-2,13 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+.

[00321] Путь C.

[00322] Общая схема пути C:



[00323] Примерный путь C: **пример 19**



[00324] Стадия 1. В 40 мл флакон с возможностью снижения давления загружали (R)-4-*(трет*-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоновую кислоту (500 мг, 2,16 ммоль) и растворяли в DCM (10 мл). К данному перемешиваемому раствору при к. т. добавляли DIPEA (0,94 мл, 5,41 ммоль), (R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этанамин (532 мг, 2,81 ммоль) и TBTU (764 мг, 2,38 ммоль). Через 2 часа при к. т. неочищенный материал загружали непосредственно в колонку с силикагелем и очищали с помощью флеш-хроматографии (50 г Biotage, элюирование с помощью 0-50% смеси этилацетат:этанол 3:1 (об./об.) в гептане) с получением *трет*-бутил-(R)-3-(((R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)карбамоил)морфолин-4-карбоксилата (829 мг, 2,06 ммоль) в

виде аморфной белой пены. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 425,2 (M+Na)+.

[00325] Стадия 2. В 40 мл флакон с возможностью снижения давления загружали *трет*-бутил-(R)-3-(((R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)карбамоил)морфолин-4-карбоксилат (829 мг, 2,06 ммоль) и растворяли в дихлорметане (10 мл). К данному раствору добавляли 4,0 M HCl в диоксане (2,06 мл, 8,24 ммоль). Флакон герметично закрывали и обеспечивали перемешивание его содержимого при к. т. в течение 19 ч. Белый осадок собирали с помощью фильтрации и промывали гептаном с получением (R)-N-((R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)морфолин-3-карбоксамида гидрохлорида (635 мг) в виде аналитически чистого белого твердого вещества. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 303,2 (M+H)+.

[00326] Стадия 3. В 40 мл флакон с возможностью снижения давления загружали (R)-N-((R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)морфолин-3-карбоксамида гидрохлорид (150 мг, 0,443 ммоль) и DMF (2,5 мл). К данному перемешиваемому раствору при к. т. добавляли DIPEA (0,50 мл, 2,86 ммоль), 3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 3.1**, 130 мг, 0,487 ммоль) и в конце TBTU (213 мг, 0,664 ммоль). Флакон герметично закрывали и обеспечивали перемешивание его содержимого в течение 24 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли небольшим количеством воды, фильтровали через шприцевую фильтрующую насадку, размер пор 0,45 мкм, и очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением (R)-4-(3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-N-((R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)морфолин-3-карбоксамида, также называемого (3R)-4-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-3-морфолинкарбоксамидом, **пример 19** (221,2 мг), в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,52-8,73 (m, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,75-7,88 (m, 3H), 7,70 (br d, J=8,04 Гц, 2H), 7,54 (br d, J=6,62 Гц, 2H), 5,05 (br s, 1H), 4,20-4,44 (m, 2H), 3,52-4,07 (m, 8H), 3,10-3,49 (m, 2H), 1,32-1,48 (m, 3H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 551,2 (M+H)+.

[00327] Второй иллюстративный пример получают с помощью общей схемы пути C.

[00328] Пример 218. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (данное соединение также называют в данном документе (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидом).

[00329] **Стадия 1. Получение (S, E)-N-(4-хлор-2,5-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид (18,88 г, 156 ммоль и сульфат меди(II) (9,42 г, 212 ммоль) суспендировали в 1,2-дихлорэтане (283 мл) при к. т. Добавляли 4-хлор-2,5-дифторбензальдегид (25,00 г, 142 ммоль) и реакционную смесь

нагревали до 55°C в течение 12 ч. Мутный желтый раствор фильтровали через целит и диоксид кремния. Осадок на фильтре промывали 1,2-дихлорэтаном (250 мл) и затем фильтрат концентрировали с получением бледно-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,61 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 2H), 1,20 (s, 9H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 280,0 (M+H)+.

[00330] **Стадия 2. Получение (S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** (S, E)-N-(4-хлор-2,5-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (4,0 г, 14,3 ммоль) растворяли в DCM (72 мл) и охлаждали при -78°C. Затем добавляли по каплям циклопропилмагния бромид (1 M в 2-MeTHF, 21,5 мл, 21,5 ммоль, 1,5 эквив.), обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали ее в течение дополнительных 2 часов. Реакцию гасили с помощью добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония при быстром перемешивании. Органические слои разделяли и водный слой дважды промывали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш), используя 10-70% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде вязкого желтого масла. Стереохимию определяли, исходя из литературной практики (Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. Acc. Chem. Res. **2002**, 35, 984). ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,10-7,20 (m, 1 H), 3,90 (d, J=9,34 Гц, 1 H), 3,59 (br s, 1 H), 1,23 (s, 8 H), 0,67-0,77 (m, 1 H), 0,44-0,62 (m, 3 H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 322,2 (M+H)+.

[00331] **Стадия 3. Получение (R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метанамина гидрохлорида (промежуточного соединения 9.2).** (S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,8 г, 12,0 ммоль) растворяли в метаноле (14,0 мл) с последующим добавлением HCl (4 M в диоксане, 6 мл, 24,0 ммоль). Раствор перемешивали 2 ч. и затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Неочищенное твердое вещество суспендировали в EtOAc и затем твердые вещества собирали с помощью фильтрации с получением (R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метанамина гидрохлорида (**промежуточного соединения 9.2**, 2,6 г) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,88 (br s, 3 H), 7,99 (dd, J=9,85, 6,32 Гц, 1 H), 7,77 (dd, J=9,43, 6,22 Гц, 1 H), 3,79 (br d, J=8,50 Гц, 1 H), 1,35-1,44 (m, 1 H), 0,64-0,72 (m, 2 H), 0,48-0,57 (m, 1 H), 0,28-0,35 (m, 1 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 201,2 (M-NH_2)+.

[00332] Стадия 4. Получение (1R,3R,5R)-*трет*-бутил-3-(((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата. В 20 мл флакон с магнитным якорем загружали (1R,3R,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,440 ммоль), TBTU (141 мг, 0,440 ммоль), (R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метанамина гидрохлорид (промежуточное соединение 9.2, 112 мг, 0,440 ммоль), DIPEA (0,129 мл, 0,88 ммоль) и

DCM (1,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч., концентрировали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш), используя 0-50% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (178 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,22-8,72 (m, 1 H), 7,25-7,70 (m, 2 H), 4,06-4,56 (m, 2 H), 3,36 (br d, J=3,89 Гц, 1 H), 1,57-1,80 (m, 1 H), 1,12-1,56 (m, 13 H), 0,74-0,94 (m, 2 H), 0,39-0,70 (m, 3 H), 0,22-0,39 (m, 2 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 465,2 (M+Na)+.

[00333] Стадия 5. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорида (промежуточного соединения 28.4). В 100 мл круглодонную колбу с якорем магнитной мешалки загружали (1R,3R,5R)-*трет*-бутил-3-(((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (1,9 г, 4,4 ммоль), HCl (4 M в диоксане, 2,2 мл, 8,9 ммоль) и DCM (11,0 мл). После перемешивания при к. т. в течение 2 ч. летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (промежуточного соединения 28,4, 1,60 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 10,55 (br s, 1 H) 9,33 (d, J=7,27 Гц, 1 H) 8,74 (br s, 1 H) 7,64 (t, J=7,56 Гц, 1 H) 7,60 (t, J=7,76 Гц, 1H) 4,56 (dd, J=10,90, 3,11 Гц, 1 H) 4,35-4,44 (m, 1H) 3,56 (s, 1 H) 3,23-3,30 (m, 1 H) 2,47-2,53 (m, 3H) 2,00 (dd, J=13,75, 3,11 Гц, 1 H) 1,67-1,76 (m, 1 H) 1,19-1,30 (m, 2 H) 0,69-0,87 (m, 2 H) 0,44-0,61 (m, 3 H) 0,25-0,42 (m, 2 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 327,2 (M+H)+.

[00334] Стадия 6. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 218). 5-(Метилсульфонил)-3-пиридинкарбоновую кислоту (2,28 г, 11,32 ммоль), TBTU (3,82 г, 11,89 ммоль) и (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида гидрохлорид (промежуточное соединение 28.4, 3,7 г, 11,32 ммоль) суспендировали в DCM (56,6 мл) при к. т. Добавляли DIPEA (5,92 мл, 34,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали один раз с помощью 1 н. HCl, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (**пример 218**, 2,77 г).

[00335] Третий иллюстративный пример получали с помощью общей схемы пути C.

[00336] Пример 314. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(2-(метилсульфонил)изоникотиноил)-2-

азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, также называемого (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидом

[00337] Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(2-(метилсульфонил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида. TBTU (78 мг, 0,24 ммоль), (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (промежуточное соединение 28.4, 72 мг, 0,22 ммоль) и 2-(метилсульфонил)изоникотиновую кислоту (49 мг, 0,24 ммоль) растворяли в DMF (1,1 мл) при к. т. Добавляли DIPEA (0,12 мл, 0,660 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением белого твердого вещества (пример 314, 48,1 мг).

[00338] В четвертом иллюстративном примере соединение из примера 214 получают с помощью способа, соответствующего общей схеме пути C.

[00339] Пример 214. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (данное соединение также называют в данном документе (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидом).

[00340] **Стадия 1. Получение 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензальдегида.** К раствору 1-бром-2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензола (130 г, 498 ммоль, Oakwood, Inc.) в THF (1,3 л) добавляли по каплям изопропилмагния хлорид (2 M раствор в THF, 274 мл, 548 ммоль) в атмосфере азота при -45°C. Реакционную смесь перемешивали при -45°C в течение 30 мин., а затем медленно добавляли DMF (174 мл, 2,24 моль) и перемешивали в течение 20 мин. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 0°C и гасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (500 мл), разбавляли водой (1,5 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×2 л). Органические экстракты промывали солевым раствором (2,0 л) и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензальдегида (65 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d): δ 10,38 (s, 1H), 7,71 (dd, J=9,2, 5,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=9,2, 5,2 Гц, 1H).

[00341] **Стадия 2. Получение (S, E)-N-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** К суспензии сульфата меди(II) (228 г, 1,43 моль) и (S)-(-)-2-метилпропан-2-сульфинамида (130 г, 1,07 моль) в 1,2-дихлорэтане (2,2 л) добавляли 2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензальдегид (150 г, 0,714 моль) при к. т. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали 1,2-

дихлорэтаном (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 60-120 меш) при элюировании с помощью 4-10% EtOAc в гексанах с получением (S, E)-N-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (195 г) в виде коричневого вязкого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d): δ 8,88 (s, 1H), 7,85 (dd, J=9,6, 5,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=9,2, 5,2 Гц, 1H), 1,31 (s, 9H).

[00342] Стадия 3. Получение (S)-N-((S)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида. Раствор (S, E)-N-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (195 г, 622 ммоль) в DCM (3,6 л) охлаждали до -78°C. Затем добавляли по каплям циклопропилмагния бромид (0,5 M в THF, 1,87 л, 934 ммоль) в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительного 1 ч. и затем обеспечивали ее нагревание до к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (700 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×700 мл). Органические экстракты промывали водой (500 мл), солевым раствором (500 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш), используя 5-15% EtOAc в гексанах. Пик (минорный) первого элюируемого соединения относили к (S)-N-((S)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (16 г), исходя из литературной практики (см. Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984), и собирали в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,78-7,65 (m, 2H), 5,95 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=8,0, 7,4 Гц, 1H), 1,27-1,20 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,65-0,60 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 356,1 (M+H)+. Пик (основной) второго элюируемого соединения относили к (R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (95 г), исходя из литературной практики (Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984), и собирали в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,78-7,70 (m, 2H), 5,73 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,87 (dd, J=8,0, 6,8 Гц, 1H), 1,32-1,27 (m, 1H), 1,08 (s, 9H), 0,65-0,61 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 356,2 $(M+H)^+$.

[00343] **Стадия 4. Получение (R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорида, промежуточного соединения 8.0.** К раствору (S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (95 г, 268 ммоль) в метаноле (450 мл) добавляли HCl (4 M в диоксане, 134 мл, 535 ммоль) при 0°C и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с помощью DCM (500 мл). Оставшееся твердое вещество растирали в порошок с диэтиловым эфиром (500 мл), собирали с помощью фильтрации и

высушивали под вакуумом с получением (R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорида (**промежуточного соединения 8.0**, 73 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,10 (s, 3H), 8,19 (dd, J=10,8, 5,6 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 3,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H), 0,78-0,68 (m, 2H), 0,57-0,53 (m, 1H), 0,39-0,33 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 252,1 (M+H)+.

[00344] Стадия 5. Получение (1R,3R,5R)-*трет*-бутил-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата. В 50 мл круглодонную колбу загружали TBTU (1,61 г, 5,0 ммоль), DIPEA (2,6 мл, 15,0 ммоль), (R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид (промежуточное соединение 8.0, 1,44 г, 5,00 ммоль), (1R,3R,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (1,14 г, 5,00 ммоль) и DCM (12,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. и затем разбавляли с помощью DCM, а потом промывали с помощью 1 н. HCl, насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и солевого раствора. Органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением вязкого желтого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш), используя 0-50% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,01 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,52-8,76 (m, 1 H) 7,66-7,78 (m, 1 H) 7,56-7,66 (m, 1H) 4,55 (br dd, J=10,90, 2,85 Гц, 1 H) 4,31-4,46 (m, 2 H) 3,27-3,36 (m, 1 H) 2,60 (td, J=12,46, 6,23 Гц, 1 H) 1,80 (dd, J=13,36, 2,72 Гц, 1 H) 1,40-1,52 (m, 1 H) 1,37 (s, 3 H) 1,19-1,32 (m, 2H) 1,10 (s, 5 H) 0,94-1,07 (m, 1 H) 0,79-0,94 (m, 1 H) 0,19-0,64 (m, 5 H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 483,2 (M+Na)+.

[00345] Стадия 6. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида метансульфоната. В 500 мл круглодонную колбу, оснащенную якорем магнитной мешалки, обратным конденсатором и впускным отверстием для аргона, загружали (1R,3R,5R)-*трет*-бутил-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (24,3 г, 52,8 ммоль) и метил-*трет*-бутиловый эфир (200 мл). Колбу помещали в термоблок и нагревали до 50°C, затем с помощью шприца добавляли по каплям метансульфоновую кислоту (5,14 мл, 79 ммоль) на протяжении 5 мин. (после добавления ~1 мл начинается медленное выделение газа). Смесь перемешивали при 50°C, пока не прекращалось выделение газа (~2 ч.), после чего осаждалось белое твердое вещество. Обеспечивали достижение смесью к. т. и перемешивали ее в течение ночи при к. т. Белое твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью 20 мл MTBE и высушивали с получением (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида метансульфоната в виде белого твердого вещества (21,13 г, 46,3 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,46 (d, J=8,04 Гц, 1 H) 7,67 -7,76 (m, 2 H) 4,32 (t, J=8,82 Гц, 1 H) 3,73-3,84 (m, 1 H) 3,22 (br s, 1 H) 2,79 (td, J=6,29,

2,72 Гц, 1 H) 1,92-2,06 (m, 2 H) 1,35 (qd, J=8,52, 4,54 Гц, 1 H) 1,18-1,29 (m, 1 H) 0,51-0,61 (m, 1 H) 0,46 (tt, J=8,56, 4,41 Гц, 1 H) 0,25-0,38 (m, 3 H) -0,35 - -0,24 (m, 1 H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 361,2 (M+H)+.

[00346] Стадия 7. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 214). К суспензии (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида метансульфоната (11,19 г, 24,52 ммоль) в изопропилацетате (65,0 мл) добавляли 5-(метилсульфонил)никотиновую кислоту (4,93 г, 24,52 ммоль), а затем DIPEA (12,85 мл, 73,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин., затем добавляли по каплям циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50 вес. % раствор в EtOAc, 21,89 мл, 36,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь обрабатывали с помощью HCl (2 н., 36,8 мл, 73,5 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. при к. т. Органический слой отделяли и промывали водой и солевым раствором, фильтровали через целит и концентрировали с получением желтого масла. Данное масло разбавляли с помощью 10 мл i-PrOH, нагревали до 60°C и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Осажденный материал собирали с помощью фильтрации, промывали с помощью i-PrOH (~15 мл) и высушивали с получением (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 214, 9,68 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,83-9,24 (m, 2 H), 8,28-8,80 (m, 2 H), 7,68-7,82 (m, 1 H), 7,36-7,64 (m, 1 H), 4,00-5,05 (m, 2 H), 3,34-3,41 (m, 4 H), 2,56-2,76 (m, 1 H), 1,53-1,79 (m, 2 H), -0,28-1,24 (m, 7 H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+.

[00347] В пятом иллюстративном примере соединение из примера 279 получают с помощью способа, соответствующего общей схеме пути C.

[00348] Пример 279. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(метилсульфонил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, также называемого в данном документе (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамидом

[00349] Стадия 1. Получение (1R,3R,5R)-*трет*-бутил-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата. В 50 мл круглодонную колбу загружали TBTU (1,61 г, 5,0 ммоль), DIPEA (2,6 мл, 15,0 ммоль), (R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорид (промежуточное соединение 8.0, 1,44 г, 5,00 ммоль), (1R,3R,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (1,14 г, 5,00 ммоль) и DCM (12,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. и затем разбавляли с помощью DCM, а потом промывали с помощью 1 н. HCl, насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и солевого раствора. Органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением вязкого желтого масла, которое

очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш), используя 0-50% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,01 г). 8,52-8,76 (m, 1 H) 7,66-7,78 (m, 1 H) 7,56-7,66 (m, 1H) 4,55 (br dd, J=10,90, 2,85 Гц, 1 H) 4,31-4,46 (m, 2 H) 3,27-3,36 (m, 1 H) 2,60 (td, J=12,46, 6,23 Гц, 1 H) 1,80 (dd, J=13,36, 2,72 Гц, 1 H) 1,40-1,52 (m, 1 H) 1,37 (s, 3 H) 1,19-1,32 (m, 2H) 1,10 (s, 5 H) 0,94-1,07 (m, 1 H) 0,79-0,94 (m, 1 H) 0,19-0,64 (m, 5 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 483,2 (M+Na)+.

[00350] Стадия 2. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида. В 50 мл круглодонную колбу загружали (1R,3R,5R)-*трет*-бутил-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (2,01 г, 4,37 ммоль) и DCM (8,8 мл) с последующим добавлением TFA (3,4 мл, 43,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем разбавляли с помощью 50 мл DCM. Избыток кислоты гасили путем добавления по каплям насыщенного раствора бикарбоната натрия при быстром перемешивании. Слои разделяли и водную фракцию промывали дважды с помощью 50 мл DCM. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (1,51 г, 4,2 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,46 (d, J=8,04 Гц, 1 H) 7,67-7,76 (m, 2 H) 4,32 (t, J=8,82 Гц, 1 H) 3,73-3,84 (m, 1 H) 3,22 (br s, 1 H) 2,79 (td, J=6,29, 2,72 Гц, 1 H) 1,92-2,06 (m, 2 H) 1,35 (qd, J=8,52, 4,54 Гц, 1 H) 1,18-1,29 (m, 1 H) 0,51-0,61 (m, 1 H) 0,46 (tt, J=8,56, 4,41 Гц, 1 H) 0,25-0,38 (m, 3 H) -0,35 - -0,24 (m, 1 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 361,2 (M+H)+.

[00351] Стадия 3. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(метилсульфонил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида. В 25 мл круглодонную колбу загружали (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (273 мг, 0,758 ммоль), 2-(метилсульфонил)изоникотиновую кислоту (152 мг, 0,758 ммоль), TBTU (243 мг, 0,758 ммоль), DIPEA (0,377 мл, 2,17 ммоль) и DMF (3,6 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением указанного в заголовке соединения (237,8 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,94 (d, J=4,80 Гц, 1 H), 8,75 (d, J=7,40 Гц, 1 H), 7,83-8,27 (m, 2 H), 7,69-7,81 (m, 1 H), 7,59 (dd, J=11,03, 5,45 Гц, 1 H), 4,11-5,04 (m, 2 H), 3,19-3,37 (m, 4 H), 2,54-2,76 (m, 1 H), 1,53-1,83 (m, 2 H), -0,22-1,30 (m, 7 H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,0 (M+H)+.

[00352] В шестом иллюстративном примере соединение из примера 270 получают с помощью способа, соответствующего общей схеме пути C.

[00353] Пример 270. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-

(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида

[00354] Стадия 1. (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид. При к. т. к раствору (1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (промежуточного соединения 5.0, 47 мг, 0,151 ммоль), (R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорида (промежуточного соединения 9.5, 37 мг, 0,138 ммоль), гидроксибензотриазола (37 мг, 0,275 ммоль) и **O-(бензотриазол-1-ил)-*N*, *N*, *N*′,*N*′-тетраметилурония гексафторфосфата (104 мг, 0,275 ммоль)** в DMF (0,6 мл) добавляли DIPEA (0,24 мл, 1,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин., затем разбавляли водой (0,5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×1 мл). Органическую фазу высушивали и концентрировали с получением вязкого масла, которое очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (10%-100% воды (вес/0,1% TFA)/ацетонитрила (вес/0,1% TFA), градиент 40 мин., колонка Phenomonex Gemini 5 мкм C18) с получением требуемого продукта (68,0 мг, 0,130 ммоль) в виде белой пены. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,74 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,18 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,74-7,59 (m, 2H), 4,96 (dd, J=11,5, 3,5 Гц, 2H), 4,58 (t, J=7,9 Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,82-1,60 (m, 3H), 1,13-1,05 (m, 1H), 0,82-0,66 (m, 2H), 0,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 0,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 0,35 (d, J=4,7 Гц, 2H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,2 (M+H)+.

[00355] Получение общего промежуточного соединения 5.0 (1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты:

[00356] **Стадия 1. Получение (1R,3R,5R)-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрохлорида.** В 100 мл круглодонную колбу загружали (1R,3R,5R)-2-*трет*-бутил-3-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилат (1,0 г, 3,92 ммоль, Synthonix, Inc.) и DCM (13,0 мл). К данному раствору добавляли HCl (4,0 M в диоксане, 4,90 мл, 19,6 ммоль). Через 2,5 ч. при к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с помощью метанола (2×10 мл) с получением (1R,3R,5R)-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрохлорида (0,751 г, 100%) в виде пены. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 156,2 (M+H)+.

[00357] **Стадия 2. Получение (1R,3R,5R)-этил-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.** В 100 мл круглодонную колбу загружали (1R,3R,5R)-этил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата гидрохлорид (0,75 г, 3,9 ммоль) и DCM (20 мл). К данному перемешиваемому раствору при к. т. добавляли 3-(метилсульфонил)бензойную кислоту (1,2 г, 5,9 ммоль), TBTU (1,9 г, 5,9 ммоль) и DIPEA (3,4 мл, 19,6 ммоль). Через 24 ч. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло разбавляли с помощью DCM и очищали с помощью MPLC на силикагеле, элюируя с помощью 0-50% EtOAc в гептане, с получением (1R,3R,5R)-этил-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (1,1 г, 83%). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 338,0 (M+H)+.

[00358] **Стадия 3. Получение (1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты, промежуточного соединения 5.0.** В 50 мл круглодонную колбу добавляли (1R,3R,5R)-этил-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (1,0 г, 3,0 ммоль), гидроксид лития (0,14 г, 14,8 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем разбавляли водой и подкисляли до pH=2 с помощью 1 н. HCl. Смесь экстрагировали с помощью смеси DCM/MeOH 3:1 и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (0,81 г) в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.). масса/заряд: 310,0 (M+H)+.

[00359] Получение общего промежуточного соединения 9.5 (R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорида.

[00360] Стадия 1. Получение (S, E)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (общего промежуточного соединения 9.5). Сульфат меди(II) (31,2 г, 195 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (17,35 г, 143 ммоль) суспендировали в 1,2-дихлорэтане (260 мл). Добавляли 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (25 г, 130 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 55°C. Смесь фильтровали через слой целита и силикагель. Осадок на фильтре промывали 1,2-дихлорэтаном и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (S, E)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде вязкого желтого масла (38,3 г, 130 ммоль). ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,14 (t, J=7,40 Гц, 1 H), 7,51 (d, J=8,30 Гц, 1 H), 7,45 (d, J=9,86 Гц, 1 H), 1,29 (s, 9 H). LCMS (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 296,0 (M+H)+.

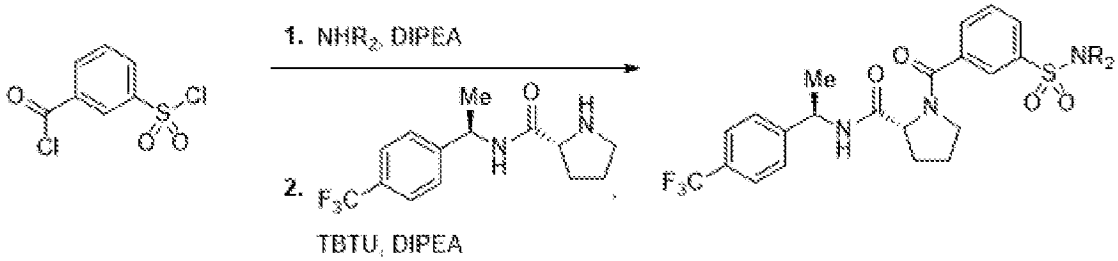
[00361] **Стадия 2. Получение (S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** В 1 л трехгорлую круглодонную колбу загружали (S, E)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (20,1 г) и DCM (295 мл). Раствор охлаждали до -78°C с последующим добавлением циклопропилмагния бромида (1 M раствор в 2-MeTHF, 89 мл, 89 ммоль) при норме 90 мл/ч. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного часа и затем удаляли водяную баню и обеспечивали нагревание раствора до 0°C. К раствору добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (150 мл), а затем воду (100 мл). Слои разделяли и органический слой промывали один раз насыщенным солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла (19 г). Неочищенный продукт использовали без очистки. Стереохимию определяли, исходя из литературной практики (Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. Acc. Chem. Res. **2002**, 35, 984).

[00362] **Стадия 3. Получение (R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метанамина гидрохлорида (общего промежуточного соединения 9.5).** (S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-

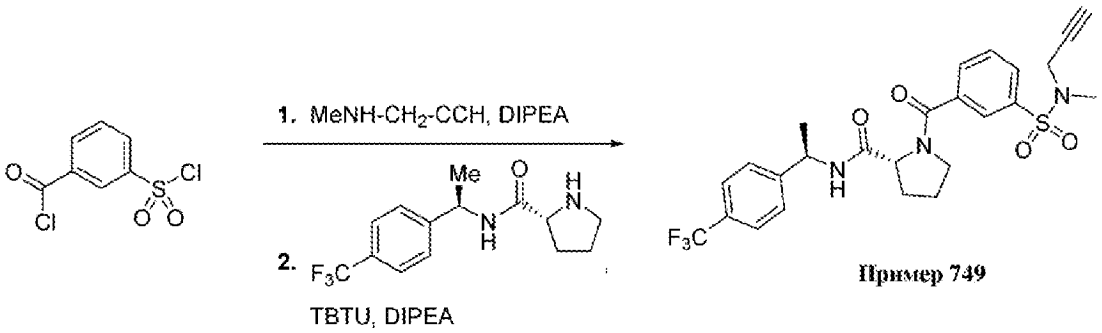
метилпропан-2-сульфинамид растворяли в DCM (200 мл) с последующим добавлением HCl (4 M раствор в диоксане, 50 мл, 200 ммоль). После перемешивание в течение 1 ч. продукт осаждали путем добавления гептана. Осадок собирали с помощью фильтрации и твердые вещества промывали гептаном и высушивали в атмосфере азота в течение ночи с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (11,4 г, 42,3 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,46 (dq, J=9,81, 5,13 Гц, 1 H) 0,61-0,77 (m, 3 H) 1,41-1,50 (m, 1 H) 3,96 (br dd, J=9,38, 5,13 Гц, 1 H) 7,37-7,47 (m, 2 H) 7,87 (t, J=7,46 Гц, 1 H) 9,17 (br s, 3 H).

[00363] Путь D

[00364] Общая схема пути D:



[00365] Примерный путь D: пример 749

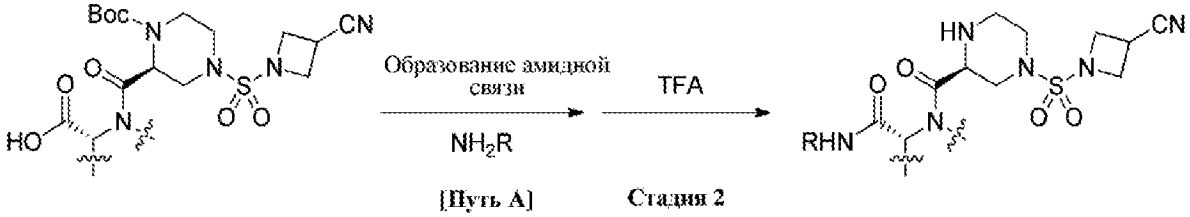


[00366] Добавляли N-метилпроп-2-ин-1-амин (10,4 мг, 0,15 ммоль) в 4 мл флакон и охлаждали до -30°C. К полученному добавляли раствор 3-(хлорсульфонил)бензойной кислоты (0,050 г, 0,225 ммоль) и DIPEA (0,065 мл, 0,56 ммоль) в DCM (0,750 мл). Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали ее в течение дополнительного 1 ч. Затем добавляли раствор (R)-N-((R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамида (0,052 г, 0,180 ммоль), DIPEA (0,065 мл, 0,375 ммоль, 0,56 ммоль) и TBTU (0,058 г, 0,180 ммоль) и соединенное перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью способа препаративной HPLC (колонка: Xbridge или Xselect 19×100 мм, 10 мкм, подвижная фаза: 0,1% NH_4OH в ACN и воде) с получением 1-(3-(метил(2-пропин-1-ил)сульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамида,

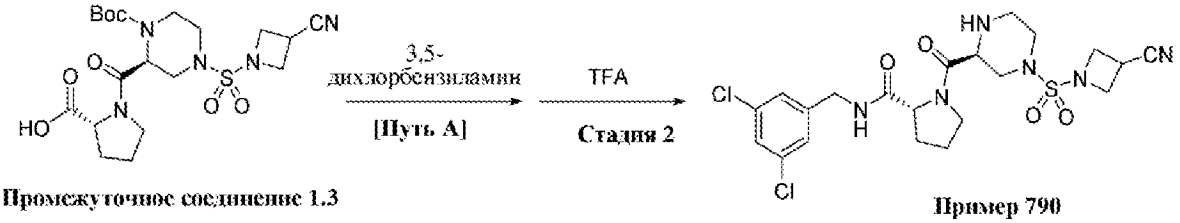
пример 749 (12 мг), в виде бесцветной пленки. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,49-8,91 (m, 1H), 7,50-8,04 (m, 8H), 4,84-5,27 (m, 1H), 3,99-4,48 (m, 2H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,39-3,54 (m, 3H), 2,69-3,15 (m, 4H), 2,69-3,19 (m, 1H), 1,68-2,06 (m, 4H), 1,31-1,46 (m, 3H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 522,2 (M+H)+.

[00367] Путь E

[00368] Общая схема пути E:



[00369] Примерный путь E: **пример 790**

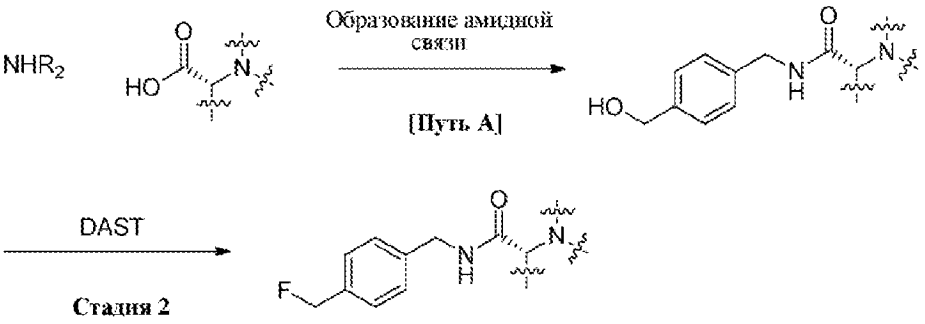


[00370] Процедуру, описанную для **пути A**, осуществляли с использованием 3,5-дихлорбензиламина и **промежуточного соединения 1.3** с последующими манипуляциями.

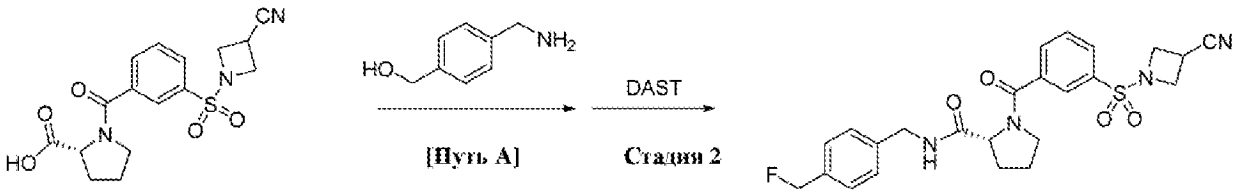
[00371] Стадия 2. Неочищенный трет-бутил-(S)-4-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)-2-((R)-2-((3,5-дихлорбензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,318 ммоль) растворяли в DCM (3,0 мл, 0,1 M) при к. т. Добавляли TFA (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч., а затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и органические слои экстрагировали с помощью этилацетата и промывали солевым раствором. Органические слои концентрировали с получением 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(3,5-дихлорбензил)-D-пролинамида (32 мг), пример 790, в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,28-8,78 (m, 1H), 8,03-8,25 (m, 1H), 7,30-7,61 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 3H), 4,01-4,14 (m, 2H), 3,88-3,98 (m, 2H), 3,70-3,88 (m, 2H), 3,30-3,62 (m, 6H), 2,91-3,06 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 1,74-2,16 (m, 4H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,0 (M+H)+.

[00372] Путь F

[00373] Общая схема пути F:



[00374] Примерный путь F: **пример 157**



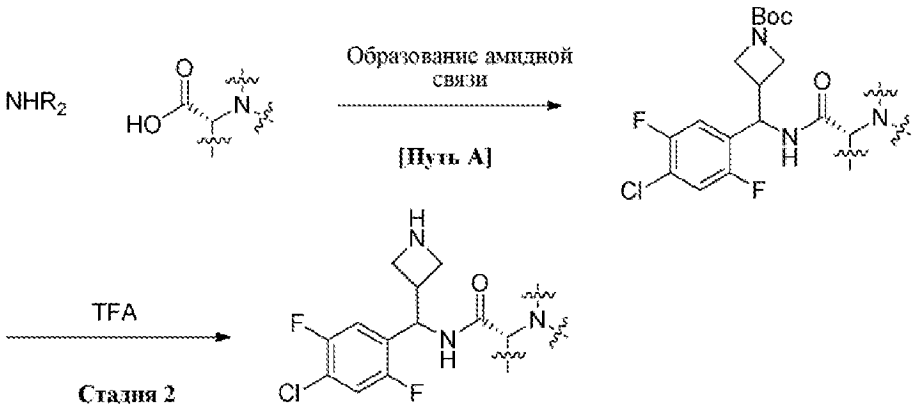
Промежуточное соединение 3.0 **Пример 157**

[00375] Процедуру, описанную для **пути А**, осуществляли с использованием (4-(аминометил)фенил)метанола и **промежуточного соединения 3.0** с последующими манипуляциями.

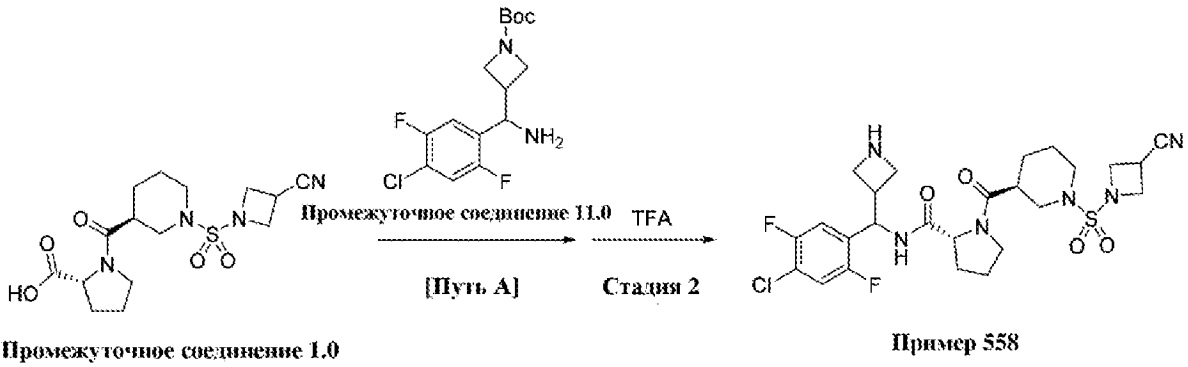
[00376] Стадия 2. (R)-1-(3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-N-(4-(гидроксиметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (332 мг, 0,688 ммоль) растворяли в дихлорметане (3,4 мл) и охлаждали до -78°C. К полученному добавляли по каплям 1,0 M DAST в DCM (1,0 мл, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. и затем обеспечивали ее нагревание до к. т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(фторметил)бензил)-D-пролинамида (8,7 мг), **пример 157,** в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,57 (t, J=5,97 Гц, 1H), 7,62-8,06 (m, 4H), 6,94-7,44 (m, 4H), 5,38-5,47 (m, 1H), 5,29-5,35 (m, 1H), 3,78-4,55 (m, 8H), 3,60-3,67 (m, 2H), 2,17-2,31 (m, 1H), 1,76-1,97 (m, 3H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 485,2 (M+H)+.

[00377] Путь G

[00378] Общая схема пути G:



[00379] Примерный путь G: **пример 558**

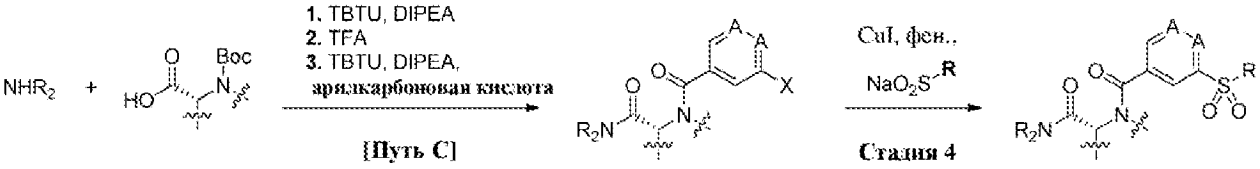


[00380] Процедуру, описанную для **пути А**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 11.0** и **промежуточного соединения 1.0** с последующими манипуляциями.

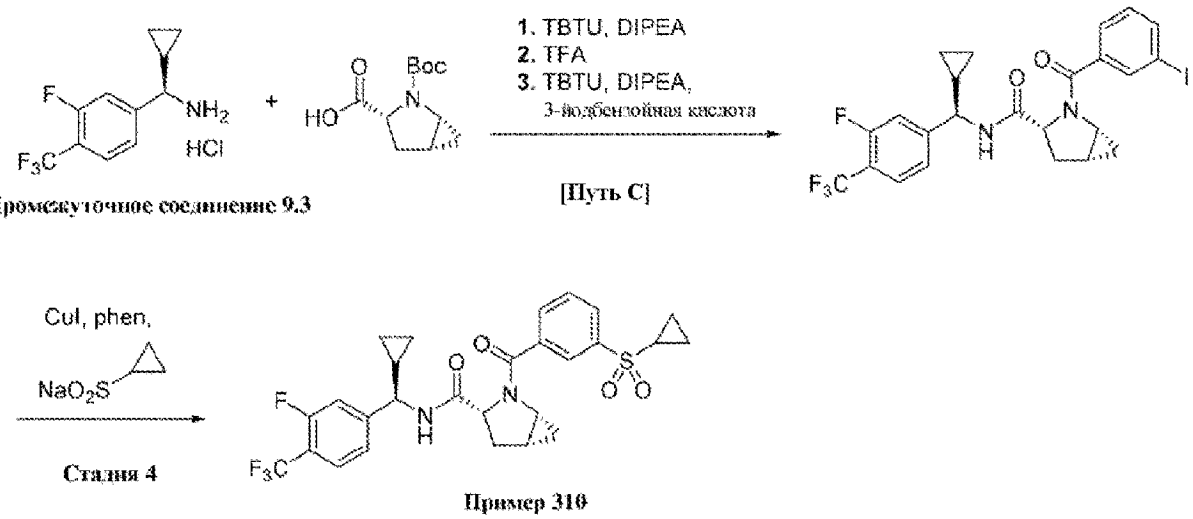
[00381] Стадия 2. *Трет*-бутил-3-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)((R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоксамидо)метил)азетидин-1-карбоксилат растворяли в DCM (2,2 мл) при к. т. Добавляли TFA (0,675 мл, 8,76 ммоль) и раствор перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и органические слои экстрагировали с помощью этилацетата, промывали солевым раствором и очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением диастереомерной смеси (R)-N-((S)-азетидин-3-ил(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоксамида и (R)-N-((R)-азетидин-3-ил(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоксамида. Диастереомерную смесь разделяли с помощью способа препаративной SFC (колонка: Chiralpak IC 2×15 см, подвижная фаза: 55% метанол с 0,2% DEA, скорость потока: 80 мл/мин., 215 нм, давление на входе в колонку: 100 бар) с обеспечением обоих эпимеров. Пик второго элюируемого соединения относили к N-((R)-3-азетидинил(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамиду, **пример 558**, на основе литературной практики (Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. Acc. Chem. Res. **2002**, 35, 984). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,32-8,67 (m, 3H), 5,06-5,38 (m, 1H), 4,21-4,51 (m, 1H), 3,97-4,11 (m, 2H), 3,84-3,96 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,51-3,64 (m, 3H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,08-3,29 (m, 3H), 2,69-3,04 (m, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 1,63-2,25 (m, 7H), 1,11-1,56 (m, 3H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 585,2 (M+H)+.

[00382] Путь H

[00383] Общая схема пути H:



[00384] Примерный путь H: **пример 310**

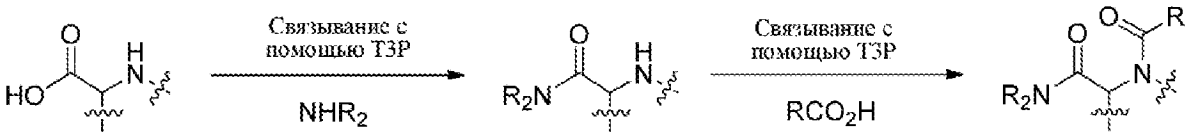


[00385] Процедуру, описанную для **пути C**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 9.3,** (1R,3R,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты, и 3-йодбензойной кислоты с последующими манипуляциями.

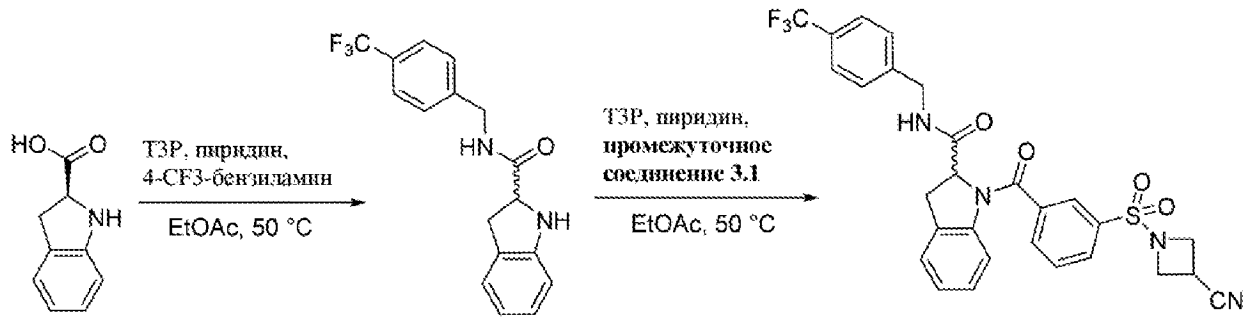
[00386] Стадия 4. (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-йодбензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (126 мг, 0,22 ммоль), 1,10-фенантролин (0,016 г, 0,089 ммоль), йодид меди(I) (1,5 мг, 0,045 ммоль) и натриевую соль циклопропансульфиновой кислоты (5,8 мг, 0,33 ммоль) добавляли в 8 мл реакционный флакон. Добавляли диметилсульфоксид (0,90 мл), флакон герметично закрывали тефлоновой крышкой и нагревали при 85°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 215 нм) с получением (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (56 мг), **пример 310**, в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,23-8,29 (m, 1H), 7,96-8,08 (m, 2H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,14-7,25 (m, 2H), 5,13-5,22 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,47-2,54 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,03-1,26 (m, 4H), 0,85-0,96 (m, 1H), 0,52-0,71 (m, 2H), 0,31-0,46 (m, 2H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 551,2 (M+H)+.

[00387] Путь I

[00388] Общая схема пути I:



[00389] Примерный путь I: **пример 481**



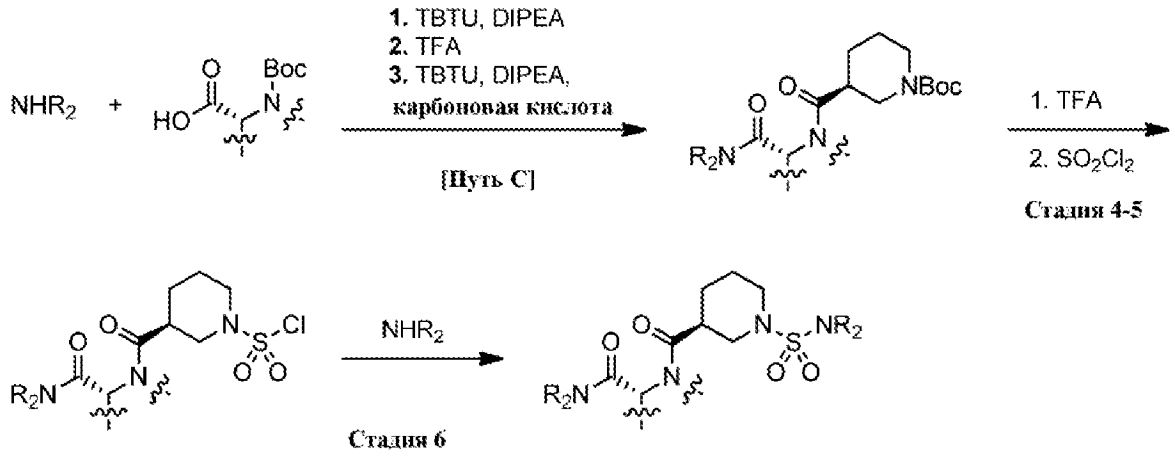
Пример 481

[00390] Стадия 1. В 40 мл флакон добавляли (4-(трифторметил)фенил)метанамин (0,32 г, 1,84 ммоль), (S)-(-)-индолин-2-карбоновую кислоту (0,30 г, 1,84 ммоль), этилацетат (6,1 мл), пиридин (3,1 мл) и циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (1,84 мл, 1,84 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали до 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя 0-50% EtOAc/гептана, с получением (rac)-N-(4-(трифторметил)бензил)индолин-2-карбоксамида (0,336 г). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 321,2 (M+H)+.

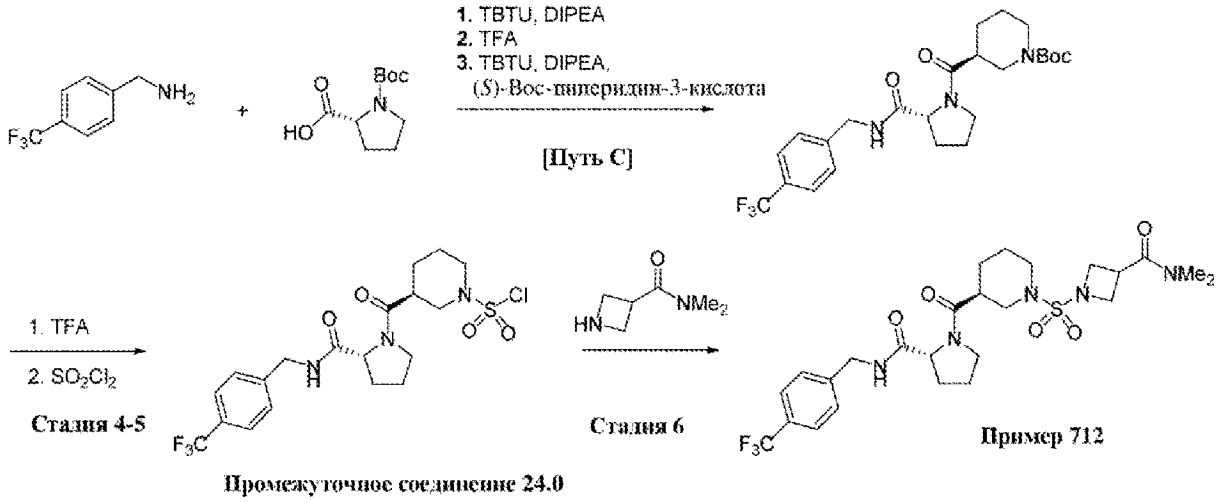
[00391] Стадия 2. В 20 мл флакон добавляли 3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензойную кислоту (**промежуточное соединение 3.1**, 0,304 г, 1,143 ммоль), N-(4-(трифторметил)бензил)индолин-2-карбоксамид (0,366 г, 1,143 ммоль), этилацетат (3,81 мл), пиридин (1,90 мл) и циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (1,5 мл, 1,485 ммоль). Сосуд закрывали крышкой и нагревали до 50°C в течение 1 ч., затем охлаждали до к. т. и очищали с помощью препаративной HPLC (XSelect 19×100 мм, 10 мкм, подвижная фаза: 0,1% NH_4OH в ACN и воде) с получением как (2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксамида, так и (2S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксамида (0,021 г) (**пример 481**) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,87-8,09 (m, 3H), 7,87 (br s, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,71 (br d, J=7,66 Гц, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,56 (br d, J=7,66 Гц, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,36 (br d, J=7,27 Гц, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 6,88-7,07 (m, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,08 (br d, J=5,06 Гц, 1H), 3,94-4,04 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 2H), 3,05 (s, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 569,2 (M+H)+.

[00392] Путь J

[00393] Общая схема пути J:



[00394] Примерный путь J: **пример 712**



[00395] Процедуру, описанную для **пути C**, осуществляли с использованием 4-трифторметилбензиламина и D-Boc-пролина с последующими манипуляциями.

[00396] Стадия 4. *Трет*-бутил-(S)-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат (4,48 г, 9,27 ммоль) растворяли в DCM (50 мл). При к. т. медленно добавляли TFA (25 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, а остаток растворяли в DCM и промывали с помощью 2 н. NaOH. Органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (R)-1-((S)-пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (3,55 г). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 384,2 (M+H)+.

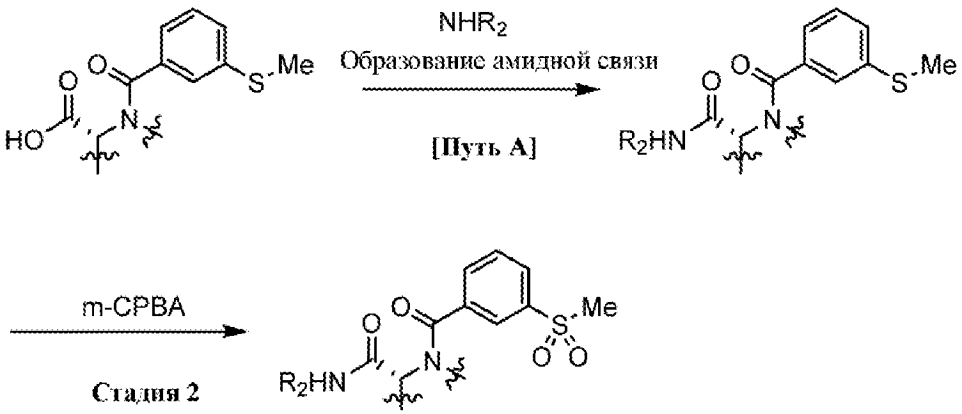
[00397] Стадия 5. (R)-1-((S)-пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид (2,74 г, 7,15 ммоль) растворяли в DCM (84,0 мл) и охлаждали до −30°C. К данному раствору добавляли DIPEA (2,49 мл, 14,30 ммоль) и сульфурилхлорид (1,74 мл, 21,45 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивание в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и смесь очищали с помощью MPLC, используя силикагель (230-400 меш) и применяя градиентное

элюирование с помощью 5-50% EtOAc/EtOH 3:1 в гептане, с получением (S)-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-сульфонилхлорида (**промежуточного соединения 24**, 2,88 г). ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,58 (d, J=8,17 Гц, 2H), 7,37 (br d, J=8,04 Гц, 3H), 4,61 (dd, J=2,21, 8,04 Гц, 1H), 4,49-4,57 (m, 1H), 4,38-4,47 (m, 1H), 3,92 (br dd, J=1,88, 12,00 Гц, 2H), 3,45-3,70 (m, 2H), 3,03 (t, J=11,68 Гц, 1H), 2,82-2,89 (m, 1H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,44 (qdd, J=3,00, 6,34, 9,33 Гц, 1H), 2,14-2,30 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 3H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,44-1,57 (m, 1H).

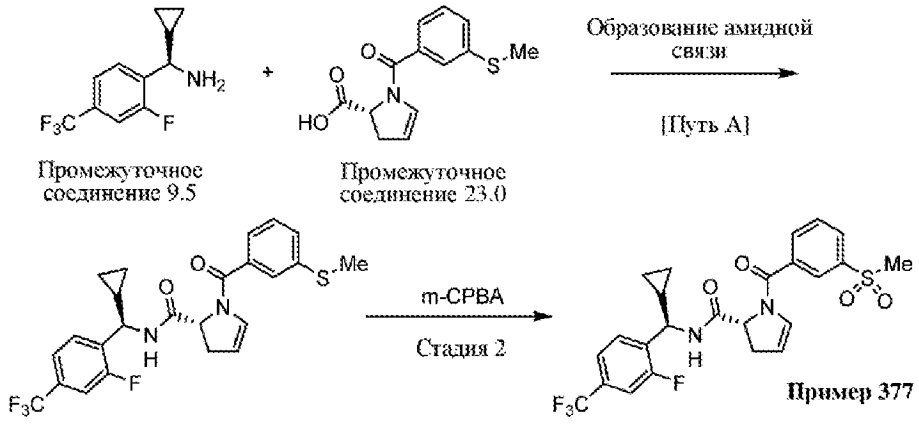
[00398] Стадия 6. К раствору (S)-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-сульфонилхлорида (95 мг, 0,18 ммоль) и 6,6-дифтор-2-азаспиро[3.3]гептангидрохлорида (100 мг, 0,59 ммоль) в DMF (1,9 мл) при к. т. добавляли триэтиламин (0,28 мл, 1,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. при к. т. и затем очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (25-70% MeCN/вода) с получением (R)-1-((S)-1-((3-(диметилкарбамоил)азетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (72 мг), **пример 712**, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,55-7,65 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H), 4,61 (dd, J=1,97, 7,98 Гц, 1H), 4,47-4,55 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,03 (dt, J=3,84, 8,24 Гц, 2H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,60 (dd, J=5,23, 8,76 Гц, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 4H), 2,86-2,90 (m, 3H), 2,67-2,84 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 574,2 (M+H)+.

[00399] Путь K

[00400] Общая схема пути K:



[00401] Примерный путь K: **Пример 377**

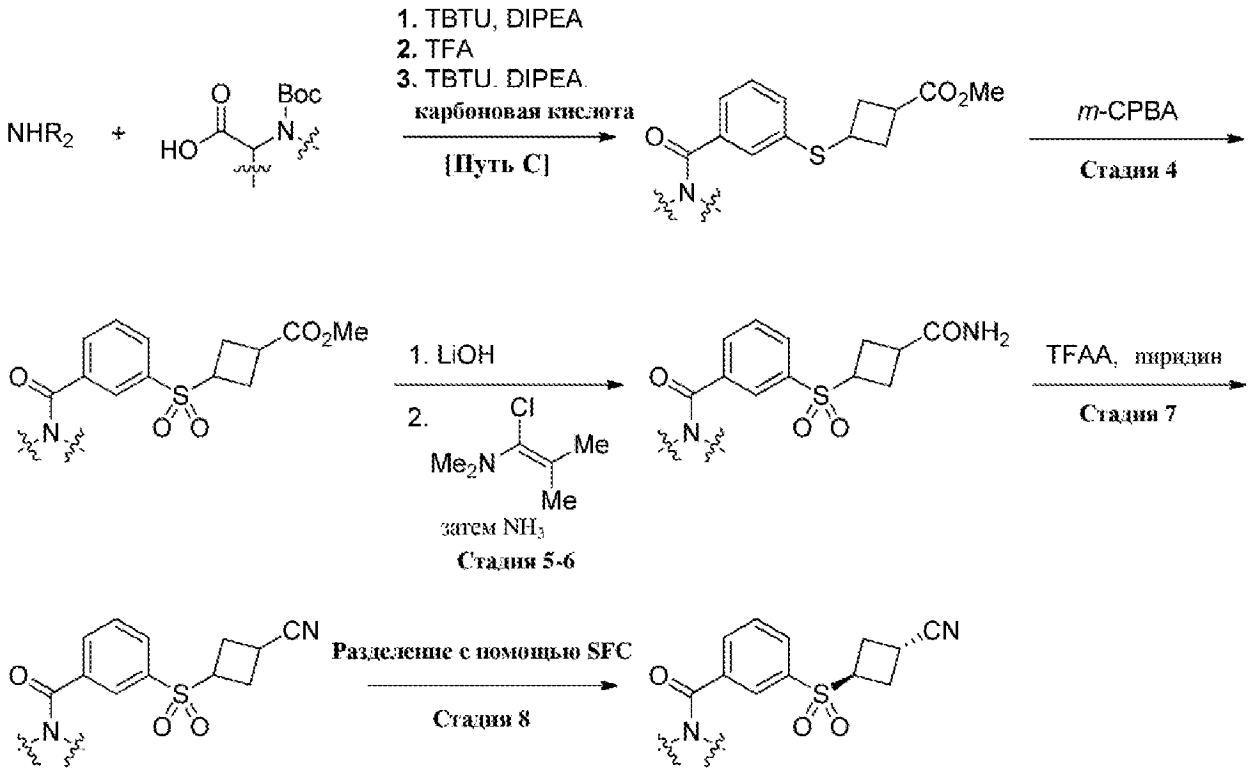


[00402] Процедуру, описанную для **пути A**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 9.5** и **промежуточного соединения 23.0** с последующими манипуляциями.

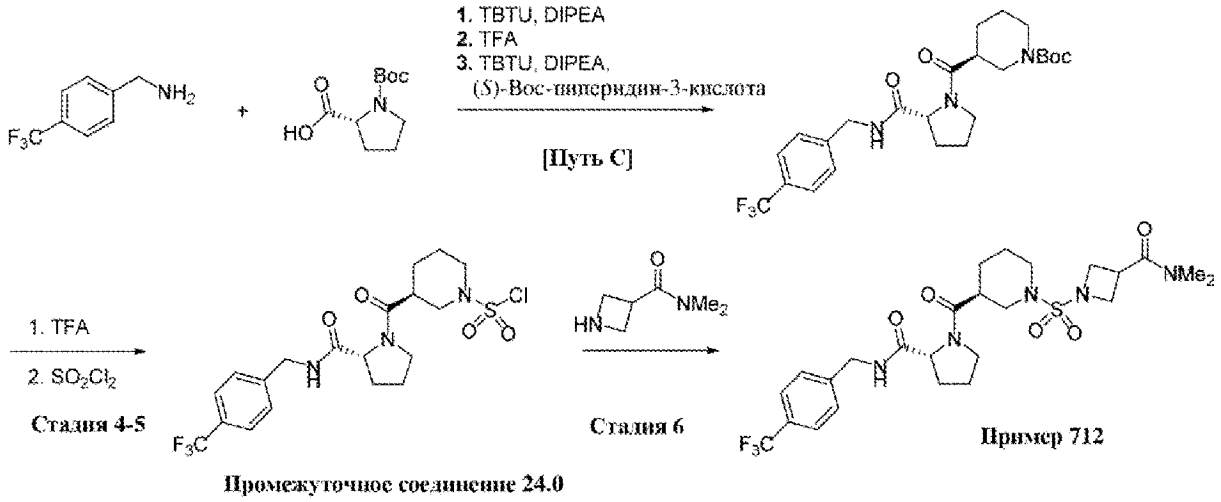
[00403] Стадия 2. В 10 мл флакон добавляли (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилтио)бензоил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамид (0,06 г, 0,125 ммоль) в DCM (1,2 мл). После охлаждения до 0°C добавляли MCPBA (77 вес. %, 0,051 г, 0,226 ммоль) 3-я порциями. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., а затем разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью 1 н. раствора NaOH. Водную фракцию экстрагировали с помощью DCM, а объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью системы HPLC с обращенной фазой фирмы Gilson (25-70% ACN/вода) с получением (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамида (0,008 г), **пример 377**, в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 8,16 (s, 1H), 8,11 (br d, J=7,79 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,66 Гц, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,04 Гц, 1H), 7,36 (d, J=10,38 Гц, 1H), 6,31-6,37 (m, 1H), 5,33-5,39 (m, 1H), 5,10 (dd, J=3,70, 10,45 Гц, 1H), 4,61 (t, J=7,98 Гц, 1H), 3,21 (br dd, J=1,43, 17,26 Гц, 1H), 3,10-3,14 (m, 3H), 2,76-2,98 (m, 1H), 1,26-1,35 (m, 1H), 0,61-0,69 (m, 1H), 0,54-0,61 (m, 1H), 0,44-0,50 (m, 1H), 0,37-0,44 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 511,0 (M+H)+.

[00404] Путь L

[00405] Общая схема пути L:



[00406] Примерный путь L: **Пример 507**



[00407] Последовательность, описанную для **пути C**, осуществляли с использованием (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанамина, D-Boc-пролина и **промежуточного соединения 20.0** с последующими манипуляциями.

[00408] Стадия 4. Смесь метил-(R)-3-((3-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)фенил)тио)циклобутанкарбоксилата (0,15 г, 0,29 ммоль) и MCPBA (77 вес. %, 0,18 г, 0,81 ммоль) в DCM (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью 1 н. раствора NaOH. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал затем очищали с помощью MPLC, применяя силикагель (230-400 меш) и градиентное

элюирование с помощью 0-60% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане, с получением метил-(R)-3-((3-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)фенил)сульфонил)циклобутанкарбоксилата (0,14 г) в виде светло-желтого масла. LCMS-ESI (POS) масса/заряд: 554,0 (M+H)+.

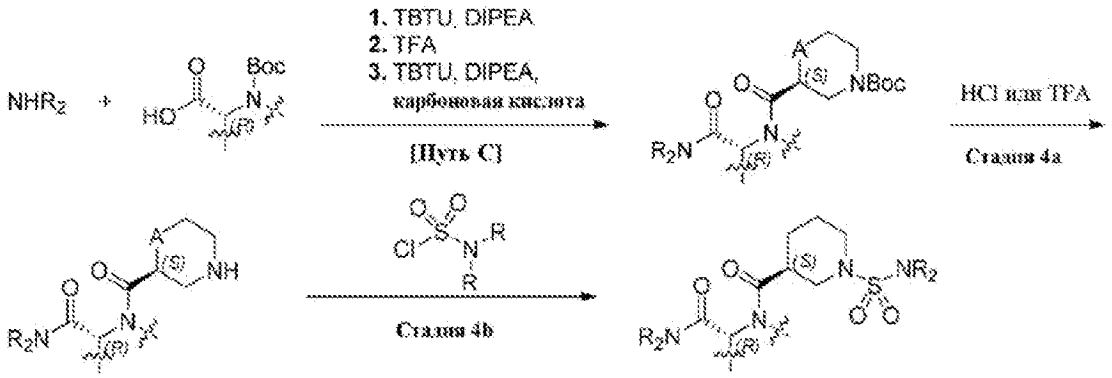
[00409] Стадия 5. Раствор метил-(R)-3-((3-(2-(((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)фенил)сульфонил)циклобутанкарбоксилата (0,16 г, 0,289 ммоль) в THF (1,7 М), метаноле (0,6 мл) и воде (0,6 мл) обрабатывали гидроксидом лития (34,6 мг, 1,45 ммоль). Раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем разбавляли водой и подкисляли с помощью 1 н. раствора HCl до pH=3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc/EtOH (3:1) и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную неочищенную кислоту применяли без очистки. LCMS-ESI (POS) масса/заряд: 540,1 (M+H)+.

[00410] Стадия 6. Данную вышеуказанную неочищенную кислоту суспендировали в DCM (2 мл) и обрабатывали 1-хлор-N, N,2-триметил-1-пропениламином (0,058 мл, 0,434 ммоль). Через 1 ч. добавляли одной порцией NH_3 (0,5 М раствор в 1,4-диоксане, 2,89 мл, 1,45 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали с помощью MPLC, применяя силикагель (230-400 меш) и градиентное элюирование с помощью 10-100% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане, с получением (R)-1-(3-((3-карбамоилциклобутил)сульфонил)бензоил)-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамида (0,135 г) в виде грязно-белого порошка. LCMS-ESI (POS) масса/заряд: 539,2 (M+H)+.

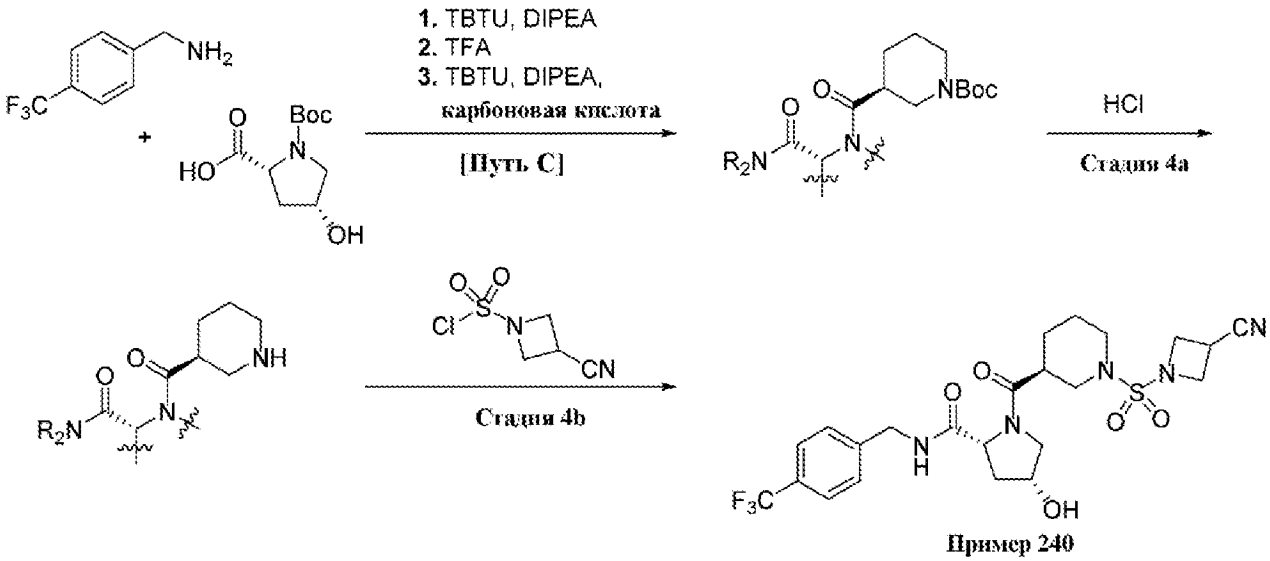
[00411] Стадия 7. Раствор (R)-1-(3-((3-карбамоилциклобутил)сульфонил)бензоил)-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамида (0,135 г, 0,251 ммоль) и пиридина (0,12 мл, 1,50 ммоль) в DCM (2,5 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям TFAA (0,087 мл, 0,627 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и ее перемешивание в течение дополнительных 2 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью MPLC, применяя силикагель (230-400 меш) и градиентное элюирование с помощью 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH в гептане, с получением (R)-1-(3-((3-цианоциклобутил)сульфонил)бензоил)-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамида (**пример 507**, 0,063 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,38-8,81 (m, 2H), 7,53-8,15 (m, 6H), 4,03-4,60 (m, 5H), 3,37-3,68 (m, 3H), 3,13-3,22 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 4H), 2,18-2,35 (m, 1H), 1,76-2,00 (m, 3H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 521,0 (M+H)+.

[00412] Путь M

[00413] Общая схема пути M:



[00414] Примерный путь M: **Пример 240**



Пример 240

[00415] Последовательность, описанную для **пути C**, осуществляли с использованием 4-трифторметилбензиламина, Boc-цис-4-гидрокси-D-пролина, (S)-N-Boc-пиперидин-3-карбоновой кислоты с последующими манипуляциями.

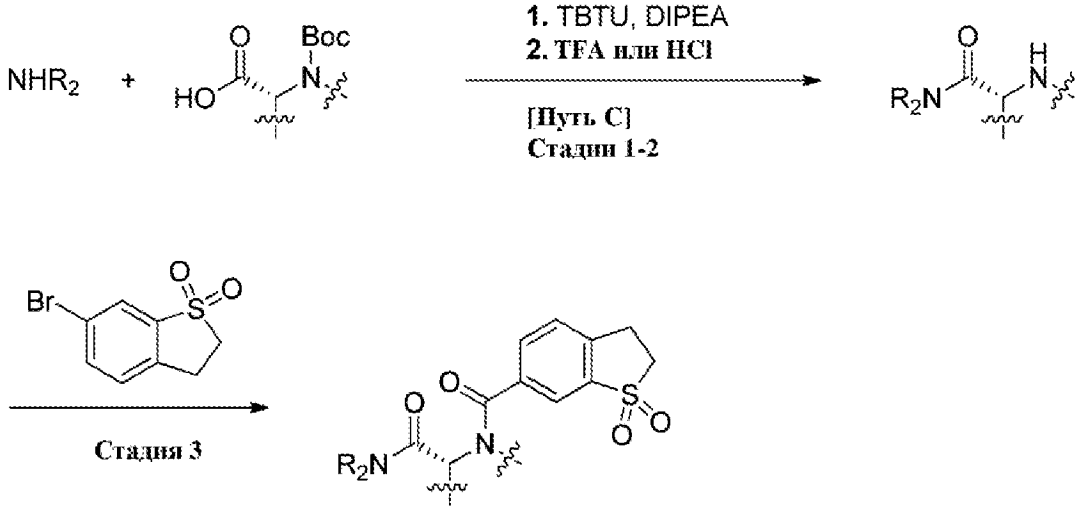
[00416] Стадия 4a. В 40 мл флакон с возможностью снижения давления загружали (S)-*трет*-бутил-3-((2R,4R)-4-гидрокси-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат (645 мг, 1,291 ммоль) и растворяли в этилацетате (6,5 мл). К данному раствору добавляли HCl, 4,0 M в диоксане (3,2 мл, 12,91 ммоль). Флакон герметично закрывали, помещали в условия комнатной температуры и перемешивали его содержимое. Через 4 часа с помощью LCMS продемонстрировали полное расходование исходного материала с получением полярного пика, предусматривающего массу, соответствующую требуемому продукту. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную белую пленку растворяли с помощью DCM и добавляли этилацетат до тех пор, пока раствор не становился слегка мутным. Через 20 минут белые твердые вещества собирали с помощью фильтрации с получением (2R,4R)-4-гидрокси-1-((S)-пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (390 мг, 0,895 ммоль) в виде белого твердого вещества. LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 400,2

(M+H)+.

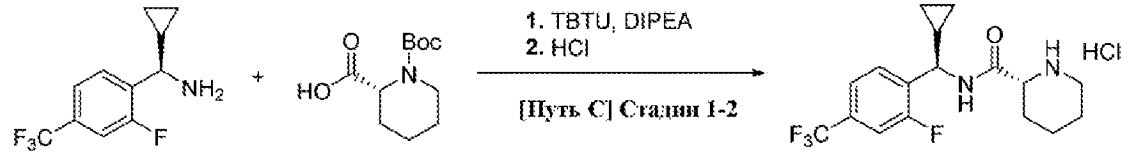
[00417] Стадия 4b. В 40 мл флакон под давлением загружали (2R,4R)-4-гидрокси-1-((S)-пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорид (200 мг, 0,459 ммоль) и растворяли в DMF (2,0 мл). К данному раствору добавляли триэтиламин (0,638 мл, 4,59 ммоль), а затем 3-цианоазетидин-1-сульфонилхлорид (249 мг, 1,377 ммоль). Флакон герметично закрывали и обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи. Через 20 часов с помощью LCMS продемонстрировали полное расходование исходного материала с получением пика, предусматривающего массу, соответствующую требуемому продукту (масса/заряд=563+H). Неочищенную реакционную смесь фильтровали через шприцевую фильтрующую насадку, размер пор 0,45 мкм, и очищали с помощью препаративной HPLC: 50 мкм Silica Gel 19×100 мм XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., 3 впрыска, контроль при 215 нм. Фракции, содержащие продукт, переносили в приемную колбу и удаляли ацетонитрил, пока раствор не становился мутным. После этого мутный раствор лиофилизировали с получением (2R,4R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (также называемого (4R)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамидом), **пример 240** (49,7 мг, 0,091 ммоль), в виде рыхлого белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,50-7,66 (m, 3H), 7,38 (br s, 2H), 4,69 (br d, J=7,66 Гц, 1H), 4,55-4,64 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,41 (br d, J=14,53 Гц, 1H), 3,99-4,17 (m, 4H), 3,60-3,81 (m, 4H), 3,42 (br s, 1H), 2,93 (br t, J=11,16 Гц, 1H), 2,76 (br t, J=11,42 Гц, 1H), 2,60 (br s, 1H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,19 (br s, 1H), 1,23-1,98 (m, 5H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+.

[00418] Путь N

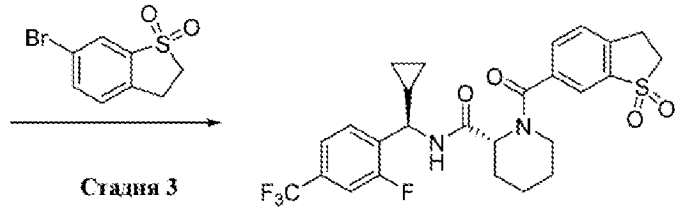
[00419] Общая схема пути N:



[00420] Примерный путь N: **Пример 653**



Промежуточное соединение 9.5



Стадия 3

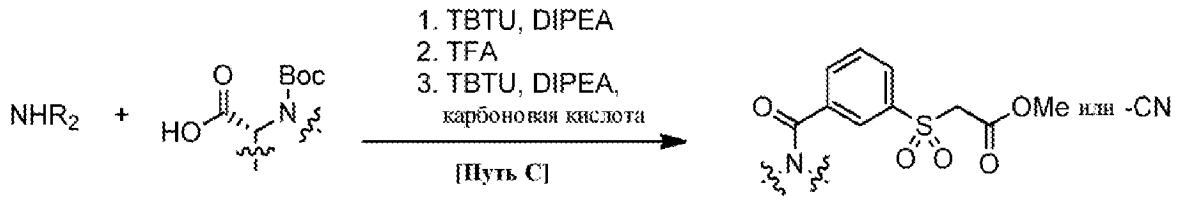
Пример 653

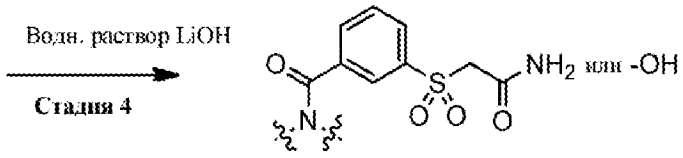
[00421] Стадии 1 и 2 **пути C** осуществляли с использованием **промежуточного соединения 9.5** и (R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты с последующими манипуляциями.

[00422] Стадия 3. В камеру A двухкамерной системы COware с магнитными якорями загружали фторид калия (14,1 мг, 0,243 ммоль) и метилдифенилсиланкарбоновую кислоту (58,8 мг, 0,243 ммоль). Затем в камеру B загружали 6-бром-2,3-дигидробензо[b]тиофен-1,1-диоксид (50,0 мг, 0,202 ммоль), (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)пиперидин-2-карбоксамида гидрохлорид (154 мг, 0,405 ммоль), 1,4-диоксан (270 мкл), метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен](2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (9,7 мг, 10,1 мкмоль) и триэтиламин (114 мкл, 0,809 ммоль). Сосуд герметично закрывали и барботировали газообразным азотом с последующим добавлением диоксана (270 мкл) в камеру A. Сосуд нагревали до 60°C в течение ночи при быстром перемешивании. Раствор из камеры B непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, применяя 0-50% EtOAc в гептане, с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества ((2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((1,1-диоксидо-2,3-дигидро-1-бензотиофен-6-ил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид, 56,2 мг, 0,104 ммоль, **пример 653**). ^{1}H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,83 (br s, 1H), 7,70 (br d, J=7,01 Гц, 1H), 7,31-7,55 (m, 5H), 7,14 (br d, J=5,71 Гц, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,57 (br t, J=7,40 Гц, 1H), 3,36-3,77 (m, 6H), 2,99-3,25 (m, 1H), 2,25 (br d, J=13,75 Гц, 1H), 1,18-2,03 (m, 17H), 0,54-0,83 (m, 2H). LCMS-ESI (POS) масса/заряд: 561,2 (M+Na)+.

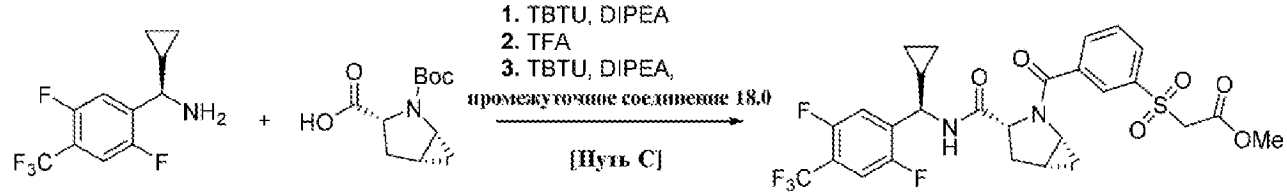
[00423] Путь O

[00424] Общая схема пути O:

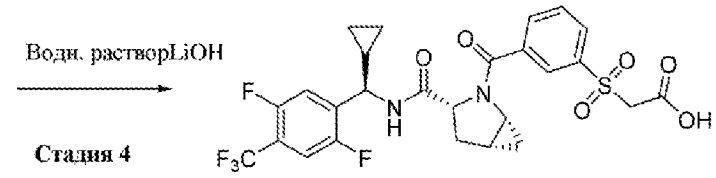




[00425] Примерный путь O: **Пример 306**



Промежуточное соединение 8.0



Пример 306

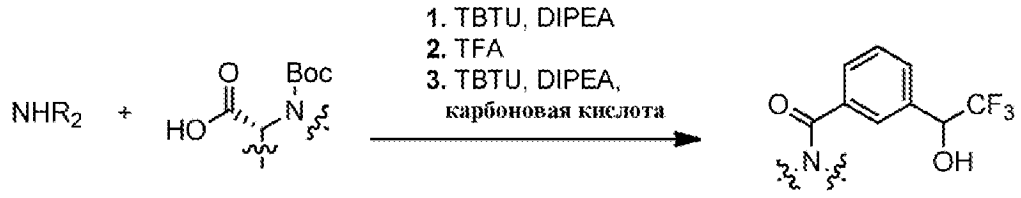
[00426] Последовательность, описанную для **пути C**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 8.0**, (1R,3R,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты, и **промежуточного соединения 18.0** с последующими манипуляциями.

[00427] Стадия 4. Во флакон объемом 1 драхма с магнитным якорем загружали метил-2-((3-((1R,3R,5R)-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил)фенил)сульфонил)ацетат (75 мг, 0,125 ммоль), гидроксид лития (15,0 мг, 0,624 ммоль) и THF (416 мкл) и воду (83 мкл). Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 72 часов, а затем концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-70% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 254 нм, с получением ((3-(((1R,3R,5R)-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)карбонил)фенил)сульфонил)уксусной кислоты (34,5 мг), **пример 306**, в виде белого

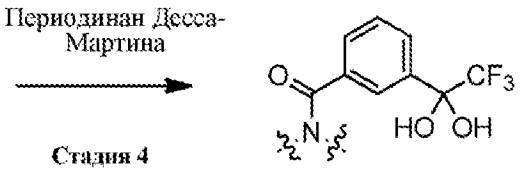
твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 13,28 (br d, J=1,30 Гц, 1H), 8,71 (d, J=7,27 Гц, 1H), 8,39 (br d, J=7,01 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95-8,12 (m, 2H), 7,19-7,83 (m, 4H), 4,95 (dd, J=11,29, 3,50 Гц, 1H), 4,43-4,68 (m, 4H), 4,02-4,16 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 3,22 (td, J=6,16, 2,47 Гц, 1H), 2,52-2,77 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 2H), 1,51 (s, 1H), 1,12-1,32 (m, 1H), 1,00-1,12 (m, 1H), 0,66-0,80 (m, 1H), 0,23-0,64 (m, 4H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 587,0 (M+H)+.

[00428] Путь P

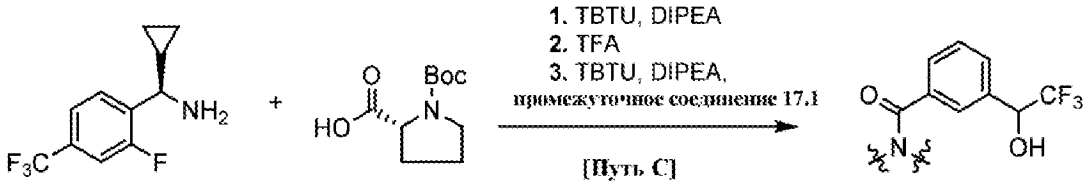
[00429] Общая схема пути P:



[Путь C]

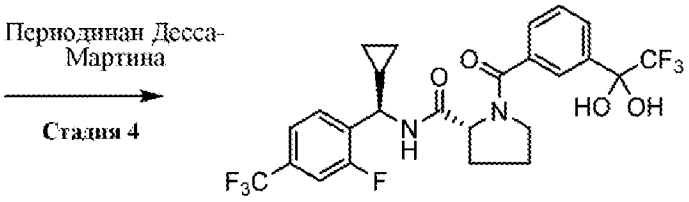


[00430] Примерный путь P: **Пример 523**



[Путь C]

Промежуточное соединение 9.5



Пример 523

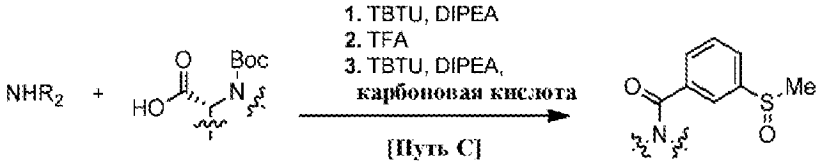
[00431] Последовательность, описанную для **пути C**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 9.5**, D-Boc-пролина и **промежуточного соединения 17.1** с последующими манипуляциями.

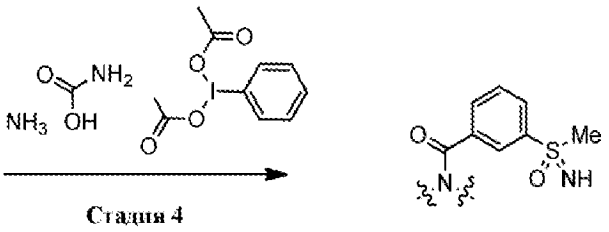
[00432] Стадия 4. Во флакон объемом 2 драхмы с мешалкой загружали (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид (29,6 мг, 0,056 ммоль), периодинан Десса-Мартина (23,6 мг, 0,056 ммоль) и дихлорметан (222 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 часов, а затем концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A:

вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-95% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 254 нм, с получением (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамида, также называемого N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)бензоил)-D-пролинамидом (**пример 523**), в виде белого твердого вещества (25,3 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,67-8,77 (m, 1H), 7,27-8,18 (m, 9H), 4,55-4,67 (m, 1H), 4,49-4,55 (m, 1H), 4,10-4,41 (m, 1H), 3,35-3,69 (m, 3H), 3,28-3,30 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,58-1,88 (m, 4H), 1,11-1,31 (m, 2H), 0,26-0,67 (m, 4H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 549,2 (M+H)+.

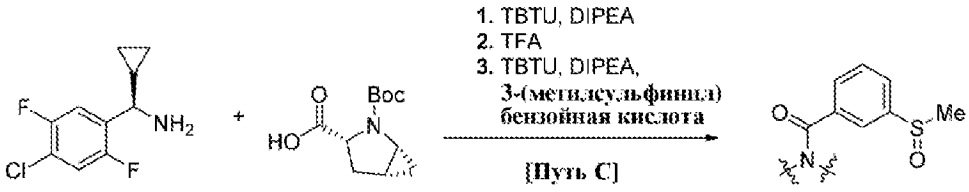
[00433] Путь Q

[00434] Общая схема пути Q:

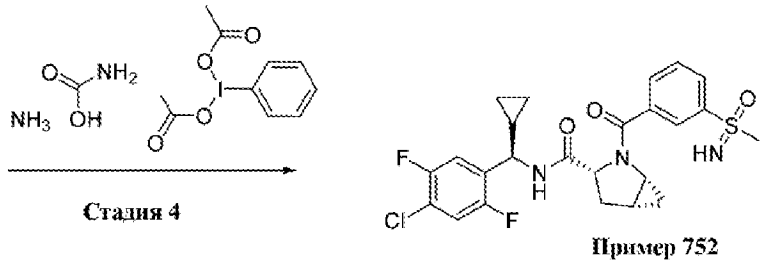




[00435] Примерный путь Q: **Пример 752**



Промежуточное соединение 9.2



Пример 752

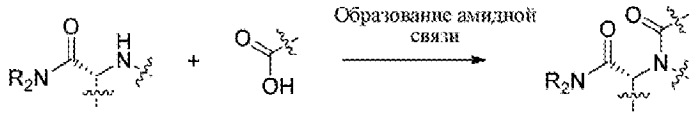
[00436] Последовательность, описанную для **пути C**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 9.2**, (1R,3R,5R)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты, и 3-(метилсульфинил)бензойной кислоты с последующими манипуляциями.

[00437] Стадия 4. Во флакон объемом 1 драхма с мешалкой загружали (1R,3R,5R)-

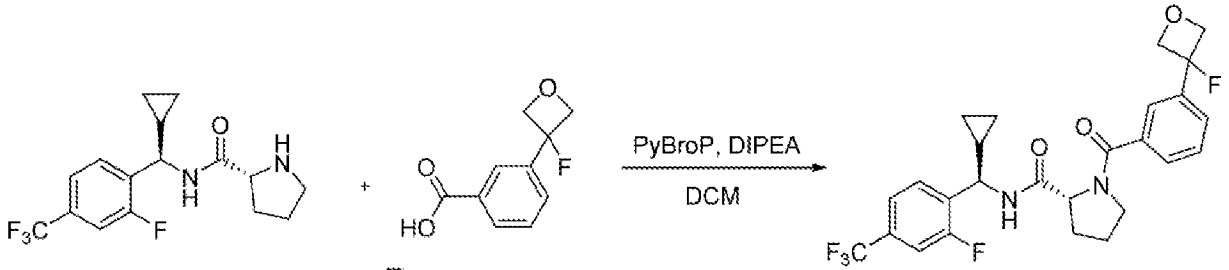
N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфинил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (107,4 мг, 0,211 ммоль), карбамат аммония (49,5 мг, 0,634 ммоль), (диацетоксийод)бензол (102 мг, 0,317 ммоль) и ацетонитрил (422 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 часов и затем концентрировали. Неочищенную смесь очищали с помощью HPLC с обращенной фазой XSelect CSH Prep C18 10 мкм ODB 19×100 мм, A: вода, 0,1% TFA, B: ацетонитрил, 0,1% TFA, градиент: 25% (2 мин.), 25-95% (12 мин.), скорость потока: 40 мл/мин., контроль при 254 нм, с получением (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(S-метилсульфонимидоил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, **пример 752**, в виде белого твердого вещества (42,4 мг). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,62 (br d, J=7,53 Гц, 1H), 8,21-8,43 (m, 1H), 7,29-8,20 (m, 5H), 4,61-5,02 (m, 1H), 3,96-4,57 (m, 1H), 3,04-3,88 (m, 5H), 2,52-2,79 (m, 2H), 1,53-1,86 (m, 2H), 1,02-1,35 (m, 2H), -0,29-0,97 (m, 6H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,0 (M+H)+.

[00438] Путь R

[00439] Общая схема пути R:



[00440] Примерный путь R: **Пример 577**

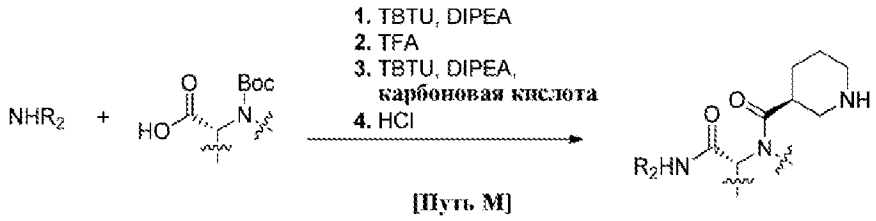


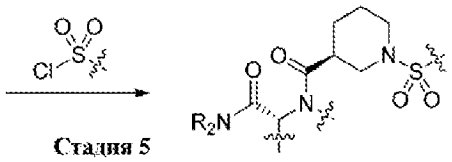
Промежуточное соединение 28.2 **Промежуточное соединение 35.0** **Пример 577**

[00441] Стадия 1. К (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)пирролидин-2-карбоксамиду (**промежуточному соединению 28.2**, 0,020 г, 0,061 ммоль), 3-(3-фтороксетан-3-ил)бензойной кислоте (**промежуточному соединению 35.0**, 0,012 г, 0,061 ммоль), бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфату (PyBroP) (0,031 г, 0,067 ммоль) в сухом дихлорметане (1 мл) добавляли DIPEA (0,021 мл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (Phenomenex, Gemini 5 мкм C18 150×21,2 мм, 10-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой за 25 минут) с получением N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-фтор-3-оксетанил)бензоил)-D-пролинамида, **пример 577**, в виде прозрачного бесцветного масла (0,022 г, 0,043 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,84-7,37 (m, 7H), 5,13-5,01 (m, 2H), 5,00-4,89 (m, 2H), 4,66-4,11 (m, 2H), 3,74-3,46 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 3H), 1,35-0,96 (m, 1H), 0,74--0,04 (m, 4H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 509,20 (M+H)+.

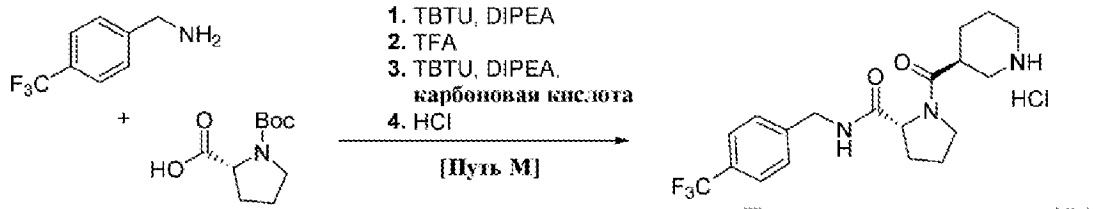
[00442] Путь S

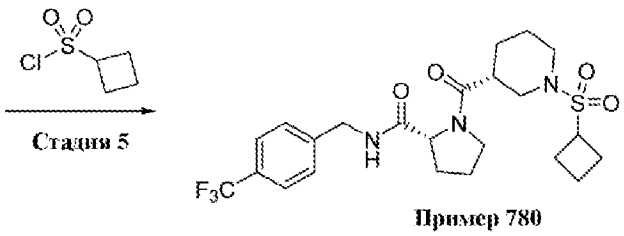
[00443] Общая схема пути S:





[00444] Примерный путь S: **Пример 780**





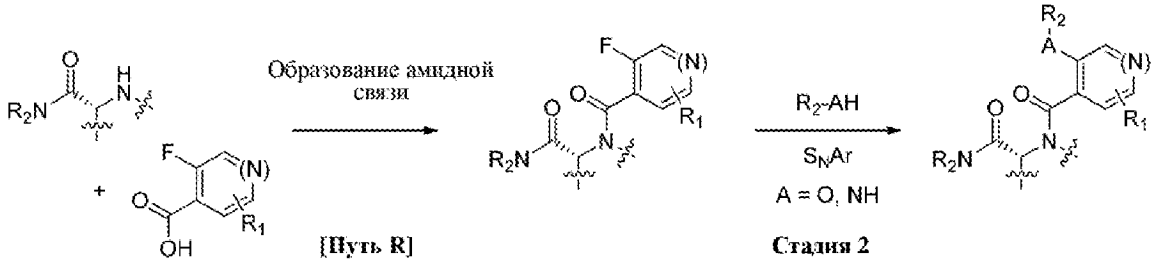
[00445] Последовательность, описанную для **пути M**, осуществляли с использованием 4-(трифторметил)фенил)метанамина, D-Boc-пролина и (S)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты с последующими манипуляциями.

[00446] Стадия 5. К раствору (R)-1-((S)-пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида гидрохлорида (**промежуточного соединения 27.0**) (0,386 г, 0,776 ммоль) в сухом DCM (1,0 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,257 мл, 1,55 ммоль). Образец перемешивали в течение 15 мин. при к. т., затем охлаждали до 0°C. При 0°C медленно добавляли циклобутансульфонилхлорид (248 г, 1,16 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин., а затем гасили с помощью метанола и концентрировали при пониженном давлении. Смесь растворяли в DMF и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (40 мин. градиент с 10-100% ацетонитрила в воде (модификатор - 0,1% муравьиная кислота), колонка Phenomonex Gemini 5 мкм C18 150×21,20 мм) с получением (R)-1-((S)-1-(циклобутилсульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамида (**пример 780**, 0,212 г, 0,379 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ ppm 7,64 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 2H), 4,48 (d,

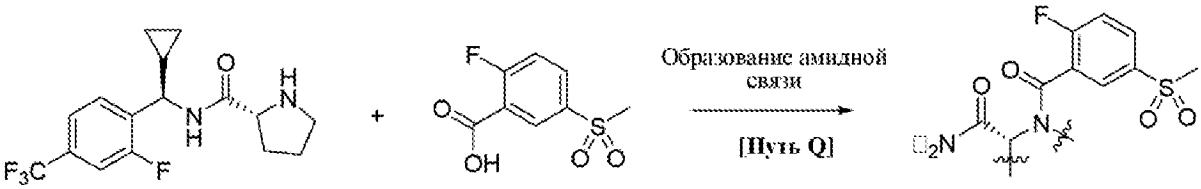
J=2,2 Гц, 2H), 4,44 (dd, J=4,4, 8,3 Гц, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 3H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,43-2,53 (m, 3H), 2,24-2,37 (m, 4H), 1,94-2,12 (m, 7H), 1,50-1,65 (m, 2H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 502,2 (M+H)+.

[00447] Путь T

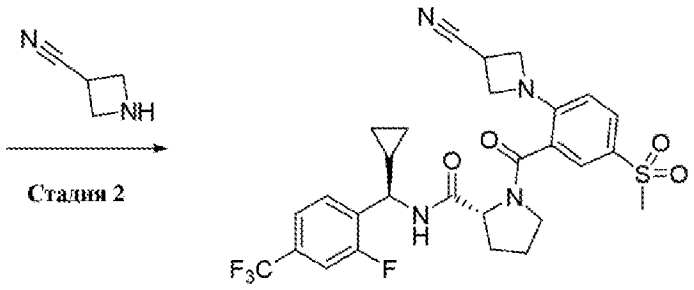
[00448] Общая схема пути T:



[00449] Примерный путь T: **пример 550**



Промежуточное соединение 28.2



Пример 550

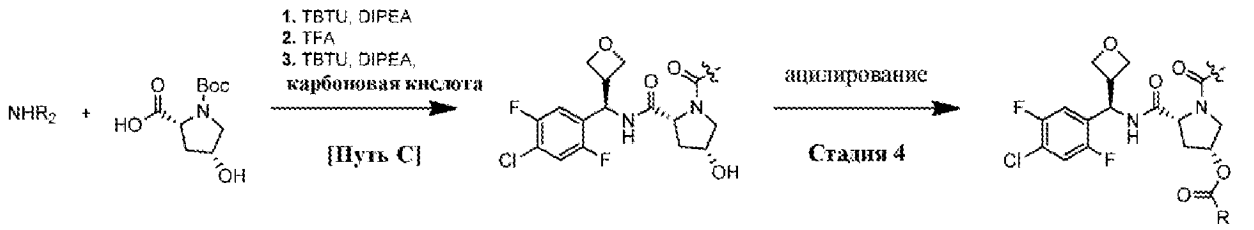
[00450] Последовательность, описанную для **пути R**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 28.2** и 2-фтор-5-(метилсульфонил)бензойной кислоты с последующими манипуляциями.

[00451] Стадия 2. К раствору (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-фтор-5-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамида (0,40 г, 0,075 ммоль) и DIPEA (0,80 мл, 0,88 ммоль) в DMSO (0,80 мл) добавляли азетидин-3-карбонитрил (92,86 мг, 1,13 ммоль) и обеспечивали перемешивание раствора при 80°C в течение 6 ч. Его промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и водный слой экстрагировали с помощью большого количества DCM. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, затем растворяли в DMF и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (40 мин. градиент с 10-100% ацетонитрила в воде (модификатор - 0,1% муравьиная кислота), колонка Phenomonex Gemini 5 мкм C18 150×21,20 мм) с получением (R)-1-(2-(3-цианоазетидин-1-ил)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)пирролидин-2-карбоксамида (**пример 550**, 0,014 г, 0,024

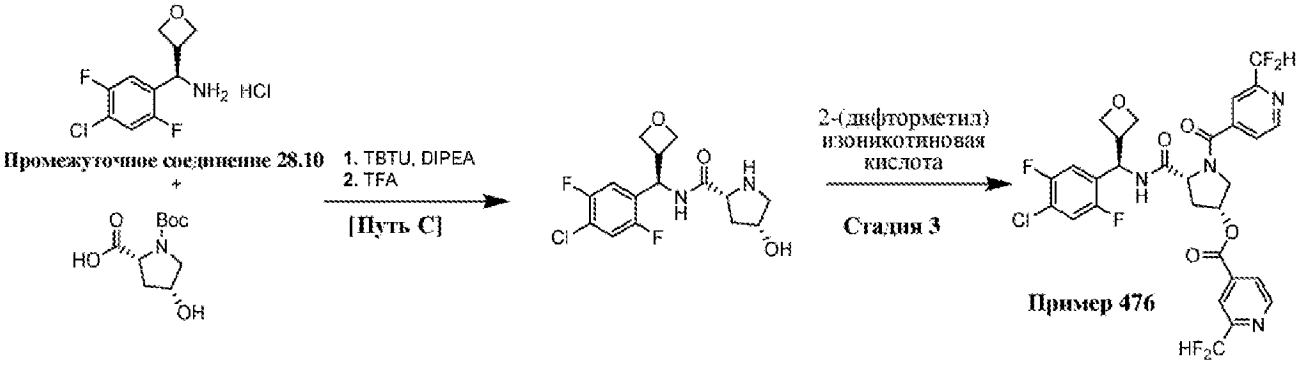
ммоль) в виде аморфного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,71-8,81 (m, 1 H), 8,46 (dd, J=7,3, 16,3 Гц, 1 H), 8,09 (ddd, J=2,4, 4,6, 8,6 Гц, 1 H), 7,87-7,97 (m, 1 H), 7,48-7,79 (m, 5 H), 4,46-4,69 (m, 3 H), 4,26-4,38 (m, 2 H), 4,16 (dd, J=8,9, 17,1 Гц, 2 H), 3,97-4,11 (m, 1 H), 3,82-3,93 (m, 1 H), 3,51-3,61 (m, 1 H), 3,11-3,31 (m, 4 H), 2,13-2,28 (m, 2 H), 1,67-1,90 (m, 4 H), 1,22 (dd, J=4,6, 8,1 Гц, 1 H), 0,96 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 0,85-0,93 (m, 1 H), 0,58-0,64 (m, 1 H), 0,47-0,51 (m, 1 H), 0,38-0,47 (m, 2 H), 0,27-0,36 (m, 1 H), -0,02 (d, J=49,1 Гц, 2 H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 593,2 (M+H)+.

[00452] Путь U

[00453] Общая схема пути U:



[00454] Примерный путь U: **Пример 476**



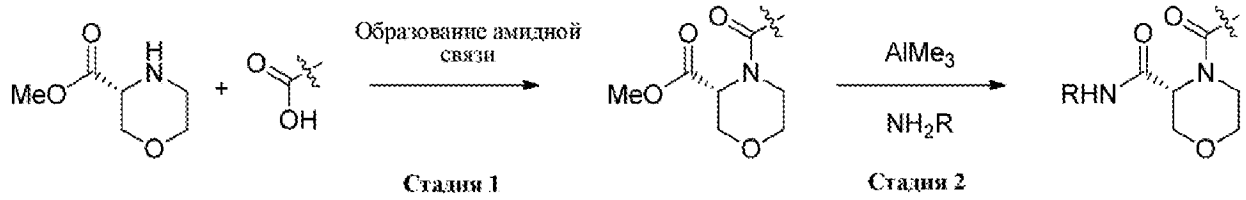
[00455] Последовательность, описанную для **пути C**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 28.10** и (2R,4R)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты с последующими манипуляциями.

[00456] Стадия 3. В 8 мл флакон загружали 2-(дифторметил)изоникотиновую кислоту (30 мг, 0,173 ммоль), HBTU (98 мг, 0,26), (2R,4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(оксетан-3-ил)метил)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксамид (60 мг, 0,173 ммоль) и DCM (1 мл). Последовательно по каплям добавляли триэтиламин (0,241 мл, 1,73 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин. при к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью HPLC (40 мин. градиент с 10-100% ацетонитрила в воде (модификатор - 0,1% муравьиная кислота), колонка Phenomonex Gemini 5 мкм C18 150×21,20 мм) с получением диацетилированного продукта (14,0 мг), **пример 476**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,79 (d, J=3,2, 5,1 Гц, 1H), 8,75 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H), 7,71 (ddd, J=1,4, 5,1, 9,1 Гц, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,15 (td, J=2,6, 6,3, 7,1 Гц, 2H), 6,86-7,11 (m, 3H), 5,50-5,57 (m, 1H), 5,17 (dd, J=8,2, 9,7 Гц, 1H), 4,53 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,26-4,41 (m, 3H), 3,87-3,96 (m, 3H), 3,82 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,00-3,12 (m, 1H), 2,81 (ddd, J=4,5, 9,3, 14,1 Гц, 1H), 2,28 (d, J=14,4

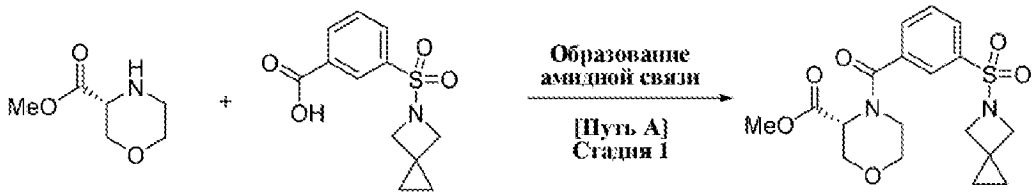
Гц, 1H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 657,1 (M+H)+.

[00457] Путь V

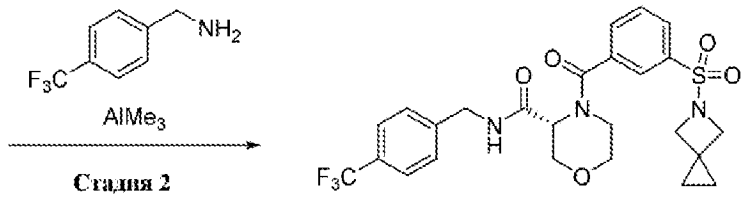
[00458] Общая схема пути V:



[00459] Примерный путь V: **Пример 537**



Промежуточное соединение 13.11



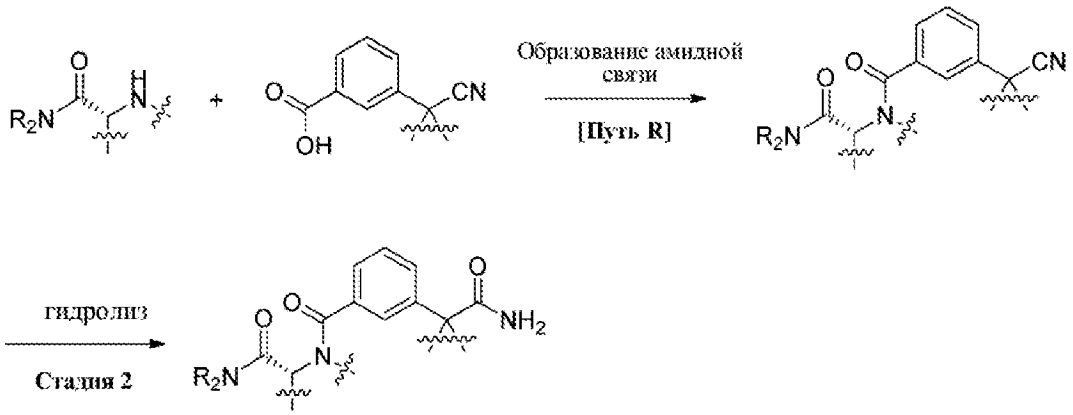
Пример 537

[00460] Последовательность, описанную для **пути A**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 13.11** и (R)-метилморфолин-3-карбоксилата с последующими манипуляциями.

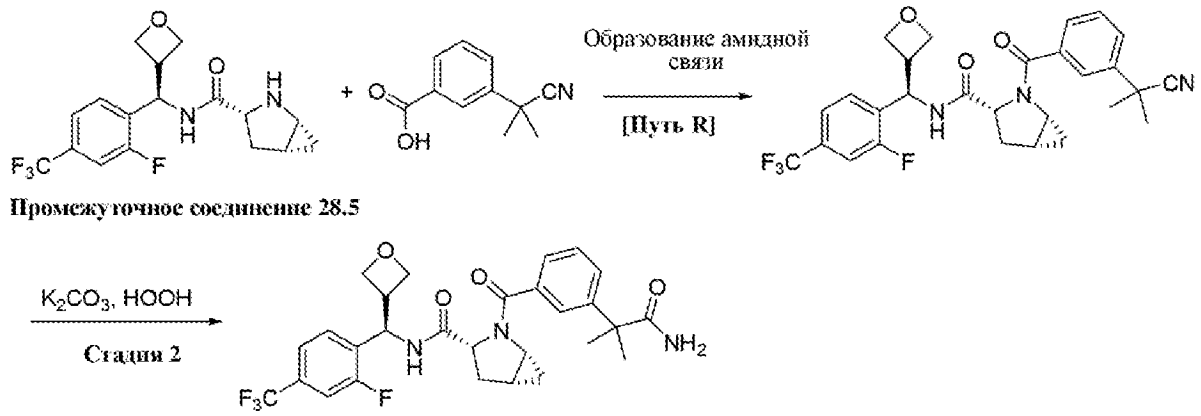
[00461] Стадия 2. Раствор (4-(трифторметил)фенил)метанамина (Chem-Impex International, Inc.) (0,888 г, 0,507 ммоль) в 1,4-диоксане (0,254 мл) охлаждали до 0°C и добавляли к нему триметилалюминий (6,0 мл, 2 M в гептанах). Смесь перемешивали в течение тридцати минут с обеспечением нагревания до к. т. К данной смеси добавляли метил-(R)-4-(3-((5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)сульфонил)бензоил)морфолин-3-карбоксилат (0,100 г, 0,254 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl. Ее экстрагировали с помощью EtOAc три раза, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (40 мин. градиент с 10-100% ацетонитрила в воде (модификатор - 0,1% муравьиная кислота), колонка Phenomonex Gemini 5 мкм C18, 150×21,20 мм) с получением (R)-4-(3-((5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)сульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)морфолин-3-карбоксамида (**пример 537**, 0,048 г, 0,089 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ ppm 8,00 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,71-7,90 (m, 2H), 7,63 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,39-7,57 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,51 (d, J=39,6 Гц, 4H), 3,88 (s, 6H), 3,64 (d, J=39,5 Гц, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 0,48 (s, 4H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 538,1 (M+H)+.

[00462] Путь W

[00463] Общая схема пути W:



[00464] Примерный путь W: **Пример 497**



Промежуточное соединение 28.5

Пример 497

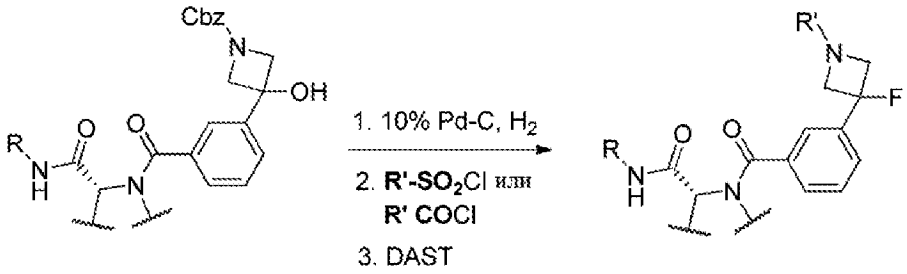
[00465] Последовательность, описанную для **пути R**, осуществляли с использованием **промежуточного соединения 28.5** и 3-(2-цианопропан-2-ил)бензойной кислоты с последующими манипуляциями.

[00466] **Стадия 2.** К раствору (1R,3R,5R)-2-(3-(2-цианопропан-2-ил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (0,035 г, 0,033 ммоль) и карбоната калия (0,028 г, 0,198 ммоль) в DMSO (1,0 мл) добавляли пероксид водорода (0,10 мл, 30% в воде). Обеспечивали перемешивание полученной смеси при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (40 мин. градиент с 10-100% ацетонитрила в воде (модификатор - 0,1% муравьиная кислота), колонка Phenomonex Gemini 5 мкм C18, 150×21,20 мм) с получением (1R,3R,5R)-2-(3-(1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (**пример 497**, 0,022 г, 0,040 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ ppm 7,88 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,65 (dt, J=1,4, 7,5 Гц, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 5,65 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,99 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 2H), 4,40 (t, J=0,9, 12,5 Гц, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 1,91 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,60 (d, J=4,1 Гц,

7H), 1,22 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1H), 0,84-0,91 (m, 1H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 548,2 (M+H)+.

[00467] Путь X:

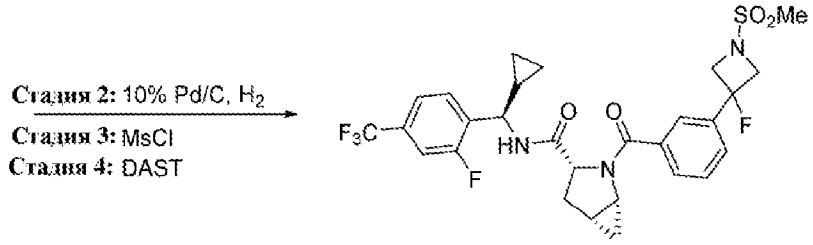
[00468] Общая схема пути X:



[00469] Пример пути X: **Пример 422**



Промежуточное соединение 28.1



Пример 422

[00470] **Стадия 1.** К (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамиду (0,100 г, 0,29 ммоль, **промежуточному соединению 28.1**), 3-(1-((бензилокси)карбонил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)бензойной кислоте (0,096 г, 0,29 ммоль, **промежуточному соединению 36.0**) и бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфату (0,150 г, 0,32 ммоль) в сухом DCM (1 мл) добавляли DIPEA (0,102 мл, 0,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетата в гексанах) получали спирт в виде прозрачного бесцветного масла (0,140 г, 0,22 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 7,91-7,31 (m, 13H), 5,15 (s, 2H), 5,14-5,09 (m, 1H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 4H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,24-1,17 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 1H), 0,85-0,77 (m, 1H), 0,61-0,47 (m, 2H), 0,45-0,32 (m, 2H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 652,15 (M+H)+.

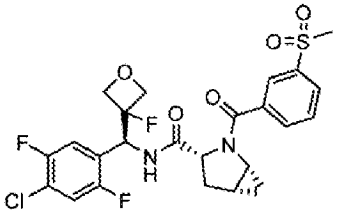
[00471] **Стадия 2.** Бензил-3-(3-((1R,3R,5R)-3-(((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил)фенил)-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат (0,140 г, 0,22 ммоль) и 10% палладий на угле (0,100 г, 0,44 ммоль) объединяли в атмосфере азота с последующим добавлением сухого метанола

(5 мл). Сосуд затем барботировали водородом и перемешивали его содержимое в течение ночи. Реакционную смесь помещали в атмосферу азота, добавляли целит и затем смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,109 г, 0,21 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ 7,87-7,14 (m, 8H), 5,03-4,87 (m, 1H), 4,55-4,41 (m, 1H), 4,01-3,72 (m, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,09-2,67 (m, 2H), 2,42-2,10 (m, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,14-1,01 (m, 1H), 0,93-0,81 (m, 1H), 0,74-0,64 (m, 1H), 0,48-0,32 (m, 2H), 0,31-0,13 (m, 2H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 518,20 (M+H)+.

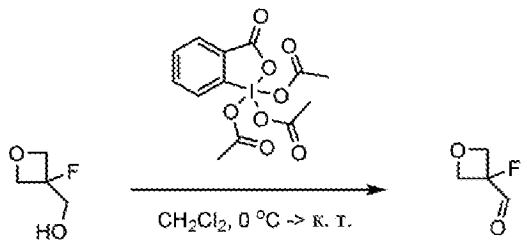
[00472] **Стадия 3.** К (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(3-гидроксиазетидин-3-ил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамиду (0,054 г, 0,10 ммоль) в сухом DCM (1 мл) добавляли DIPEA (0,055 мл, 0,32 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (0,024 мл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле при градиенте до 0-10% метанола в DCM с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (0,014 г, 0,023 ммоль). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 596,10 (M+H)+.

[00473] **Стадия 4.** К (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(3-гидрокси-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамиду (0,014 г, 0,024 ммоль) в сухом DCM (1 мл) при -78°C добавляли по каплям (диэтиламино)серы трифторид (0,006 мл, 0,048 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин., концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (40 мин. градиент с 10-100% ацетонитрила в воде (модификатор - 0,1% муравьиная кислота), колонка Phenomonex Gemini 5 мкм C18 150×21,20 мм) с получением требуемого продукта в виде прозрачного бесцветного масла (**пример 422**, 0,001 г, 0,002 ммоль). ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,86-8,80 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,70-7,58 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 4,52-4,30 (m, 6H), 3,12-3,06 (m, 3H), 2,73-2,64 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 1H), 0,73-0,64 (m, 1H), 0,60-0,41 (m, 3H). LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 598,20 (M+H)+.

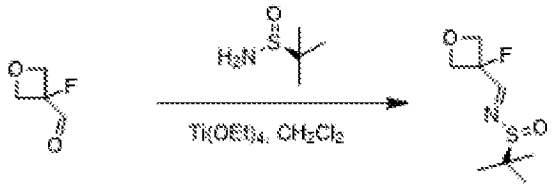
[00474] Пример пути Y. Синтез (1R,3R,5R)-N-((S)-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 812).



Пример 812

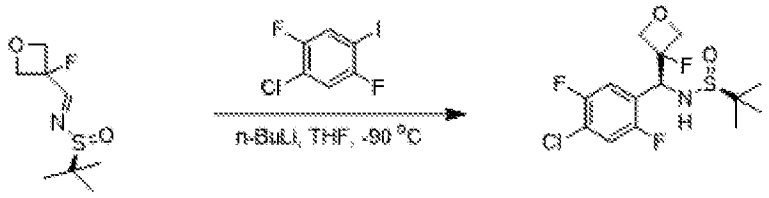


[00475] **Синтез 3-фтороксетан-3-карбальдегида.** (3-Фтороксетан-3-ил)метанол (1,0 г, 9,43 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и охлаждали до 0^0C с помощью ледяной бани. К раствору порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (5,20 г, 12,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, во время чего обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры. Посредством TLC наблюдали, при применении 70% этилацетата/ гексанов и визуализации с помощью окрашивания PMA, исчезновение исходного материала, новую неполярную точку с Rf ~ 0,75 и побочные продукты DMP. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали до ~3/4 исходного объема (~5 мл дихлорметана), удаляли при пониженном давлении с применением роторного испарителя при температуре водяной бани 5-10°C). Полученную смесь переносили далее без дополнительной характеристики или попыток выделения. В целях добавления эквивалентов реагентов на следующей стадии для данной стадии применяли количественный выход.

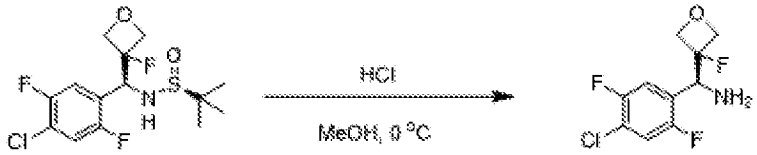


[00476] **Синтез (S, E)-N-((3-фтороксетан-3-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** Реакционную смесь из стадии 1 охлаждали до 0°C с помощью ледяной бани. В холодный раствор 3-фтороксетан-3-карбальдегида (9,91 г, 95,2 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли порциями (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид (11,54 г, 95,2 ммоль), а затем тетраэтоксид титана (19,74 мл, 95,2 ммоль). Ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Ее осторожно гасили с помощью 250 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и разбавляли дополнительным количеством дихлорметана (300 мл). Полученную двухфазную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем фильтровали через целит. Отфильтрованное твердое вещество промывали дихлорметаном (75 мл). Органическую фазу (фильтрат) промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением бесцветного вязкого масла. Данное масло очищали с помощью силикагеля с применением градиента до 20% этилацетата/гексанов с получением (S, E)-N-((3-фтороксетан-3-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,70 г, 27,5 ммоль) в виде бесцветного масла. Соблюдали осторожность, чтобы не оставлять требуемый продукт под высоким вакуумом по причине потенциального испарения требуемого продукта. 1H ЯМР

(DMSO-d6) δ: 8,13 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,95-4,77 (m, 4H), 1,17 (s, 9H).

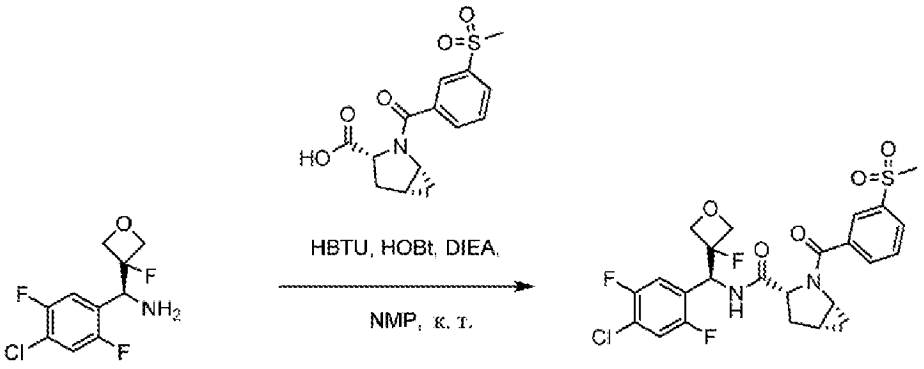


[00477] **Синтез (S)-N-((S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** В высушенную в печи 100 мл круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли 1-хлор-2,5-дифтор-4-йодбензол (2,41 г, 8,77 ммоль) в безводном THF (35 мл). Полученный раствор охлаждали до -100°C с помощью бани с эфиром/жидким азотом и затем добавляли по каплям н-бутиллитий (1,6 М в гексанах, 5,48 мл, 8,77 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -90 до -100°C. Полученную желтую смесь перемешивали при температуре от -90 до -100°C в течение 30 минут и затем посредством шприца добавляли по каплям (S, E)-N-((3-фтороксетан-3-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,0 г, 9,65 ммоль) в THF (5 мл), поддерживая внутреннюю температуру в диапазоне от -90 до -100°C. Полученную смесь перемешивали при температуре от -90 до -100°C в течение 30 минут и затем гасили при той же температуре путем добавления по каплям насыщенного раствора хлорида аммония (25 мл). Смесь разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Слои взбалтывали и разделяли, а органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением вязкого, почти бесцветного масла, которое очищали с помощью силикагеля при градиенте до 50% этилацетата/гексанов, с получением (S)-N-((S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,64 г,4,6 ммоль), требуемого единственного диастереомера, в виде белой пены. 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 7,58-7,37 (m, 2H), 5,28 (d, J=26,1 Гц, 1H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,69-4,50 (m, 2H), 1,21 (s, 9H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 356,10 (M+H)+.



[00478] **Синтез (S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метанамина.** (S)-N-((S)-(4-Хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,63 г, 4,57 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл) и охлаждали до 0°C с помощью ледяной бани. Добавляли по каплям хлорид водорода (4 М в 1,4-диоксане, 1,5 мл, 5,94 ммоль) с применением шприца и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут. По истечении данного времени ледяную баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут и прогресс реакции контролировали с помощью LC/MS. Реакцию гасили с помощью триметиламина (6,33 мл, 45,7 ммоль) и полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением белого твердого вещества. Данное твердое вещество разделяли между насыщенным водным

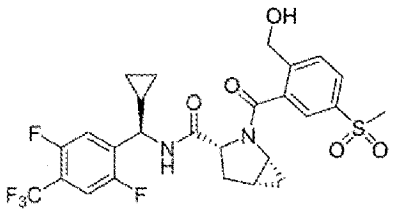
раствором бикарбоната натрия (100 мл) и дихлорметаном (100 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью дополнительного количества дихлорметана (50 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, (S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метанамина (1,08 г, 3,65 ммоль) в виде вязкого, почти бесцветного масла, которое при высушивании под высоким вакуумом в течение ночи затвердевало до состояния белого твердого вещества. По оценкам чистота составляла 85%, и продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,51 (ddd, J=9,8, 6,3, 1,4 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=9,3, 6,2 Гц, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 4,76-4,66 (m, 2H), 4,65-4,53 (m, 2H).



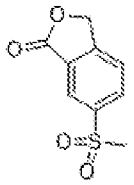
[00479] **Синтез (1R,3R,5R)-N-((S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 812).** К раствору (1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (92 мг, 0,30 ммоль), (S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метанамина (78 мг, 0,25 ммоль), гидроксибензотриазола (50 мг, 0,37 ммоль) и O-(бензотриазол-1-ил)-N, N, N′,N′-тетраметилурония гексафторфосфата (141 мг, 0,37 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (3,0 мл) комнатной температуры добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,74 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Ее разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла, которое очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя 10-100% ацетонитрила/воды на протяжении 40 минут в присутствии муравьиной кислоты (колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон), с получением (1R,3R,5R)-N-((S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (105 мг, 0,19 ммоль) в виде белого аморфного твердого вещества. 1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,39 (s, 1H), 8,16-8,10 (m, 2H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=9,3, 6,1 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=9,7, 6,3 Гц, 1H), 5,98 (d, J=28,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, J=11,4, 4,3 Гц, 1H), 4,82-4,74 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,77-2,63 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 1H) LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 543,10 (M+H)+.

[00480] Пример пути Z. Получение (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-

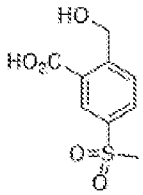
(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(гидроксиметил)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 814)



Пример 814

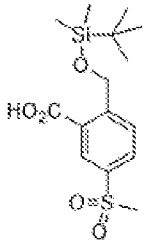


[00481] **Синтез 6-(метилсульфонил)изобензофуран-1(3H)-она.** Добавляли 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-сульфонилхлорид (3,5 г, 15,05 ммоль), бикарбонат натрия (2,53 г, 30,1 ммоль) и сульфит натрия (3,79 г, 30,1 ммоль) в колбу с магнитным якорем. Колбу помещали в горячую баню с температурой 50°C и добавляли воду (35 мл). Реакционную смесь концентрировали через два часа при 50°C. Обеспечивали высушивание концентрированной реакционной смеси при высоком вакууме в течение ночи. Затем материал повторно растворяли в DMF (35 мл); со стенок колбы соскребали лопаткой твердые вещества, чтобы удостовериться, что все они суспендировались в растворе. Затем к реакционной смеси добавляли метилиодид (4,7 мл, 75 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при комнатной температуре в течение трех часов, во время чего ее поглощали в этилацетате (30 мл) и промывали с помощью бикарбоната натрия (30 мл). Смесь разделяли и водный слой промывали еще один раз этилацетатом (30 мл). Органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный материал растирали в порошок с DCM с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества (2,25 г). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,39-8,26 (m, 2H), 7,98 (dd, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,34 (s, 3H).

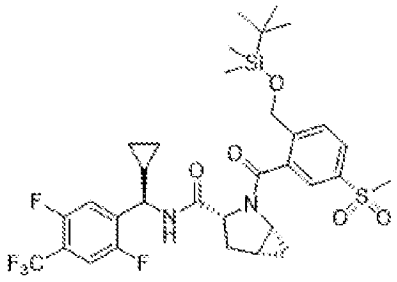


[00482] **Синтез 2-(гидроксиметил)-5-(метилсульфонил)бензойной кислоты.** 6-(Метилсульфонил)изобензофуран-1(3H)-он (2,25 г, 10,6 ммоль) растворяли в метаноле (9 мл) и добавляли водный раствор гидроксида натрия (0,952 мг KOH в 27 мл H_2O). Раствор нагревали с обратным холодильником при 100°C. Через три часа нагревания с обратным холодильником реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Масло затем повторно растворяли в этилацетате и добавляли воду. Раствор регулировали до pH 2 с помощью 3 н. HCl. На данном этапе слои

разделяли и водный слой промывали с помощью этилацетата в общей сложности три раза. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением (2,441 г) чистого мелкодисперсного белого порошка, который представлял собой требуемый продукт. LCMS-ESI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 229,10 (M-H).

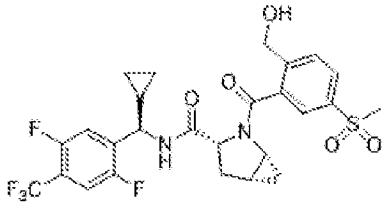


[00483] **Синтез 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(метилсульфонил)бензойной кислоты.** К раствору TBSCl (1,505 мл, 8,69 ммоль) в толуоле (5 мл) и дихлорметане (5 мл) в 40 мл флаконе добавляли имидазол (296 мг, 4,34 ммоль), а затем 2-(гидроксиметил)-5-(метилсульфонил)бензойную кислоту (500 мг, 2,172 ммоль). Флакон герметично закрывали и перемешивали при 37°C в течение ночи. На утро раствор уже представлял собой суспензию белого твердого вещества в прозрачной жидкости. С помощью LCMS продемонстрировано, что реакция прошла приблизительно 2/3 до завершения. Материал обрабатывали дихлорметаном и 1 н. HCl. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и фильтрат концентрировали. Материал загружали в колонку с 40 г диоксида кремния и очищали при градиенте до 85% EA в гексанах с получением продукта (0,47 г) в виде белого твердой структуры. $R_{f=}$0,15 (SiO_2, 75% EtOAc/гексаны). LCMS-ESI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 343,10 (M-H).



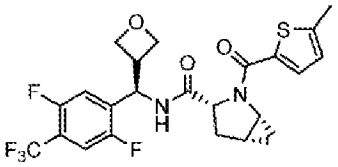
[00484] **Синтез (1R,3R,5R)-2-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида**. 2-(((Трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(метилсульфонил)бензойную кислоту (35 мг, 0,102 ммоль) растворяли в DMF (0,2 мл) и DIEA (0,035 мл, 0,203 ммоль) и добавляли HBTU (43 мг, 0,112 ммоль). Через одну минуту перемешивания к реакционной смеси добавляли (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (40,3 мг, 0,112 ммоль). Через пять минут перемешивания при комнатной температуре наблюдали требуемый продукт посредством LCMS. Реакционную смесь фильтровали через 0,45 мкм пробку из силикагеля и очищали

с помощью HPLC с обращенной фазой, применяя 10-100% ацетонитрила/воды, на протяжении 40 минут (колонка Phenomenex Gemini C-18 5 микрон) с получением продукта (70 мг). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 687,3 $(M+H)^+$.

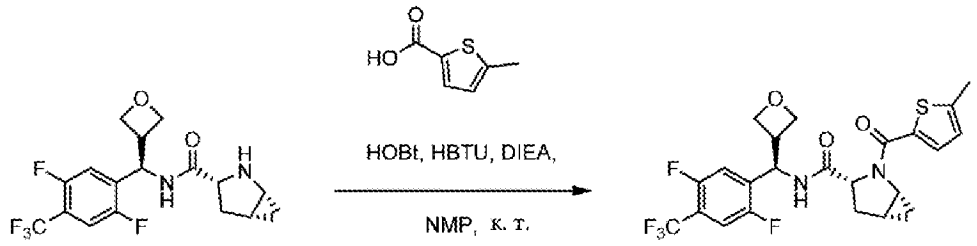


[00485] **Синтез (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(гидроксиметил)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, пример 814.** (1R,3R,5R)-2-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (70 мг, 0,102 ммоль) растворяли в THF (0,5 мл) и добавляли TBAF (355 мг, 1,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь затем поглощали в водном нас. растворе хлорида аммония и экстрагировали с помощью дихлорметана дважды. Объединенные органические слои концентрировали и полученное масло повторно растворяли в DMF, фильтровали через 0,45 мкм пробку из силикагеля и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, применяя 10-100% ацетонитрила/воды, на протяжении 40 минут (колонка Phenomenex Gemini C-18 5 микрон) с получением продукта (23 мг). LCMS-ESI (положит.) масса/заряд: 571,2 $(M-H)^+$. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,76 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,59 (dd, J=11,1, 5,5 Гц, 1H), 5,64 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,89 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 4,71 (qd, J=15,1, 5,8 Гц, 2H), 4,54 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,00 (td, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 1,80 (dd, J=13,5, 3,3 Гц, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,21 (dq, J=8,2, 4,1, 3,5 Гц, 1H), 0,97 (td, J=5,2, 2,7 Гц, 1H), 0,59 (t, J=8,5 Гц, 2H), 0,55-0,45 (m, 1H), 0,40 (d, J=4,8 Гц, 2H).

[00486] Пример пути AA. Синтез (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-метилтиофен-2-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 816).



Пример 816



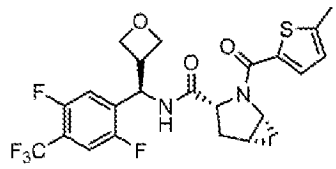
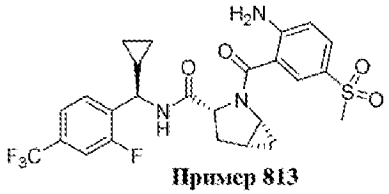
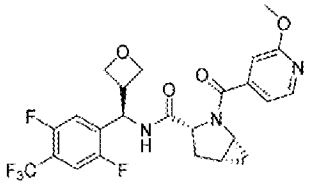
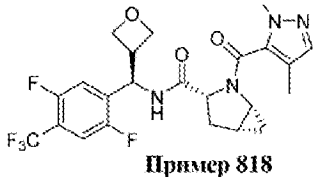
Промежуточное соединение 28.7 Пример 816

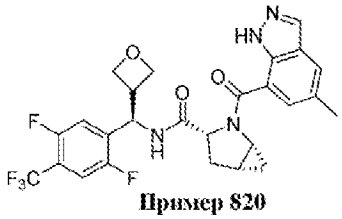
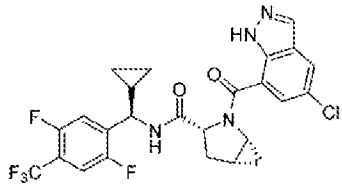
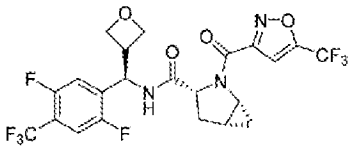
[00487] К раствору (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (34 мг, 0,09 ммоль), 5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (19 мг, 0,136 ммоль), гидроксибензотриазола (37 мг, 0,27 ммоль) и O-(бензотриазол-1-ил)-N, N, N′,N′-тетраметилурония гексафторфосфата (103 мг, 0,27 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,0 мл) комнатной температуры добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,8 мл, 0,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Ее разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла, которое очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, применяя 10-100% ацетонитрила/воды, на протяжении 40 минут без присутствия муравьиной кислоты (колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) с получением (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-метилтиофен-2-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (27 мг, 0,054 ммоль) в виде аморфной пены. 1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,72 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=10,6, 5,5 Гц, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 5,57 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,96 (dd, J=11,2, 4,6 Гц, 1H), 4,85 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,70-4,59 (m, 2H), 4,39 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,26-1,16 (m, 1H), 1,05-0,93 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 501,10 (M+H)+.

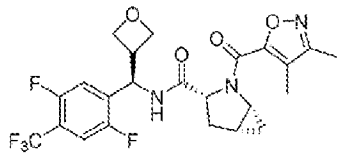
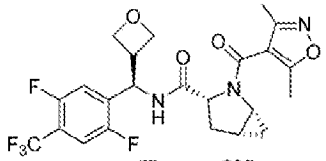
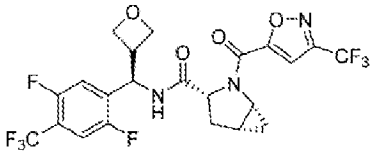
[00488] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **примера 816**, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

Таблица 13

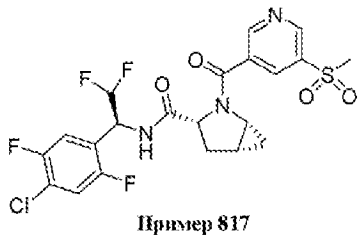
Промежуточное соединение A-B	**C-кольцо**	**Структура, название и данные**

		 Пример 816
28.7	5-метилтиофен-2-карбоновая кислота	(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-метилтиофен-2-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 501,1 (M+H)+
		 Пример 813
28.1	2-амино-5-(метилсульфонил) бензойная кислота	(1R,3R,5R)-2-(2-амино-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,2 (M+H)+
		 Пример 815
28.7	1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(2-метоксиизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+
		 Пример 818
28.7	1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	

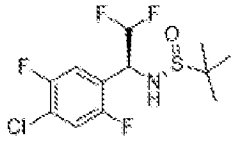
		(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 499,2 (M+H)+
28.7	5-метил-1H-индазол-7-карбоновая кислота	 **Пример 820** (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-метил-1H-индазол-7-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 535,2 (M+H)+
28.X	5-хлор-1H-индазол-7-карбоновая кислота	 **Пример 821** (1R,3R,5R)-2-(5-хлор-1H-индазол-7-карбонил)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,2 (M+H)+
28.7	5-(трифторметил)изоксазол-3-карбоновая кислота	 **Пример 823** (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-(трифторметил)изоксазол-3-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид

		LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,2 (M+H)+
28.7	3,4-диметилизоксазол-5-карбоновая кислота	 Пример 824 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3,4-диметилизоксазол-5-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,2 (M+H)+
28.7	3,5-диметилизоксазол-4-карбоновая кислота	 Пример 825 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,2 (M+H)+
28.7	3-(трифторметил)изоксазол-5-карбоновая кислота	 Пример 826 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,1 (M+H)+

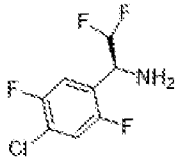
[00489] Пример пути AB. Получение (1R,3R,5R)-N-((S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 817)



Пример 817

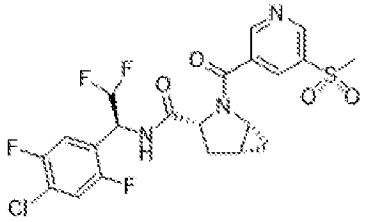


[00490] **Синтез (R)-N-((S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.** KO^{t}Bu (8 мл, 8 ммоль, 1 М в THF) добавляли к раствору (R, E)-N-(4-хлор-2,5-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,7 г, 2,5 ммоль) и дифторметилтриметилсилана (0,96 г, 7,5 ммоль) в 14 мл THF при -78°C. Смесь перемешивали в течение 5 минут при -78°C и контролировали с помощью LCMS. Наблюдали пик продукта. После этого реакционную смесь гасили при данной температуре с помощью нас. водн. раствора хлорида аммония. Раствор разделяли между насыщенным водн. раствором хлорида аммония (20 мл) и EtOAc (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением требуемого неочищенного вещества в виде вязкого масла. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 40% EtOAc/гексанов) с получением продукта в виде желтого вязкого масла (соотношение диастереомеров 5:1) (126 мг). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 332,1 $(M+H)^+$.



[00491] **Получение (S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амина.** К раствору (R)-N-((S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,112 г, 0,34 ммоль) в метаноле (2 мл) при 0°C на ледяной бане в атмосфере аргона добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (0,2 мл, 0,81 ммоль) и перемешивали в течение 5 минут. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и контролировали посредством LCMS- и TLC-анализа. Реакцию считали завершенной через 30 минут. После завершения реакции реакционную смесь гасили с помощью добавления триэтиламина (0,5 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и оставшееся белое твердое вещество разделяли между насыщенным бикарбонатом натрия (5 мл) и DCM (5 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью дополнительного количества DCM (5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под

вакуумом с получением требуемого продукта в виде вязкого масла (соотношение диастереомеров 5:1) (55 мг). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 228,0 $(M+H)^+$.

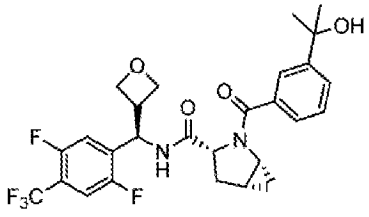


[00492] **Синтез (1R,3R,5R)-N-((S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, пример 817.** В 8 мл флакон загружали (1R,3R,5R)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (61 мг, 0,2 ммоль), HBTU (0,112 г, 0,3 ммоль), (S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амин (45 мг, 0,2 ммоль, соотношение диастереомеров 5:1) и растворяли в DMF (1 мл). После этого добавляли ПО КАПЛЯМ триэтиламин (0,276 мл, 1,98 ммоль), перемешивали в течение 20 мин. и анализировали посредством LCMS. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, применяя 10-100% ацетонитрила/воды, на протяжении 40 минут (колонка Phenomenex Gemini C-18 5 микрон) с получением требуемых диастереомеров.

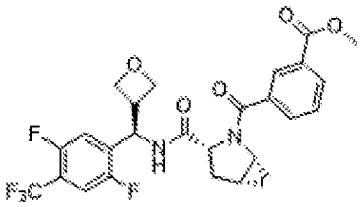
[00493] Основной диастереомер, **промежуточное соединение 39**: (1R,3R,5R)-N-((S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид. LCMS-ESI (положит.) масса/заряд: 520,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,22 (d, J=2,3 Гц, 1H), 9,20-9,14 (m, 2H), 8,51 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=9,3, 6,2 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=9,7, 6,2 Гц, 1H), 6,31 (td, J=54,9, 3,6 Гц, 1H), 5,63-5,41 (m, 1H), 5,04 (dd, J=11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,41 (s, 4H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,11 (td, J=5,2, 2,6 Гц, 1H), 0,80 (ddd, J=11,4, 7,8, 4,7 Гц, 1H).

[00494] Минорный диастереомер: (1R,3R,5R)-N-((R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид. LCMS-ESI (положит.) масса/заряд: 520,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 9,20 (t, J=2,1 Гц, 2H), 8,68 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=9,5, 6,3 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=9,3, 6,1 Гц, 1H), 6,19 (td, J=55,0, 3,0 Гц, 1H), 5,63 (ddd, J=15,6, 13,0, 3,1 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=11,4, 4,1 Гц, 1H), 3,41 (td, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,90-2,72 (m, 1H), 2,13 (dd, J=13,6, 4,0 Гц, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 1H), 0,98 (dtd, J=9,1, 5,6, 1,1 Гц, 1H).

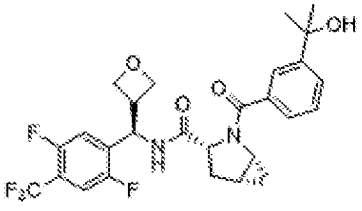
[00495] Пример пути AC: Синтез (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 819).



Пример 819



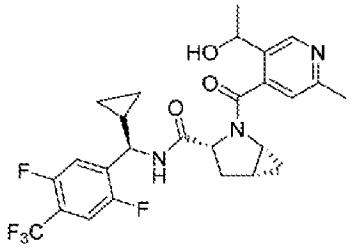
[00496] **Синтез метил-3-((1R,3R,5R)-3-(((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил)бензоата.** К раствору (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (79 мг, 0,21 ммоль), 3-(метоксикарбонил)бензойной кислоты (42 мг, 0,23 ммоль), гидроксибензотриазола (57 мг, 0,42 ммоль) и O-(бензотриазол-1-ил)-N, N, N′,N′-тетраметилурония гексафторфосфата (159 мг, 0,42 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,0 мл) комнатной температуры добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,18 мл, 1,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Ее разбавляли этилацетатом (15 мл) и промывали один раз насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла, которое очищали на силикагеле, используя 0-60% этилацетата/гексанов, с получением метил-3-((1R,3R,5R)-3-(((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил)бензоата (80 мг, 0,15 ммоль) в виде аморфной пены. 1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,44 (t, J=1,8, 0,6 Гц, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 8,07-7,97 (m, 1H), 7,63 (t, J=7,7, 0,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=10,6, 5,5 Гц, 1H), 5,63 (d, J=10,2 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=11,4, 4,2 Гц, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,68 (t, J=7,8, 6,5 Гц, 1H), 4,62 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,64-3,46 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 1H), 1,91 (dd, J=13,6, 4,2 Гц, 1H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,94-0,82 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,20 (M+H)+.



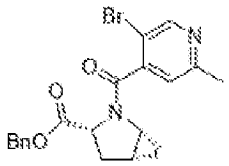
[00497] **Синтез (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 819).** Метил-3-((1R,3R,5R)-3-(((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил)бензоат (74 мг, 0,137 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли одной порцией метилмагния бромид (3,0 M в THF, 0,23 мл, 0,69 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и гасили с помощью 1 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Смесь разбавляли с помощью 15 мл воды и 35 мл этилацетата. Слои взбалтывали и

разделяли, а органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя 10-100% ацетонитрила/воды, на протяжении 40 минут без присутствия муравьиной кислоты (колонка Phenomenex Gemini C-18 5 микрон) с получением (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (9 мг, 0,017 ммоль) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,94 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, J=9,6, 5,7 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,8, 0,5 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=10,5, 5,5 Гц, 1H), 5,62 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,99 (dd, J=11,4, 4,2 Гц, 1H), 4,85 (t, J=7,7, 6,6 Гц, 1H), 4,68 (t, J=7,8, 6,5 Гц, 1H), 4,62 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,62-3,44 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 1,92 (dd, J=13,5, 4,1 Гц, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,58 (d, J=2,0 Гц, 7H), 1,28-1,16 (m, 1H), 0,93-0,80 (m, 1H). LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,20 (M+H)+.

[00498] Пример пути AD: (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(1-гидроксиэтил)-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (пример 822)

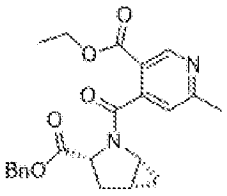


Пример 822

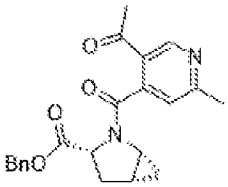


[00499] **Синтез бензил-(1R,3R,5R)-2-(5-бром-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.** В 40 мл флакон загружали 5-бром-2-метилизоникотиновую кислоту (1,96 г, 9,06 ммоль), HBTU (5,15 г, 13,58 ммоль), бензил(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат-2,2,2-трифторацетат (3,0 г, 9,06 ммоль) и растворяли в DMF (15 мл). После этого добавляли ПО КАПЛЯМ триэтиламин (12,6 мл, 90,6 ммоль), перемешивали в течение 20 мин. и анализировали. Реакцию считали завершенной. После этого реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора хлорида аммония. Слои разделяли и органический слой промывали с помощью нас. водн. раствора бикарбоната натрия и солевого раствора. Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением требуемого неочищенного вещества в виде вязкого масла. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 40% EtOAc/гексанов) с получением продукта в виде желтого вязкого масла (3,76 г). R_f=0,38 (SiO_2, 50% EtOAc/гексаны). ESI (положит.) масса/заряд: 416,2 $(M+H)^+$. ^1H

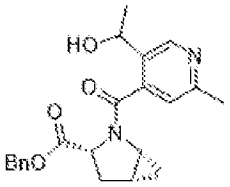
ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,63 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 5,10 (d, J=1,7 Гц, 2H), 4,86 (dd, J=11,7, 3,3 Гц, 1H), 2,98 (td, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 2,74-2,59 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,63 (dq, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 0,80 (td, J=5,4, 2,5 Гц, 1H), 0,68-0,47 (m, 1H).



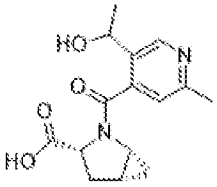
[00500] **Синтез бензил-(1R,3R,5R)-2-(5-(1-этоксивинил)-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.** К раствору бензил-(1R,3R,5R)-2-(5-бром-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (0,3 г, 0,722 ммоль) в диоксане (3,5 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (0,287 г, 0,795 ммоль) и дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (5 мг, 0,007 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч., разбавляли с помощью EtOAc (15 мл) и фильтровали через тонкий слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (SiO2, от 10% до 40% EtOAc/гексанов) с получением продукта в виде масла (87 мг). $R_{f=}$0,38 (SiO_2, 50% EtOAc/гексаны). ESI (положит.) масса/заряд: 407,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8,62 (s, 1H), 7,37-7,26 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 5,20-5,05 (m, 2H), 5,00-4,88 (m, 1H), 4,52 (d, J=3,2 Гц, 1H), 4,28 (d, J=3,1 Гц, 1H), 3,80 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,02 (td, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,09 (dd, J=13,8, 3,4 Гц, 1H), 1,60 (dq, J=9,0, 6,0 Гц, 1H), 1,23 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,93-0,84 (m, 1H), 0,59 (dtd, J=9,1, 6,1, 1,2 Гц, 1H).



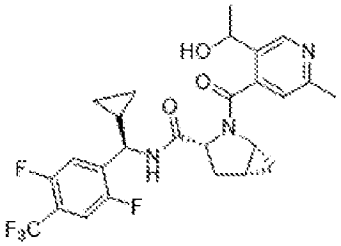
[00501] **Синтез бензил-(1R,3R,5R)-2-(5-ацетил-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.** К раствору бензил-(1R,3R,5R)-2-(5-(1-этоксивинил)-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (1,48 г, 3,64 ммоль) в THF (25 мл) добавляли HCl (4 M в диоксане, 0,98 мл, 39,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и контролировали посредством LCMS-анализа. После завершения реакции растворитель выпаривали и неочищенное вещество разделяли между EtOAc и водой. Водн. слой экстрагировали один раз с помощью EtOAc, а объединенный органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,28 г). ESI (положит.) масса/заряд: 379,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,00 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 5H), 7,06 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,85 (dd, J=11,6, 3,6 Гц, 1H), 2,90 (td, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,73-1,42 (m, 1H), 0,72 (td, J=5,3, 2,5 Гц, 1H), 0,62-0,48 (m, 1H).



[00502] **Синтез бензил-(1R,3R,5R)-2-(5-(1-гидроксиэтил)-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.** К раствору бензил-(1R,3R,5R)-2-(5-ацетил-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (0,35 г, 0,93 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли небольшими порциями БОРОГИДРИД НАТРИЯ (70 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. и контролировали посредством LCMS-анализа. После завершения реакции растворитель выпаривали и неочищенное вещество разделяли между EtOAc и водой. Водн. слой экстрагировали один раз с помощью EtOAc, а объединенный органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,35 г; соотношение диастереомеров 2:1). R_f=0,36 (SiO_2, 100% EtOAc/гексаны). ESI (положит.) масса/заряд: 381,2 $(M+H)^+$.



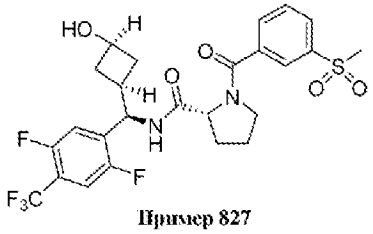
[00503] **Синтез (1R,3R,5R)-2-(5-(1-гидроксиэтил)-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты.** К раствору бензил-(1R,3R,5R)-2-(5-(1-гидроксиэтил)-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (400 мг, 1,05 ммоль) в EtOAc-THF (2,5 мл, 1:1) добавляли палладий (20 мг). Раствор барботировали водородом в течение 5 мин. и смесь перемешивали при к. т. в течение 12 ч., производя контроль посредством LCMS-анализа. Через 12 часов с помощью анализа LCMS продемонстрировали массу продукта. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, концентрировали и высушивали. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (215 мг; соотношение диастереомеров 2:1). ESI (положит.) масса/заряд: 291,2 $(M+H)^+$.



[00504] **Синтез (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(1-гидроксиэтил)-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида, пример 822.** В 8 мл флакон загружали (1R,3R,5R)-2-(5-(1-гидроксиэтил)-2-метилизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (113 мг, 0,39 ммоль), HBTU (221 мг, 0,584 ммоль), (R)-

хлор(циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-l5-азан (112 мг, 0,39 ммоль) и растворяли в DMF (1 мл). После этого добавляли по каплям триэтиламин (0,39 г, 3,9 ммоль), перемешивали в течение 20 мин. и анализировали посредством LCMS (ac-0802-001). Реакцию считали завершенной. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя 10-100% ацетонитрила/воды на протяжении 40 минут (колонка Phenomenex Gemini C-18 5 микрон) с получением требуемого продукта (основного диастереомера, 17 мг). ESI (положит.) масса/заряд: 524,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 8,61 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,24-5,12 (m, 1H), 4,94 (ddd, J=11,3, 3,2, 1,5 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,09 (td, J=6,3, 2,7 Гц, 1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,01 (dd, J=13,5, 3,4 Гц, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,49 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,26 (tdd, J=9,5, 6,4, 4,0 Гц, 1H), 1,03 (td, J=5,4, 2,5 Гц, 1H), 0,75-0,63 (m, 2H), 0,63-0,54 (m, 1H), 0,54-0,41 (m, 2H).

[00505] **Пример пути AE.** Синтез (R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамида (пример 827).



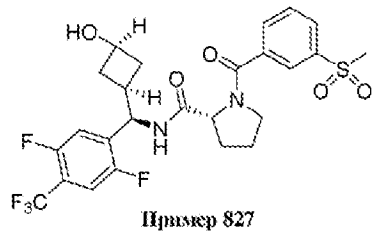
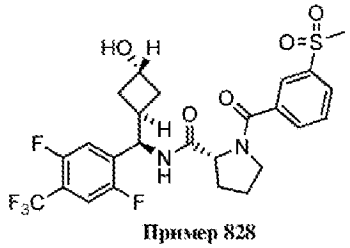
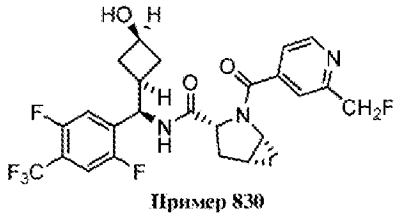
Пример 827

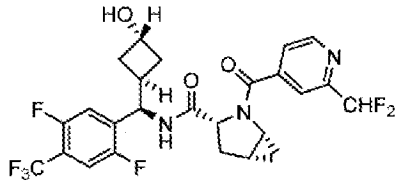
[00506] В 8 мл флакон загружали кислоту (53 мг, 0,18 ммоль), HBTU (101 мг, 0,27 ммоль), амин (50 мг, 0,18 ммоль) и растворяли в дихлорметане (1 мл). После этого добавляли ПО КАПЛЯМ триэтиламин, перемешивали в течение 20 мин. и анализировали посредством LCMS (ac-0821-001). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя 10-100% ацетонитрила/воды, на протяжении 40 минут (колонка Phenomenex Gemini C-18 5 микрон) с получением требуемого продукта (30 мг). ESI (положит.) масса/заряд: 561,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,51 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (dd, J=9,6, 6,5 Гц, 2H), 7,53 (dd, J=11,1, 5,4 Гц, 1H), 5,04 (d, J=7,1 Гц, 2H), 4,49 (dd, J=8,3, 5,2 Гц, 1H), 3,87 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,63-3,49 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,35 (dd, J=11,3, 5,8 Гц, 1H), 2,23 (ddd, J=14,5, 7,7, 3,9 Гц, 1H), 2,06 (dt, J=12,2, 6,9 Гц, 2H), 1,82 (dt, J=13,5, 7,5 Гц, 3H), 1,72 (dd, J=7,4, 4,7 Гц, 1H), 1,62 (q, J=7,9 Гц, 1H).

[00507] Соединения, представленные в следующей таблице, синтезировали согласно процедуре, описанной для **примера 827**, с применением замен известных исходных материалов, как описано.

Таблица 14

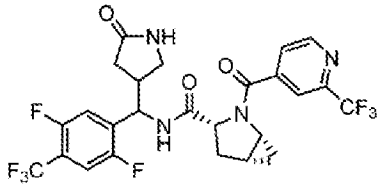
Амин	**Промежуточное соединение с кольцом B-C**	**Структура, название и данные**

		 Пример 827
Промежуточное соединение 37.0	Промежуточное соединение 5.0	((R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 561,2 (M+H)+
		 Пример 828
Промежуточное соединение 37.1	Промежуточное соединение 5.0	((R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 561,2 (M+H)+
		 Пример 830
Промежуточное соединение 37.0	Промежуточное соединение 31.3	(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)-2-(2-(фторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+



Пример 831

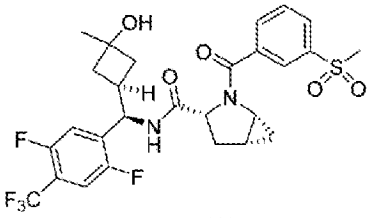
Промежуточное соединение 37.1	Промежуточное соединение 31.3	(1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)метил)-2-(2-(дифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+



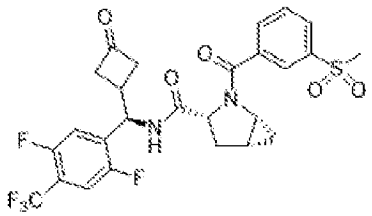
Пример 832

Промежуточное соединение 21.2	Промежуточное соединение 31.8	(1R,3R,5R)-N-((2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(5-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-(2-(трифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 577,2 (M+H)+

[00508] **Пример пути AF: (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (пример 829)**

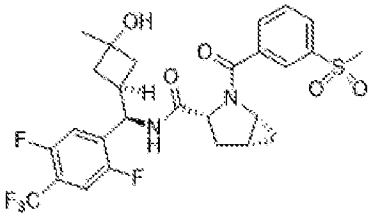


Пример 829



[00509] **Синтез (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксоциклобутил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида.** К раствору (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)-2-(3-

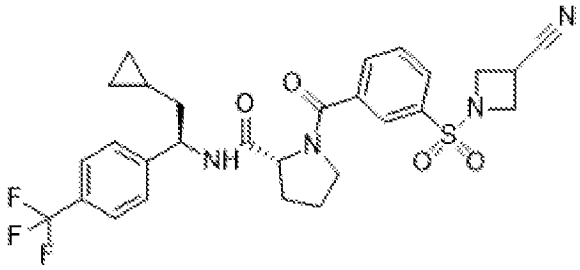
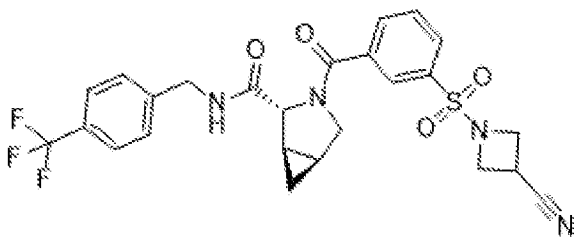
(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (0,32 г, 0,56 ммоль) в DCM (4 мл) при 0°C добавляли периодинан Десса-Мартина (0,356 г, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C и затем раствор нагревали до к. т. Реакцию контролировали с помощью TLC-анализа. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем гасили с помощью раствора тиосульфата натрия-бикарбоната натрия 2:1. Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока фазы не становились прозрачными. Водн. слой экстрагировали один раз с помощью DCM, а объединенный органический слой высушивали, фильтровали, концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (245 мг). ESI (положит.) масса/заряд: 571,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,82 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,18 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,05 (ddt, J=21,7, 7,8, 1,4 Гц, 2H), 7,87-7,75 (m, 2H), 7,65 (dd, J=10,9, 5,7 Гц, 1H), 5,27 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,92 (dd, J=11,4, 3,8 Гц, 1H), 3,31-3,22 (m, 4H), 3,16-3,06 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 1,73 (ddd, J=15,3, 11,3, 5,1 Гц, 2H), 1,17 (td, J=5,0, 2,6 Гц, 1H), 0,77 (ddt, J=14,4, 8,6, 5,7 Гц, 1H).

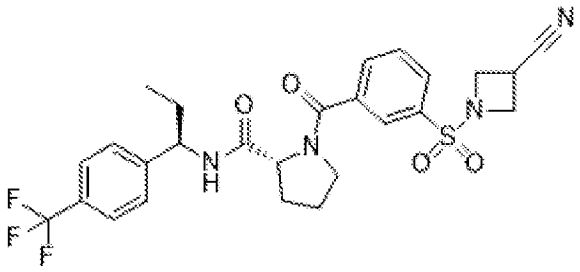
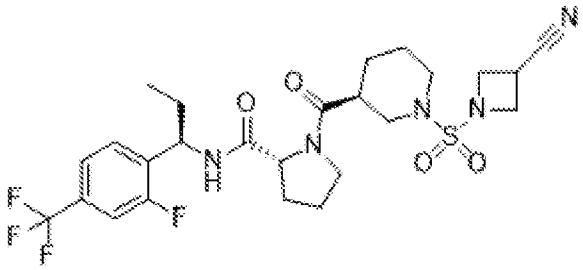


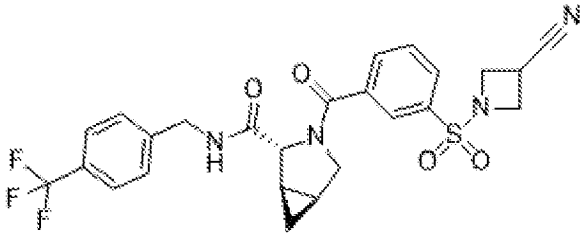
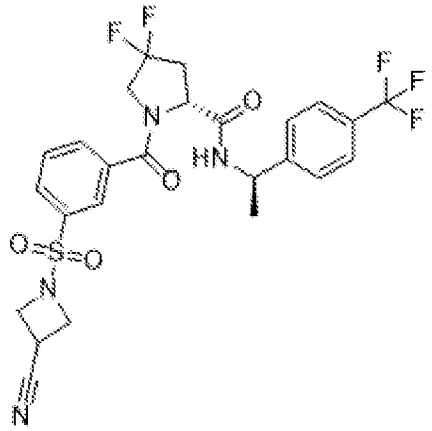
[00510] **Синтез (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамида (пример 829).** В 8 мл флакон загружали (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксоциклобутил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид (200 мг, 0,35 ммоль) и растворяли в THF (3 мл). Раствор охлаждали до 0°C, а после этого добавляли ПО КАПЛЯМ метилмагния бромид (0,23 мл, 0,701 ммоль, 3 M в эфире), перемешивали в течение 20 мин. и анализировали с помощью LCMS. Реакцию гасили с помощью нас. водн. раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали с помощью HPLC с обращенной фазой, используя 10-100% ацетонитрила/воды, на протяжении 40 минут (колонка Phenomenex Gemini C-18 5 микрон) с получением требуемого продукта (10 мг). ESI (положит.) масса/заряд: 587,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 8,39 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,12 (ddd, J=8,0, 3,1, 1,3 Гц, 2H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=11,3, 4,0 Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (ddd, J=13,7, 11,5, 6,4 Гц, 1H), 2,29 (dq, J=10,0, 4,3, 3,8 Гц, 2H), 2,03 (dd, J=14,2, 2,2 Гц, 1H), 1,99-1,86 (m, 3H), 1,81 (dq, J=9,0, 6,1 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (td, J=5,4, 2,6 Гц, 1H), 0,90 (dt, J=8,8, 5,7 Гц, 1H).

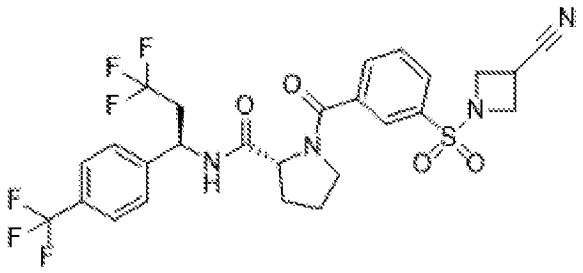
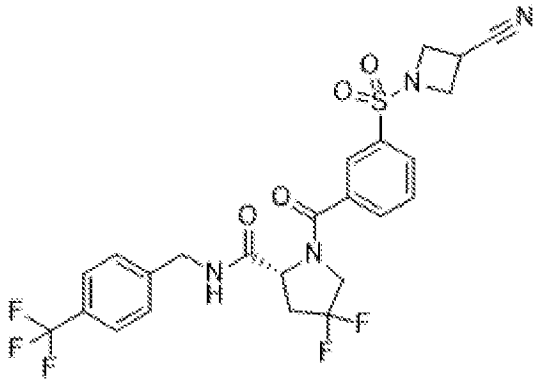
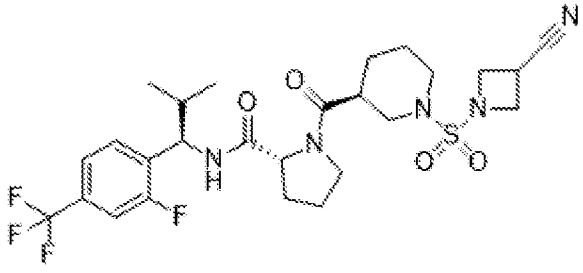
[00511] Все соединения, показанные в таблице ниже, получали с применением указанного пути синтеза, и их характеристики согласно LCMS и ЯМР являются такими,

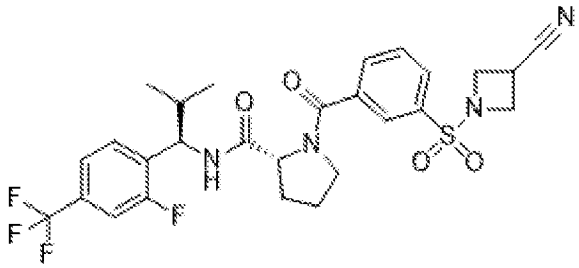
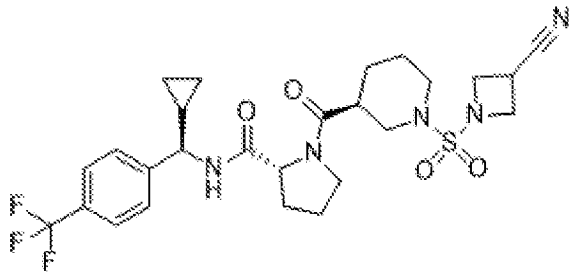
как показано.

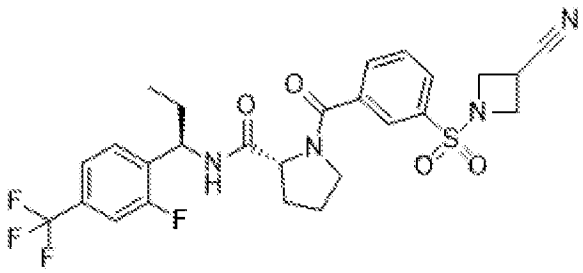
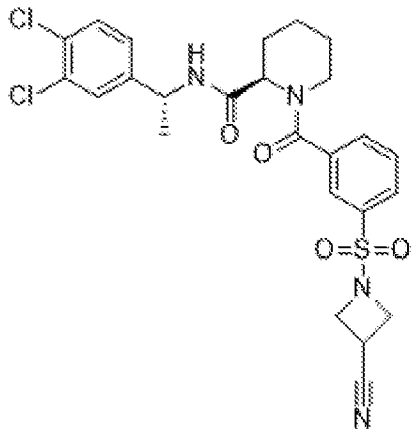
Прим. №	Структура Название	LCMS-ESI (полож ит./отр ицат.) масса /заряд: (M+H)+	Данные ЯМР	Путь с-за.
1	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-2-циклопропил-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 575,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28-8,55 (m, 1 H), 7,39-8,00 (m, 8 H), 4,59-5,01 (m, 1 H), 4,34-4,56 (m, 1 H), 4,02 (br dd, J=8,69, 3,76 Гц, 2 H), 3,82-3,89 (m, 2 H), 3,41-3,64 (m, 3 H), 2,19-2,32 (m, 1 H), 1,69-1,93 (m, 4 H), 1,16-1,51 (m, 1 H), -0,15-0,78 (m, 5 H)	A
2	 N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 552,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,35-8,86 (m, 1 H), 7,40-7,47 (m, 1 H), 7,34-7,40 (m, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 4,45-4,51 (m, 1 H), 4,29-4,43 (m, 1 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 3,79 (qt, J=9,01, 6,08 Гц, 1 H), 3,34-3,59	A

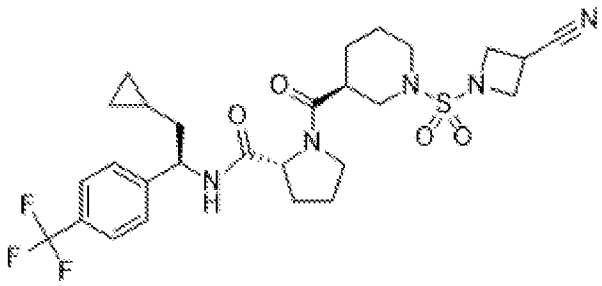
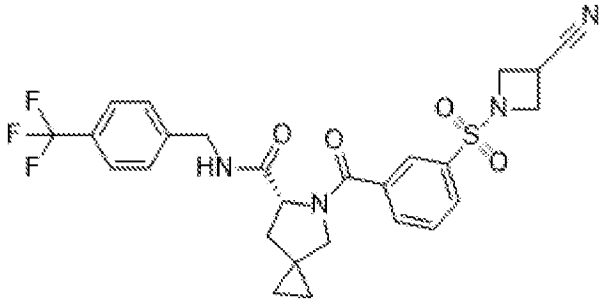
			(m, 4 H), 2,67-2,88 (m, 2 H), 2,13-2,33 (m, 1 H), 1,97-2,06 (m, 1 H), 1,57-1,93 (m, 5 H), 1,33-1,56 (m, 2 H), 1,06-1,22 (m, 1 H), 0,49-0,58 (m, 1 H), 0,22-0,48 (m, 3 H)	
3	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 549,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,53 (m, 1 H), 7,37-7,99 (m, 8 H), 4,31-4,86 (m, 2 H), 3,93-4,13 (m, 2 H), 3,81-3,93 (m, 2 H), 3,44-3,69 (m, 3 H), 2,17-2,32 (m, 1 H), 1,40-1,93 (m, 5 H), 0,45-0,97 (m, 3 H)	A
4	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 574,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,82 (m, 1 H), 7,55 (br d, J=15,57 Гц, 3 H), 4,84-5,07 (m, 1 H), 4,31-4,55 (m, 1 H), 4,05-4,12 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 2 H), 3,76-3,84 (m, 1 H), 3,31-3,62 (m, 4 H), 2,70-2,88 (m, 2 H), 2,60-2,68 (m, 1 H), 2,01-2,22 (m, 1 H), 1,61-1,92 (m, 7 H), 1,34-1,52	A

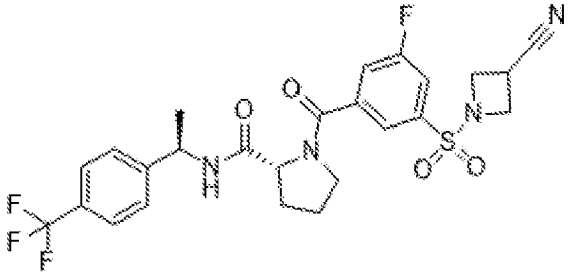
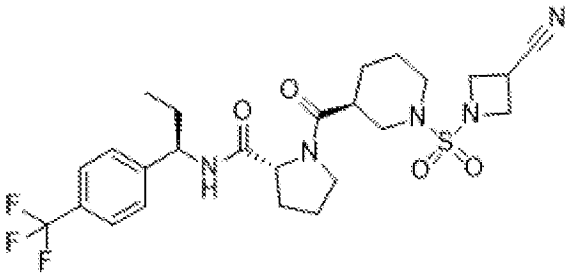
			(m, 2 H), 0,80-0,97 (m, 3 H)	
5	 (1R,2R,5S)-3-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 533,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,23-7,95 (m, 8 H), 6,15-7,17 (m, 1 H), 4,82-4,95 (m, 1 H), 4,39-4,60 (m, 2 H), 3,77-4,15 (m, 5 H), 3,36-3,45 (m, 1 H), 3,26-3,36 (m, 1 H), 1,86-1,95 (m, 1 H), 1,57-1,80 (m, 1 H), 0,70-0,95 (m, 1 H), 0,06-0,31 (m, 1 H)	C
6	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4,4-дифтор-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 569,2 (M-H)	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 8,12 (s, 1 H), 8,01 (dd, J=7,8, 14,8 Гц, 2 H), 7,81 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,59-7,69 (m, 2 H), 7,52 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 5,12 (q, J=7,1 Гц, 1 H), 4,12 (td, J=2,9, 8,7 Гц, 3 H), 3,94 (dd, J=6,0, 8,5 Гц, 3 H), 3,45-3,61 (m, 1 H), 2,82 (td,	Q

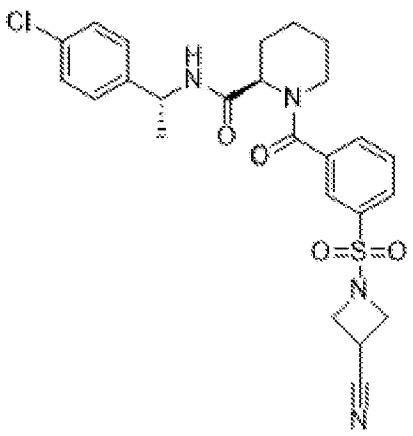
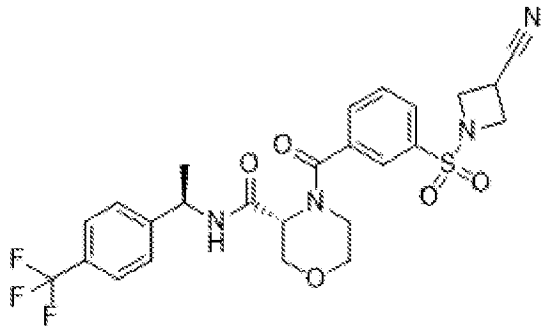
			J=7,9, 14,4, 14,9 Гц, 1 H), 2,32-2,54 (m, 1 H), 1,53 (d, J=7,0 Гц, 3 H).	
7	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-3,3,3-трифтор-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 603,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,55-8,69 (m, 1 H), 7,52-8,01 (m, 8 H), 5,03-5,36 (m, 1 H), 4,44-4,55 (m, 1 H), 3,94-4,08 (m, 2 H), 3,81-3,90 (m, 2 H), 3,43-3,66 (m, 3 H), 2,62-2,95 (m, 2 H), 2,18-2,32 (m, 1 H), 1,71-1,95 (m, 3 H)	A
8	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4,4-дифтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 557,2 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 7,19-8,20 (m, 8 H), 3,86-4,99 (m, 9 H), 3,44-3,58 (m, 1 H), 2,79-3,05 (m, 1 H), 2,47-2,69 (m, 1 H).	Q
9	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 588,2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,75 (m, 1 H), 7,52-7,65 (m, 3 H), 4,80-4,89 (m, 1 H), 4,59-4,60 (m, 1 H), 4,35 (dd, J=8,50,	A

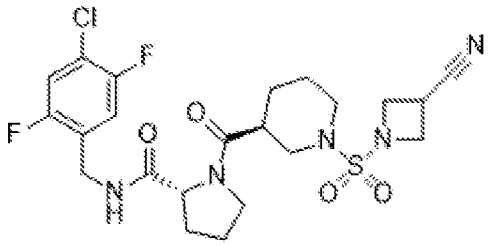
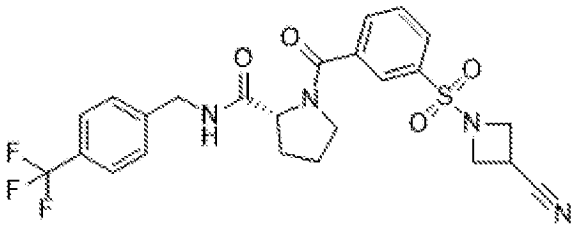
	пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид	(M+H)+	3,83 Гц, 1 H), 4,04-4,08 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 2 H), 3,75-3,85 (m, 1 H), 3,30-3,61 (m, 4 H), 2,69-2,88 (m, 2 H), 2,60-2,67 (m, 1 H), 1,31-2,03 (m, 9 H), 0,66-1,03 (m, 6 H)	
10	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 581,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,52 (br d, J=8,29 Гц, 1 H), 7,55-7,94 (m, 7 H), 6,46-6,48 (m, 1 H), 4,82-4,95 (m, 1 H), 4,51-4,57 (m, 1 H), 4,02 (br dd, J=8,76, 2,75 Гц, 3 H), 3,42-3,63 (m, 4 H), 1,96-2,15 (m, 1 H), 1,62-1,86 (m, 4 H), 0,47-1,02 (m, 6 H)	A
11	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 568,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,32-8,97 (m, 1 H), 7,63-7,73 (m, 2 H), 7,49-7,60 (m, 2 H), 4,49 (br dd, J=8,43, 2,98 Гц, 1 H), 4,27 (br d, J=8,17 Гц, 1 H), 4,06 (t, J=7,79 Гц, 2 H), 3,92-3,97 (m, 2 H), 3,75-3,85 (m, 1 H), 3,25-3,58	A

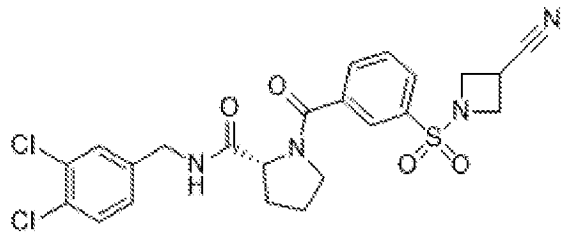
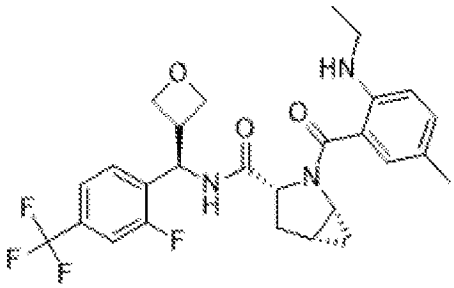
			(m, 4 H), 2,69-2,87 (m, 2 H), 2,55-2,67 (m, 1 H), 1,63-2,09 (m, 6 H), 1,36-1,54 (m, 2 H), 1,04-1,16 (m, 1 H), 0,30-0,58 (m, 4 H)	
12	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 567,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,57 (d, J=7,79 Гц, 1 H), 7,42-8,02 (m, 7 H), 4,65-5,10 (m, 1 H), 4,33-4,58 (m, 1 H), 3,98-4,05 (m, 2 H), 3,85-3,92 (m, 2 H), 3,46-3,69 (m, 3 H), 2,18-2,30 (m, 1 H), 1,43-1,92 (m, 5 H), 0,54-0,96 (m, 3 H)	A
13	 (2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 547,1 (M-H)	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 7,05 (s, 0 H), 6,41-6,57 (m, 2 H), 6,21-6,41 (m, 2 H), 6,00 (dd, J=2,0, 8,5 Гц, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 3,78 (s, 1 H), 3,54 (s, 1 H), 2,63 (td, J=2,2, 8,7 Гц, 2 H), 2,33-2,49 (m, 2 H), 1,90-2,13 (m, 2 H), 0,57-0,88 (m, 1 H), 0,19-0,51 (m, 2 H), -0,20-0,15 (m, 6 H).	Q

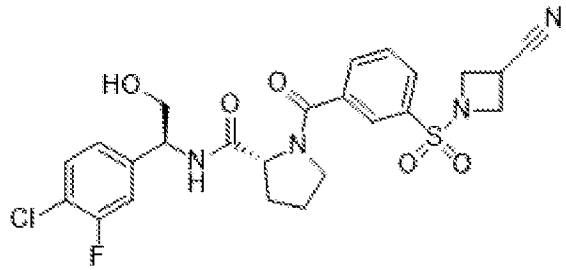
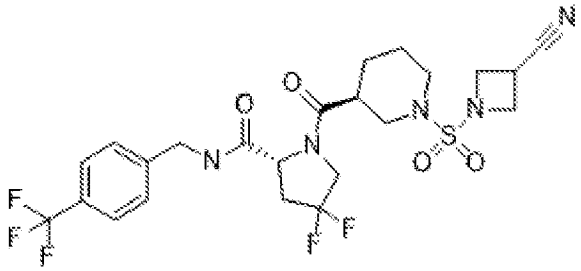
14	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2-циклопропил-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 582,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,19-8,72 (m, 1 H), 7,60-7,74 (m, 2 H), 7,41-7,58 (m, 2 H), 4,81-5,03 (m, 1 H), 4,32-4,49 (m, 1 H), 4,02-4,08 (m, 2 H), 3,90-3,97 (m, 2 H), 3,70-3,82 (m, 1 H), 3,26-3,44 (m, 1 H), 3,26-3,66 (m, 3 H), 2,69-2,90 (m, 2 H), 2,58-2,67 (m, 1 H), 1,62-2,11 (m, 7 H), 1,28-1,58 (m, 3 H), 0,56-0,78 (m, 1 H), 0,28-0,48 (m, 2 H), -0,08-0,20 (m, 2 H)	A
15	 (6R)-5-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 547,1 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 8,00 (ddd, J=1,6, 6,8, 8,8 Гц, 2 H), 7,79 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,62 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 7,54 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 4,79 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 4,61 (dd, J=5,0, 15,8 Гц, 1 H), 4,42-4,56 (m, 1 H), 4,12 (td, J=2,9, 8,8 Гц, 2 H), 3,88-3,94 (m, 2 H), 3,77 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 3,46-3,58	Q

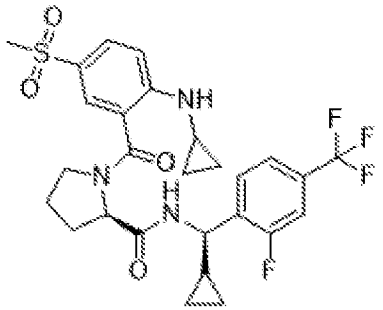
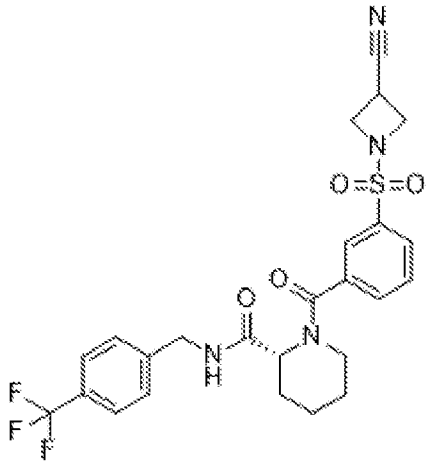
			(m, 1 H), 2,15 (qd, J=7,5, 12,6 Гц, 2 H), 0,50-0,68 (m, 4 H).	
16	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-5-фторфенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 553,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,53 (d, J=7,53 Гц, 1 H), 7,57-7,89 (m, 5 H), 7,39-7,55 (m, 2 H), 5,00 (t, J=7,01 Гц, 1 H), 4,49 (dd, J=8,37, 5,26 Гц, 1 H), 3,91-4,11 (m, 5 H), 3,47-3,69 (m, 2 H), 2,19-2,28 (m, 1 H), 1,74-1,89 (m, 3 H), 1,10-1,43 (m, 3 H)	C
17	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 556,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,17-8,72 (m, 1 H), 7,63-7,76 (m, 2 H), 7,44-7,54 (m, 2 H), 4,68-4,81 (m, 1 H), 4,33-4,41 (m, 1 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 3,90-3,99 (m, 2 H), 3,76-3,85 (m, 1 H), 3,29-3,63 (m, 4 H), 2,70-2,88 (m, 2 H), 2,60-2,68 (m, 1 H),	A

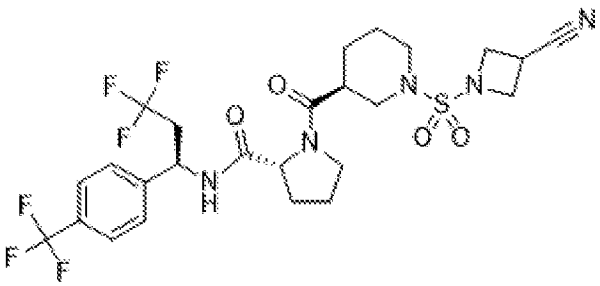
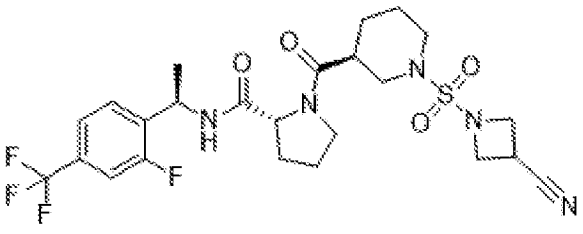
			1,61-2,16 (m, 8 H), 1,30-1,57 (m, 2 H), 0,76-0,95 (m, 3 H)	
18	 (2R)-N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 513,2 (M-H)	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 7,84-8,02 (m, 4 H), 7,69-7,84 (m, 2 H), 7,33 (d, J=4,6 Гц, 7 H), 5,23 (s, 1 H), 5,06 (d, J=7,3 Гц, 2 H), 4,10 (td, J=2,8, 8,9 Гц, 4 H), 3,78-3,98 (m, 4 H), 3,49 (s, 4 H), 2,12-2,34 (m, 2 H), 1,82-2,00 (m, 1 H), 1,61-1,82 (m, 4 H), 1,40-1,61 (m, 9 H).	Q
19	 (3R)-4-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-3-морфолинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 551,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,52-8,73 (m, 1 H), 7,95 (br s, 1 H), 7,75-7,88 (m, 3 H), 7,70 (br d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,54 (br d, J=6,62 Гц, 2 H), 5,05 (br s, 1 H), 4,20-4,44 (m, 2 H), 3,52-4,07 (m, 8 H), 3,10-3,49 (m, 2 H), 1,32-1,48 (m, 3	C

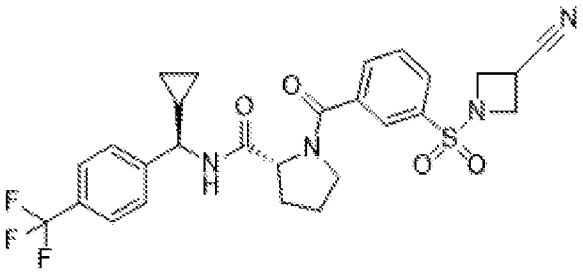
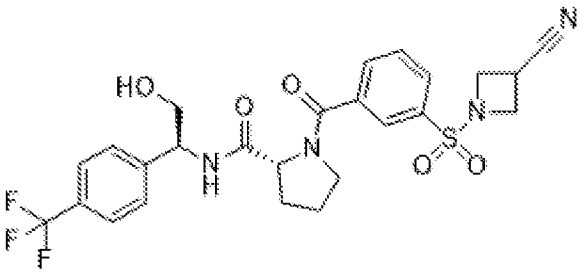
				H)
20	 N-(4-хлор-2,5-дифторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 530,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,32-8,69 (m, 1 H), 7,60 (dd, J=9,28, 6,29 Гц, 1 H), 7,24-7,37 (m, 1 H), 4,18-4,54 (m, 3 H), 3,99-4,09 (m, 2 H), 3,86-3,98 (m, 2 H), 3,75-3,83 (m, 1 H), 3,40-3,71 (m, 4 H), 2,62-2,87 (m, 3 H), 1,86-2,33 (m, 4 H), 1,37-1,81 (m, 4 H)	A
21	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 519,1 (M-H)	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 8,14 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 8,00 (dt, J=2,3, 8,2 Гц, 2 H), 7,80 (dd, J=6,7, 9,0 Гц, 1 H), 7,56-7,68 (m, 3 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 4,52-4,68 (m, 2 H), 4,46 (d, J=15,8 Гц, 1 H), 4,11 (td, J=2,5, 8,9 Гц, 2 H), 3,87-3,99 (m, 3 H),	Q

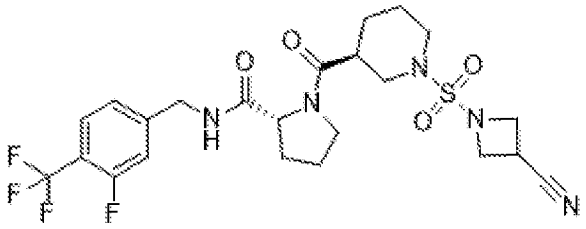
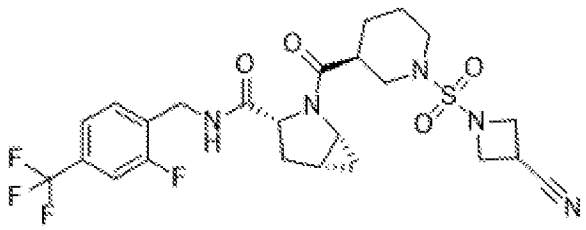
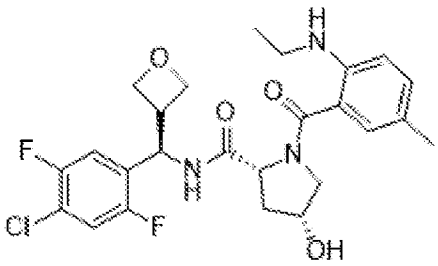
			3,69 (dt, J=6,8, 10,4 Гц, 1 H), 3,54 (dddd, J=5,2, 7,9, 15,3, 18,1 Гц, 2 H), 2,33-2,44 (m, 1 H), 1,91-2,05 (m, 3 H).	
22	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(3,4-дихлорбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 521,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,98-8,03 (m, 1 H), 7,91-7,95 (m, 1 H), 7,80-7,85 (m, 1 H), 7,66-7,72 (m, 1 H), 7,36-7,44 (m, 2 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 7,14 (dd, J=8,21, 1,94 Гц, 1 H), 4,75 (dd, J=7,57, 5,03 Гц, 1 H), 4,38-4,48 (m, 2 H), 4,11-4,17 (m, 2 H), 4,02 (dd, J=8,01, 6,71 Гц, 2 H), 3,57-3,67 (m, 1 H), 3,44-3,52 (m, 1 H), 3,31-3,42 (m, 1 H), 2,44-2,54 (m, 1 H), 2,06-2,20 (m, 2 H), 1,84-1,98 (m, 1 H)	A
23	 (1R,3R,5R)-2-(2-(этиламино)-5-метилбензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 520,2 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,76 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,70 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 7,54-7,65 (m, 2 H), 7,00-7,12 (m, 2 H), 6,57 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,49	Q

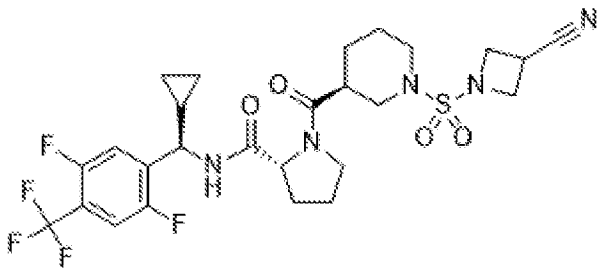
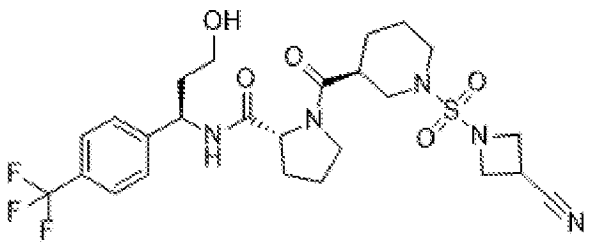
	(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(t, J=8,7 Гц, 1 H), 4,91 (d, J=10,5 Гц, 1 H), 4,66 (t, J=7,0 Гц, 1 H), 4,52 (t, J=7,1 Гц, 1 H), 4,42 (t, J=6,0 Гц, 1 H), 4,23 (t, J=6,0 Гц, 1 H), 3,00-3,14 (m, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 1,72 (dd, J=13,2 Гц, 1 H), 1,56 (h, 1 H), 1,15 (t, J=7,1 Гц, 2 H), 0,93 (s, 1 H), 0,63 (q, J=5,9 Гц, 1 H).	
24	 N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 535,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,21-8,57 (m, 1 H), 7,70-8,03 (m, 4 H), 7,23-7,44 (m, 3 H), 5,05-5,14 (m, 1 H), 4,52-4,60 (m, 1 H), 3,29-4,10 (m, 10 H), 2,16-2,31 (m, 1 H), 1,69-1,96 (m, 3 H)	A
25	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4,4-дифтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 562,2 (M-H)-	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,54-8,92 (m, 1 H), 7,65-7,71 (m, 2 H), 7,46 (br d, J=8,17 Гц, 2 H), 4,53-4,88 (m, 1 H), 4,31-4,49 (m, 2 H), 3,51-4,24 (m, 9 H), 2,74-3,03 (m, 3 H), 2,55-2,67 (m, 1 H), 2,32-2,43 (m, 1	M

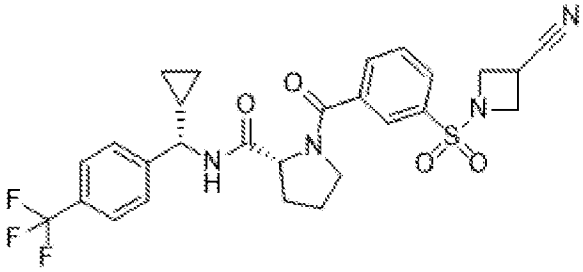
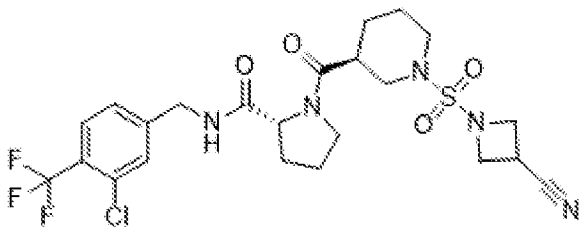
			H), 1,85-1,97 (m, 1 H), 1,71 (br dd, J=13,69, 3,18 Гц, 1 H), 1,31-1,55 (m, 2 H)	
26	 1-(2-(циклопропиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 568,2 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,95 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,62-7,77 (m, 3 H), 7,52 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 4,55-4,64 (m, 2 H), 3,16-3,26 (m, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,17-2,29 (m, 2 H), 1,63-1,81 (m, 4 H), 1,17-1,28 (m, 2 H), 0,73-0,84 (m, 2 H), 0,57-0,64 (m, 1 H), 0,29-0,52 (m, 5 H).	S
27	 (2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 533,2 (M-H)	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,76 (d, J=10,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J=7,9 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,46 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,13 (t, J=8,6	Q

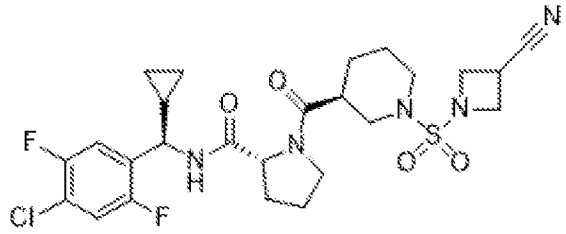
	N-(4-(трифторметил)бензил)-2-пиперидинкарбоксамид, (2S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-пиперидинкарбоксамид		Гц, 2H), 3,93 (ddd, J=8,7, 6,1, 3,1 Гц, 2H), 3,83 (d, J=13,8 Гц, 1H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,37-3,16 (m, 1H), 2,22 (d, J=13,9 Гц, 1H), 1,71 (d, J=39,4 Гц, 3H), 1,53 (d, J=3,6 Гц, 0H), 1,58-1,45 (m, 2H).	
28	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-3,3,3-трифтор-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 610,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,24-8,98 (m, 1 H), 7,66-7,81 (m, 2 H), 7,48-7,63 (m, 2 H), 5,16-5,31 (m, 1 H), 4,21-4,43 (m, 1 H), 4,03-4,14 (m, 2 H), 3,91-3,97 (m, 2 H), 3,78-3,83 (m, 2 H), 3,30-3,63 (m, 4 H), 2,78-2,96 (m, 3 H), 2,59-2,68 (m, 1 H), 2,07-2,24 (m, 1 H), 1,58-1,97 (m, 5 H), 1,25-1,56 (m, 2 H)	A
29	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 560,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,39-8,81 (m, 1 H), 7,49-7,67 (m, 3 H), 5,04-5,22 (m, 1 H), 4,27-4,53 (m, 1 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H),	C

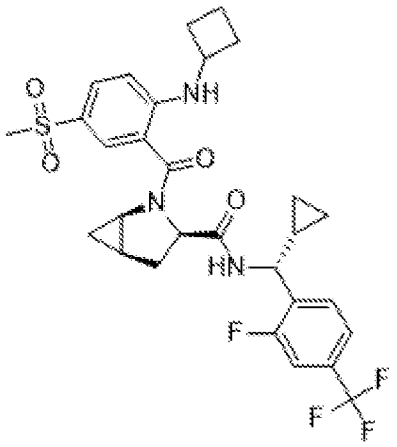
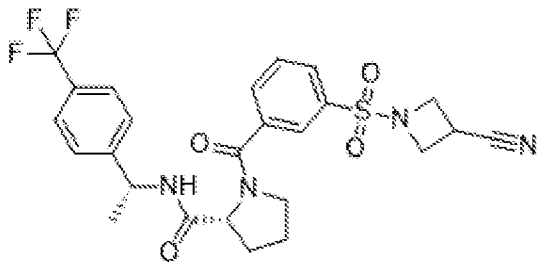
	фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид		3,74-3,86 (m, 1 H), 3,51-3,61 (m, 3 H), 3,32-3,41 (m, 1 H), 2,70-2,87 (m, 2 H), 2,15-2,35 (m, 1 H), 1,95-2,14 (m, 1 H), 1,63-1,93 (m, 5 H), 1,34-1,56 (m, 5 H)	
30	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 561,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,45-8,68 (m, 1 H), 7,37-8,03 (m, 8 H), 4,26-4,60 (m, 2 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 3,79-3,91 (m, 2 H), 3,43-3,71 (m, 3 H), 2,15-2,35 (m, 1 H), 1,65-1,95 (m, 3 H), -0,07-1,24 (m, 5 H)	A
31	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 551,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,26-8,57 (m, 1 H), 7,42-8,02 (m, 8 H), 4,92 (q, J=6,31 Гц, 1 H), 4,57 (br dd, J=8,17, 4,80 Гц, 1 H), 3,26-4,07 (m, 10 H), 2,16-2,29 (m, 1 H), 1,64-1,96 (m, 3 H)	A

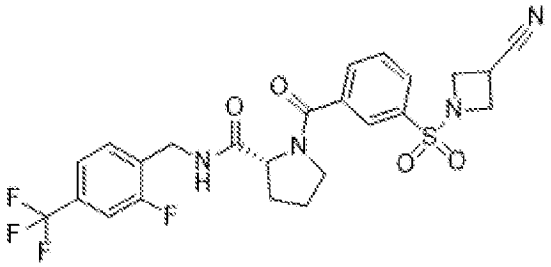
32	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,39-8,79 (m, 1 H), 7,68-7,79 (m, 1 H), 7,35 (br d, J=12,07 Гц, 1 H), 7,24-7,31 (m, 1 H), 4,25-4,55 (m, 3 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,35-3,70 (m, 4 H), 2,63-2,87 (m, 3 H), 1,36-2,16 (m, 8 H)	A
33	 (1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 558,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22-8,97 (m, 1 H), 7,31-7,74 (m, 3 H), 4,59-4,96 (m, 1 H), 4,19-4,59 (m, 2 H), 3,29-4,15 (m, 10 H), 2,57-3,00 (m, 3 H), 1,95-2,29 (m, 1 H), 1,00-1,95 (m, 5 H), 0,58-0,87 (m, 1 H)	C
34	 (4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(2-(этиламино)-5-метилбензоил)-4-гидрокси-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,70 (s, 1 H), 7,60-7,72 (m, 1 H), 7,48 (dd, J=6,3, 9,8 Гц, 1 H), 7,03 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,55 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 5,45 (d, J=26,1 Гц, 2 H), 5,13 (s, 1	Q

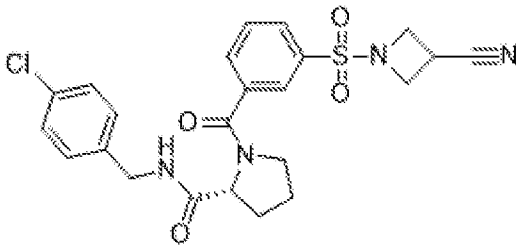
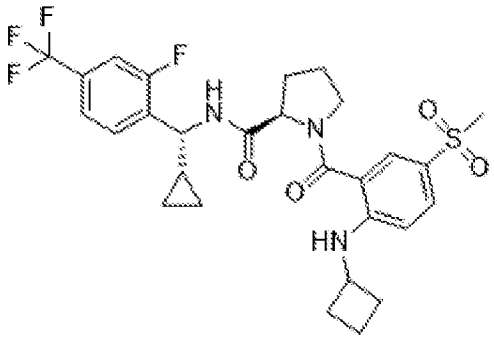
			H), 4,65 (s, 1 H), 4,32-4,55 (m, 3 H), 4,05-4,29 (m, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,15-3,27 (m, 1 H), 3,05 (q, J=6,8 Гц, 2 H), 2,42 (q, J=7,2 Гц, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,58 (s, 1 H), 1,14 (t, J=7,1 Гц, 3 H).	
35	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 604,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,34-8,94 (m, 1 H), 7,48-7,80 (m, 2 H), 4,31-4,57 (m, 2 H), 4,27-4,32 (m, 1 H), 4,01-4,07 (m, 2 H), 3,87-3,93 (m, 1 H), 3,73-3,82 (m, 1 H), 3,50-3,62 (m, 3 H), 3,26-3,46 (m, 1 H), 2,57-2,87 (m, 3 H), 2,00-2,29 (m, 1 H), 1,62-1,98 (m, 5 H), 1,35-1,58 (m, 2 H), 1,09-1,24 (m, 1 H), 0,27-0,62 (m, 4 H)	A
36	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-3-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 572,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,58-7,68 (m, 2 H), 7,43 (d, J=8,19 Гц, 2 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 5,17-5,25 (m, 1 H), 4,47 (dd, J=7,93, 2,85 Гц, 1	A

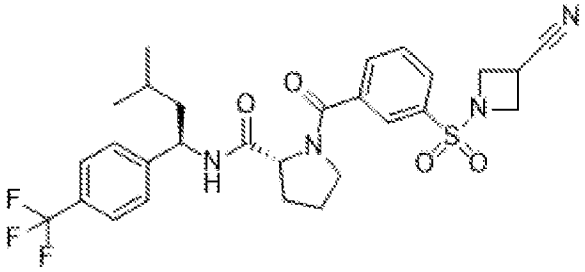
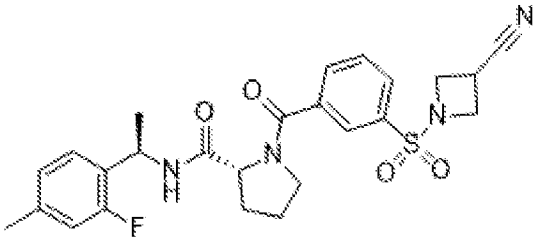
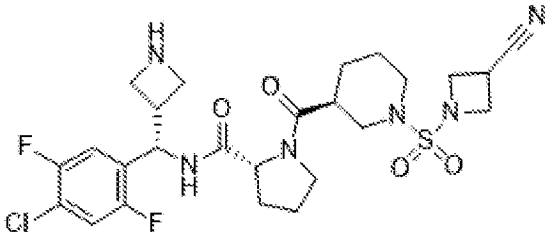
	гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид		Н), 4,06-4,18 (m, 4 Н), 3,57-3,83 (m, 6 Н), 3,44 (tt, J=8,71, 6,53 Гц, 1 Н), 3,00 (dd, J=12,70, 11,04 Гц, 1 Н), 2,67-2,85 (m, 2 Н), 2,14-2,32 (m, 2 Н), 1,93-2,14 (m, 4 Н), 1,77-1,89 (m, 2 Н), 1,53-1,75 (m, 3 Н)	
37	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((S)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 561,2 (M+H)+	1Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,59 (d, J=8,04 Гц, 1 Н), 7,20-8,00 (m, 8 Н), 4,08-4,60 (m, 2 Н), 3,98-4,04 (m, 1 Н), 3,82-3,94 (m, 2 Н), 3,77-4,05 (m, 1 Н), 3,44-3,71 (m, 3 Н), 2,23-2,37 (m, 1 Н), 1,79-2,00 (m, 3 Н), 1,07-1,23 (m, 1 Н), 0,22-0,62 (m, 4 Н)	A
38	 N-(3-хлор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 562,2 (M+H)+	1Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,61-7,66 (m, 1 Н), 7,56 (br t, J=5,86 Гц, 1 Н), 7,37 (s, 1 Н), 7,24 (d, J=7,98 Гц, 1 Н), 4,60-4,65 (m, 1 Н), 4,56 (dd, J=15,70, 6,89 Гц, 1 Н), 4,33 (dd,	A

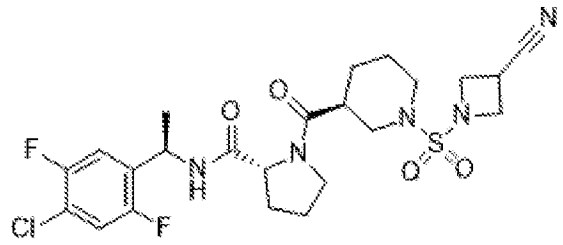
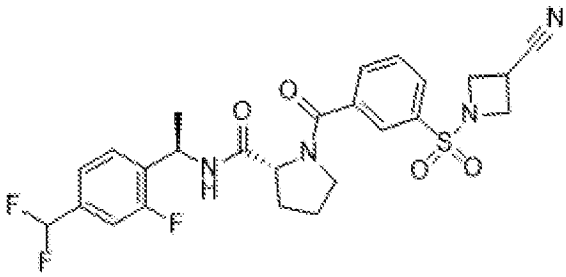
			J=15,76, 5,29 Гц, 1 H), 4,06-4,17 (m, 4 H), 3,72-3,83 (m, 2 H), 3,53-3,66 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,69, 6,54 Гц, 1 H), 2,98 (dd, J=12,75, 10,99 Гц, 1 H), 2,65-2,83 (m, 2 H), 2,40-2,51 (m, 1 H), 2,12-2,28 (m, 1 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 1,77-1,99 (m, 3 H), 1,63-1,73 (m, 1 H), 1,48-1,59 (m, 1 H)	
39	 N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 570,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,27-8,88 (m, 1 H), 7,34-7,65 (m, 2 H), 5,57-5,58 (m, 1 H), 4,43-4,50 (m, 1 H), 4,27-4,31 (m, 1 H), 4,01-4,06 (m, 2 H), 3,88-3,95 (m, 2 H), 3,72-3,81 (m, 1 H), 3,23-3,58 (m, 4 H), 2,77-2,84 (m, 1 H), 2,68 (s, 1 H), 2,18-2,34 (m, 1 H), 1,99-2,17 (m, 1 H), 1,64-1,93 (m, 5 H), 1,32-1,54 (m, 2 H), 1,06-1,19 (m, 1 H), 0,26-0,61 (m, 4 H)	A

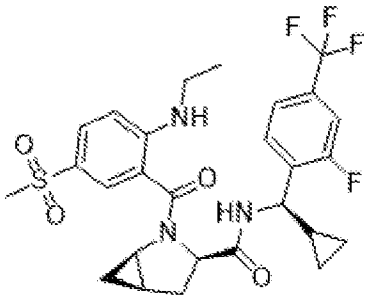
40	 (1R,3R,5R)-2-(2-(циклобутиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 594,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,97 (d, J=6,7 Гц, 1 H), 7,61-7,72 (m, 3 H), 7,01 (d, J=6,0 Гц, 1 H), 6,65 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 4,94-5,03 (m, 1 H), 4,43-4,52 (m, 1 H), 3,89-4,01 (m, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 1,80-1,90 (m, 2 H), 1,69 (dt, J=8,9, 16,9 Гц, 3 H), 1,52-1,62 (m, 2 H), 1,17-1,29 (m, 2 H), 0,67-0,76 (m, 1 H), 0,53-0,67 (m, 2 H), 0,24-0,53 (m, 4 H).	S
41	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 533,2 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,11 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 7,94-8,05 (m, 2 H), 7,78 (q, J=6,7, 7,3 Гц, 2 H), 7,63 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,52 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 5,10 (td, J=4,9, 7,2 Гц, 1 H), 4,61 (dd, J=5,9, 8,2 Гц, 1 H), 4,11 (dd, J=7,8, 9,6 Гц, 3 H), 3,88-3,99 (m, 3 H), 3,63 (dt, J=6,8, 10,5 Гц, 1 H), 3,52 (dtd, J=3,2, 6,4, 11,6 Гц, 2 H), 2,33	A

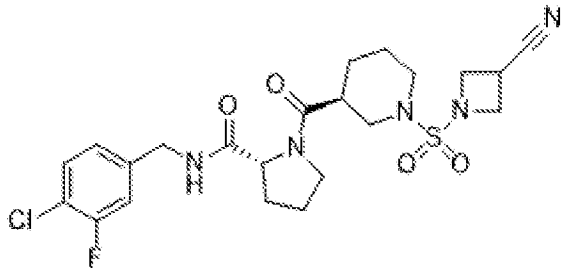
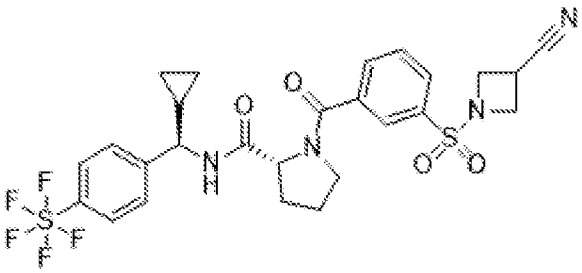
			(tdt, J=6,7, 11,9, 14,2 Гц, 1 H), 1,86-1,98 (m, 3 H), 1,52 (dd, J=2,0, 7,1 Гц, 3 H).	
42	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,99-8,05 (m, 1 H), 7,92-7,98 (m, 1 H), 7,81-7,86 (m, 1 H), 7,68-7,76 (m, 1 H), 7,49-7,56 (m, 1 H), 7,37-7,45 (m, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,26-7,27 (m, 1 H), 4,72-4,80 (m, 1 H), 4,51-4,63 (m, 2 H), 4,10-4,18 (m, 2 H), 3,99-4,07 (m, 2 H), 3,58-3,68 (m, 1 H), 3,44-3,54 (m, 1 H), 3,31-3,42 (m, 1 H), 2,38-2,49 (m, 1 H), 2,09-2,19 (m, 2 H), 1,86-1,99 (m, 1 H)	A

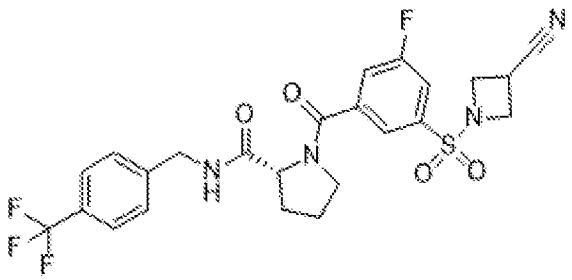
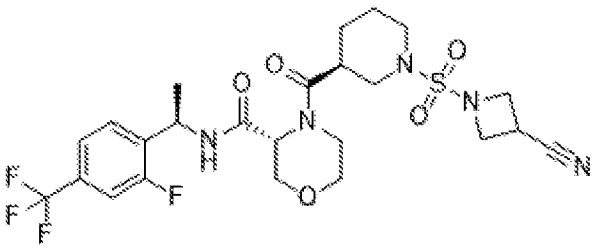
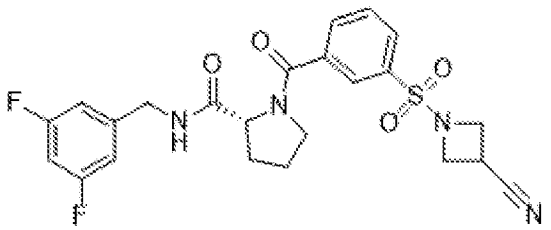
43	 N-(4-хлорбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 485,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,13 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 7,99 (dd, J=1,8, 7,8 Гц, 2 H), 7,80 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,27-7,36 (m, 4 H), 4,55-4,67 (m, 1 H), 4,49 (d, J=15,4 Гц, 1 H), 4,32-4,43 (m, 1 H), 4,11 (t, J=8,6 Гц, 2 H), 3,93 (dt, J=5,8, 8,6 Гц, 3 H), 3,53 (dddt, J=4,5, 6,4, 10,9, 13,5 Гц, 2 H), 2,31-2,46 (m, 1 H), 1,99-2,06 (m, 2 H), 1,85-1,96 (m, 1 H).	A
44	 1-(2-(циклобутиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 582,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,98 (d, J=7,1 Гц, 1 H), 7,59-7,75 (m, 4 H), 7,50 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 6,99 (d, J=6,0 Гц, 1 H), 6,66 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 4,53-4,66 (m, 3 H), 3,90-4,01 (m, 2 H), 3,10 (s, 2 H), 1,63-1,91 (m, 8 H), 1,19-1,29 (m, 2 H), 0,56-0,66 (m, 2 H), 0,40-0,54 (m, 3 H), 0,30-0,40 (m, 2 H).	S

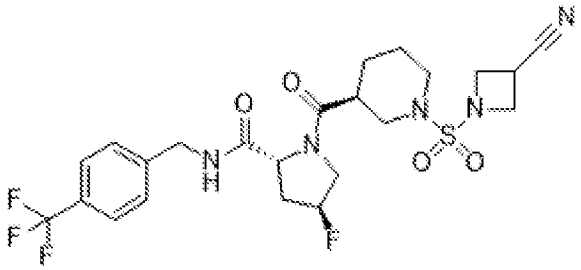
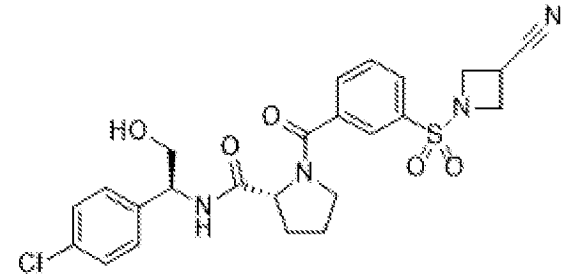
45	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-3-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 577,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,24-8,55 (m, 1 H), 7,35-8,02 (m, 8 H), 4,83-5,00 (m, 1 H), 4,35-4,50 (m, 1 H), 3,92-4,07 (m, 2 H), 3,78-3,90 (m, 2 H), 3,42-3,67 (m, 3 H), 1,04-2,26 (m, 7 H), 0,63-0,97 (m, 6 H)	A
46	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 499,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,14-8,53 (m, 1 H), 7,69-8,01 (m, 4 H), 6,89-7,31 (m, 3 H), 4,80-5,18 (m, 1 H), 4,22-4,56 (m, 1 H), 3,94-4,10 (m, 2 H), 3,81-3,94 (m, 2 H), 3,41-3,70 (m, 3 H), 2,15-2,32 (m, 4 H), 1,70-1,91 (m, 3 H), 0,99-1,45 (m, 3 H)	A
47	 N-((S)-3-азетидинил(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 585,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,07-8,78 (m, 3 H), 5,21 (br t, J=8,43 Гц, 1 H), 4,16-4,50 (m, 1 H), 4,00-4,12 (m, 2 H), 3,88-4,00 (m, 2 H), 3,75-3,86 (m, 1 H), 3,50-3,68 (m, 4 H), 3,12-3,28 (m, 2 H), 2,73-3,01 (m, 3	G

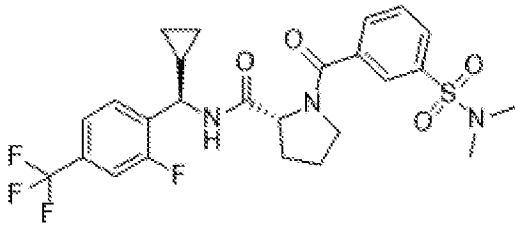
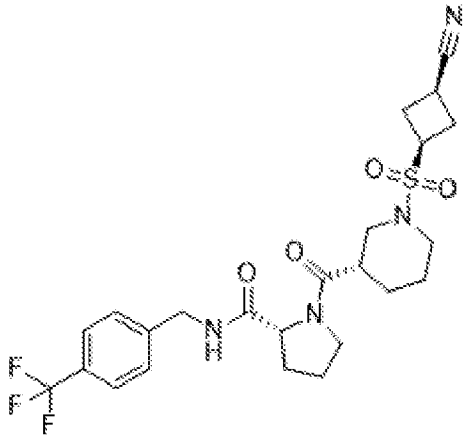
			H), 2,58-2,68 (m, 1 H), 1,58-2,24 (m, 7 H), 0,70-1,55 (m, 4 H)	
48	 N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,76 (m, 1 H), 7,24-7,67 (m, 2 H), 4,97-5,16 (m, 1 H), 4,21-4,57 (m, 1 H), 4,01-4,12 (m, 2 H), 3,88-3,99 (m, 2 H), 3,75-3,86 (m, 1 H), 3,49-3,69 (m, 3 H), 3,21-3,44 (m, 3 H), 2,70-2,90 (m, 2 H), 2,60-2,69 (m, 1 H), 2,03-2,38 (m, 1 H), 1,60-1,96 (m, 5 H), 1,27-1,59 (m, 5 H)	A
49	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 535,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,36-8,09 (m, 5 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,16-7,28 (m, 1 H), 7,13-7,28 (m, 1 H), 6,76-6,78 (m, 1 H), 6,50-6,77 (m, 1 H), 5,27-5,37 (m, 1 H), 4,67-4,77 (m, 1 H), 4,01-4,22 (m, 4	A

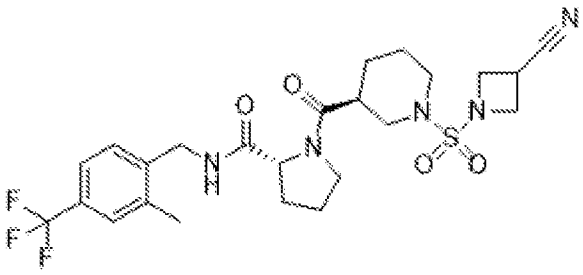
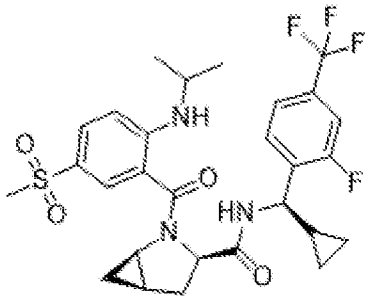
			H), 3,60-3,72 (m, 1 H), 3,44-3,55 (m, 1 H), 3,33-3,44 (m, 1 H), 2,26-2,40 (m, 1 H), 2,07-2,23 (m, 2 H), 1,86-1,99 (m, 1 H), 1,50-1,60 (m, 1 H), 1,34-1,42 (m, 1 H), 1,56 (d, J=7,01 Гц, 2 H)	
50	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(этиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 568,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,88 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,60-7,74 (m, 3 H), 6,79 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 6,66 (t, J=5,0 Гц, 1 H), 4,93-5,02 (m, 1 H), 4,54 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 3,19 (dd, J=5,3, 7,3 Гц, 2 H), 3,09 (s, 2 H), 1,79 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 1,53-1,63 (m, 1 H), 1,16-1,25 (m, 1 H), 1,13 (t, J=7,2 Гц, 2 H), 0,73-0,82 (m, 1 H), 0,53-0,65 (m, 2 H), 0,29-0,53 (m, 3 H).	S

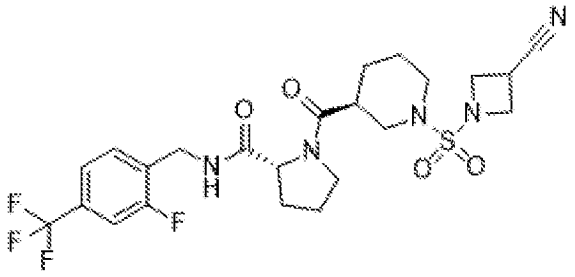
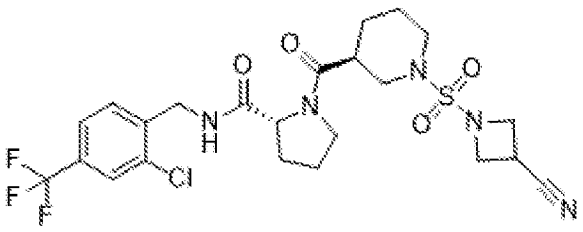
51	 N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,29-8,77 (m, 1 H), 7,46-7,58 (m, 1 H), 7,20-7,33 (m, 1 H), 7,06-7,15 (m, 1 H), 4,17-4,53 (m, 3 H), 3,99-4,12 (m, 2 H), 3,86-3,99 (m, 2 H), 3,72-3,85 (m, 1 H), 3,24-3,70 (m, 4 H), 2,71-2,87 (m, 2 H), 2,58-2,70 (m, 1 H), 2,03-2,25 (m, 1 H), 1,66-1,99 (m, 5 H), 1,34-1,55 (m, 2 H)	A
52	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 619,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,79 (m, 1 H), 7,69-8,00 (m, 6 H), 7,42-7,62 (m, 2 H), 4,25-4,57 (m, 2 H), 3,96-4,05 (m, 2 H), 3,86-3,94 (m, 2 H), 3,57 (br dd, J=6,94, 5,77 Гц, 1 H), 3,42-3,54 (m, 2 H), 2,18-2,29 (m, 1 H), 1,67-1,87 (m, 3 H), 0,86-1,18 (m, 1 H), -0,10-0,55 (m, 4 H)	A

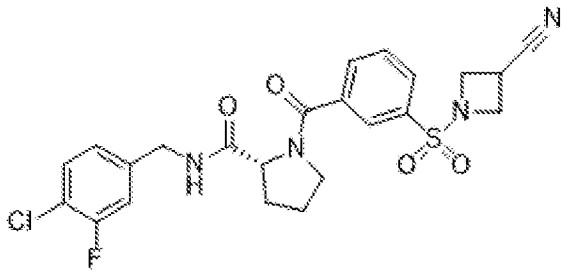
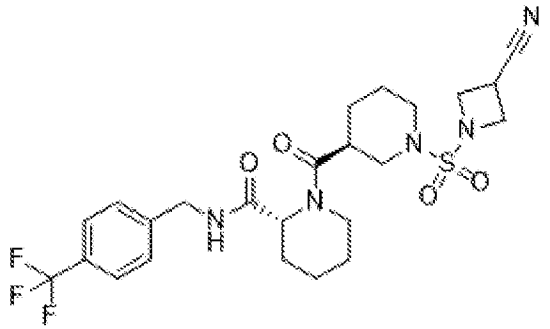
53	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-5-фторфенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,50-8,68 (m, 1 H), 7,56-7,94 (m, 4 H), 7,17-7,53 (m, 2 H), 4,32-4,55 (m, 3 H), 3,88-4,29 (m, 6 H), 3,45-3,72 (m, 2 H), 2,20-2,32 (m, 1 H), 1,77-1,98 (m, 3 H)	C
54	 (3R)-4-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-3-морфолинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 598,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,52-8,72 (m, 1 H), 7,51-7,68 (m, 3 H), 5,06-5,28 (m, 1 H), 4,51-4,77 (m, 1 H), 4,24-4,47 (m, 1 H), 3,24-4,10 (m, 11 H), 2,68-2,98 (m, 3 H), 2,51-2,58 (m, 1 H), 1,76-1,92 (m, 1 H), 1,28-1,75 (m, 6 H)	C
55	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-(3,5-дифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 489,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,45-8,68 (m, 1 H), 7,63-8,05 (m, 4 H), 6,70-7,13 (m, 3 H), 4,10-4,56 (m, 3 H), 3,81-4,08 (m, 4 H), 3,44-3,69 (m, 3 H), 2,19-2,33 (m, 1 H), 1,77-1,97 (m, 3 H)	A

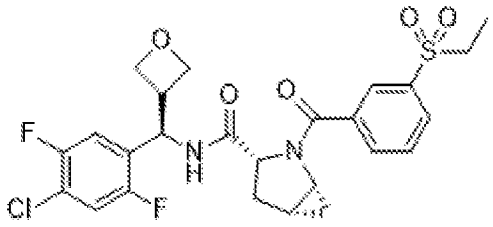
56	 (4S)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,59 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 5,26-5,43 (m, 1 H), 4,73 (t, J=7,79 Гц, 1 H), 4,52-4,59 (m, 1 H), 4,39-4,46 (m, 1 H), 4,07-4,15 (m, 4 H), 4,00 (br dd, J=18,94, 12,98 Гц, 1 H), 3,78 (br t, J=12,85 Гц, 2 H), 3,57-3,72 (m, 1 H), 3,39-3,50 (m, 1 H), 2,88-2,97 (m, 1 H), 2,66-2,83 (m, 3 H), 2,34-2,44 (m, 1 H), 1,88 (br d, J=12,85 Гц, 1 H), 1,80 (br d, J=13,10 Гц, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H), 1,50-1,58 (m, 1 H), 1,37-1,48 (m, 1 H)	M
57	 N-((1S)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,20-8,48 (m, 1 H), 7,20-8,03 (m, 8 H), 4,82-4,87 (m, 1 H), 4,56 (br d, J=5,19 Гц, 1 H), 4,30-4,36 (m, 1 H), 3,85-4,07 (m, 4 H), 3,31-3,72 (m, 5 H), 2,18-2,29 (m, 1	A

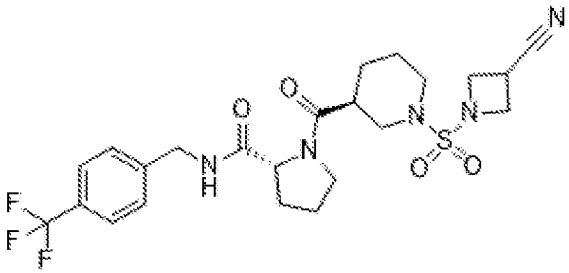
			H), 1,62-1,92 (m, 3 H)	
58	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,82 (m, 1 H), 7,43-7,97 (m, 7 H), 4,13-4,67 (m, 2 H), 3,41-3,65 (m, 2 H), 2,56-2,69 (m, 6 H), 2,16-2,33 (m, 1 H), 1,58-1,94 (m, 3 H), 1,14-1,30 (m, 1 H), -0,06-0,64 (m, 4 H)	A
59	 1-(((3S)-1-((цис-3-цианоциклобутил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2 (M+H)+	^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 7,74-7,59 (m, 2H), 7,59-7,42 (m, 2H), 4,70-4,52 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,12-3,89 (m, 1H), 3,89-3,68 (m, 3H), 3,39-3,31 (m, 3H), 2,96-2,65 (m, 7H), 2,34-2,22 (m, 1H), 2,19-1,88 (m, 4H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,72-1,49 (m, 2H)	R

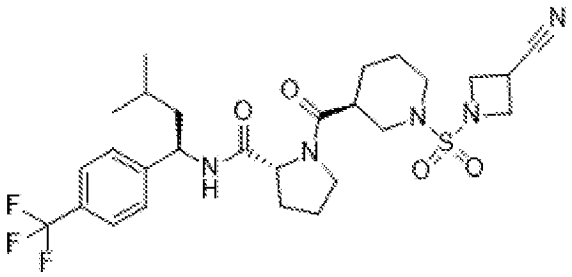
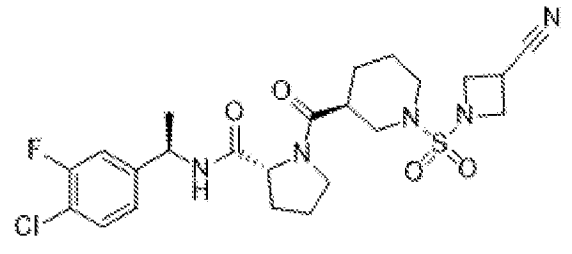
60	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метил-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28 (br t, J=5,77 Гц, 1 H), 7,27-7,60 (m, 3 H), 4,20-4,56 (m, 3 H), 4,00-4,15 (m, 2 H), 3,87-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,86 (m, 1 H), 3,42-3,73 (m, 4 H), 2,72-2,91 (m, 2 H), 2,59-2,71 (m, 1 H), 2,30-2,38 (m, 3 H), 2,04-2,23 (m, 1 H), 1,64-2,01 (m, 5 H), 1,33-1,56 (m, 2 H)	A
61	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(метилсульфонил)-2-(2-пропаниламино)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 582,2 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 7,55-7,74 (m, 4 H), 6,80 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 6,58 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 4,93-5,02 (m, 1 H), 4,50 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 3,74 (q, J=6,5 Гц, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 1,83 (d, J=14,1 Гц, 2 H), 1,50-1,62 (m, 2 H), 1,17-1,29 (m, 2 H), 1,11 (dd, J=6,3, 14,4 Гц, 4 H), 0,69-0,77 (m, 1 H), 0,25-0,65 (m, 6 H).	S

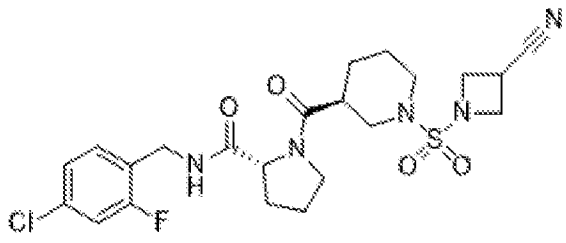
62	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,36-7,45 (m, 2 H), 7,29-7,34 (m, 1 H), 4,43-4,62 (m, 3 H), 4,04-4,15 (m, 4 H), 3,77 (br d, J=12,20 Гц, 2 H), 3,50-3,70 (m, 2 H), 3,37-3,48 (m, 1 H), 2,87-3,03 (m, 1 H), 2,64-2,84 (m, 2 H), 2,41 (ddd, J=9,44, 6,52, 3,37 Гц, 1 H), 2,12-2,23 (m, 2 H), 2,04 (dddd, J=12,91, 9,76, 6,46, 6,29 Гц, 1 H), 1,78-1,97 (m, 3 H), 1,50-1,71 (m, 2 H)	C
63	 N-(2-хлор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 562,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,60-7,68 (m, 1 H), 7,43-7,58 (m, 3 H), 4,43-4,65 (m, 3 H), 4,06-4,18 (m, 4 H), 3,72-3,82 (m, 2 H), 3,52-3,64 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,71, 6,53 Гц, 1 H), 2,98 (dd, J=12,70, 11,04 Гц, 1 H), 2,65-2,83 (m, 2 H), 2,44 (ddt, J=12,21, 6,19, 3,03, 3,03 Гц, 1 H), 2,10-	A

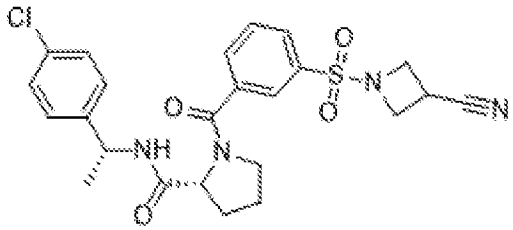
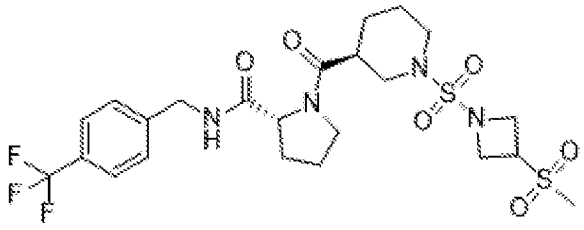
			2,23 (m, 1 H), 1,99-2,10 (m, 1 H), 1,78-1,97 (m, 3 H), 1,62-1,75 (m, 1 H), 1,49-1,59 (m, 1 H)	
64	 N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 505,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,63 (t, J=6,03 Гц, 1 H), 7,66-8,04 (m, 4 H), 7,51 (d, J=8,04 Гц, 1 H), 7,17 (s, 2 H), 4,28-4,54 (m, 3 H), 4,11 (br dd, J=17,00, 5,71 Гц, 1 H), 3,84-3,94 (m, 3 H), 3,57-3,71 (m, 2 H), 3,40-3,52 (m, 1 H), 2,18-2,34 (m, 1 H), 1,73-1,97 (m, 3 H)	A
65	 (2R)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 564,0 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,65-8,70* (m, 1 H), 8,38 (br t, J=6,23 Гц, 1 H), 7,69 (br d, J=8,17 Гц, 2 H), 7,42-7,49 (m, 2 H), 5,05 (br d, J=4,93 Гц, 1 H), 4,69-4,74* (m, 1 H), 4,29-4,42 (m, 2 H), 4,02-4,08 (m, 2 H), 3,89-3,95 (m, 2	M

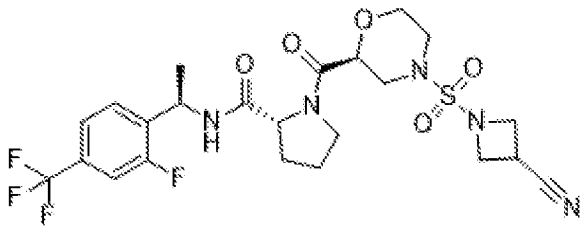
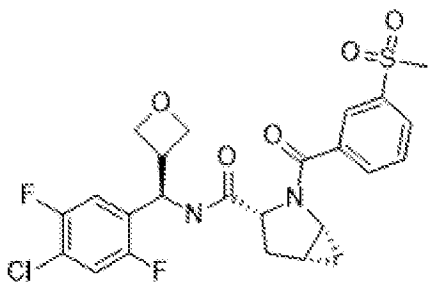
				H), 3,72-3,87 (m, 2 H), 3,50-3,65 (m, 2 H), 3,25-3,30 (m, 1 H), 2,60-2,96 (m, 3 H), 2,25-2,32* (m, 1 H), 2,14 (br dd, J=13,56, 2,66 Гц, 1 H), 1,48-1,89 (m, 6 H), 1,17-1,46 (m, 3 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.
66	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 539,1 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 8,34 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,13 (dt, J=1,3, 7,7 Гц, 1 H), 8,07 (ddd, J=1,1, 1,9, 7,9 Гц, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J=6,1, 9,4 Гц, 1 H), 7,27 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,57 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,99 (dd, J=4,3, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,6 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=6,4, 7,8 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=6,2 Гц,	A

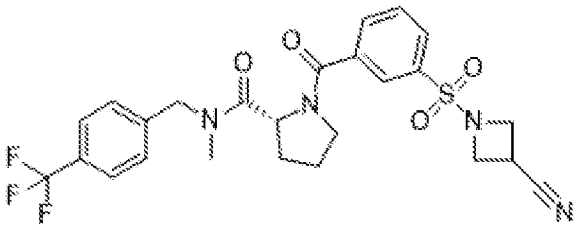
			1 H), 4,38 (t, J=0,8, 12,5 Гц, 1 H), 3,51 (dddd, J=5,0, 6,3, 7,8, 16,6 Гц, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,24-3,32 (m, 3 H), 2,67 (dddd, J=1,1, 6,5, 11,7, 13,3 Гц, 1 H), 1,90 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,76-1,85 (m, 1 H), 1,22-1,31 (m, 4 H), 0,90 (dtd, J=1,1, 5,7, 9,0 Гц, 1 H).	
67	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,72* (t, J=5,81 Гц, 1 H), 8,36 (t, J=6,07 Гц, 1 H), 7,65-7,71 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,85 Гц, 2 H), 4,28-4,50 (m, 3 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 3,75-3,83 (m, 1 H), 3,34-3,68 (m, 4 H), 2,73-2,87 (m, 2 H), 2,64-2,70 (m, 1 H), 2,28-2,35* (m, 1 H), 2,18-2,26* (m, 1 H), 2,05-2,15 (m, 1 H), 1,68-1,98 (m, 5 H), 1,37-1,54 (m, 2 H). Проявляется спектр, соответствующий	M

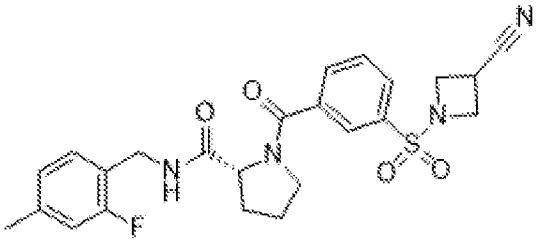
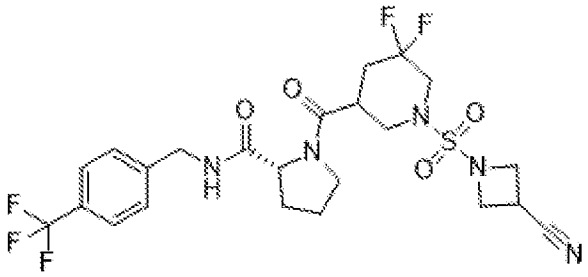
			смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.	
68	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-3-метил-1-(4-(трифторметил)фенил)бутил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 584,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,12-8,75 (m, 1 H), 7,60-7,75 (m, 2 H), 7,42-7,56 (m, 2 H), 4,82-4,97 (m, 1 H), 4,30-4,43 (m, 1 H), 4,02-4,10 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 2 H), 3,75-3,84 (m, 1 H), 3,32-3,63 (m, 4 H), 2,87 (s, 2 H), 2,02-2,22 (m, 1 H), 1,30-1,92 (m, 11 H), 0,80-0,95 (m, 6 H)	A
69	 N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,64* (d, J=7,66 Гц, 1 H), 8,19-8,27 (m, 1 H), 7,48-7,56 (m, 1 H), 7,29 (br d, J=11,16 Гц, 1 H), 7,11-7,16 (m, 1 H), 4,83-4,94 (m, 1 H), 4,41-4,49* (m, 1 H), 4,19-4,28 (m, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 3,76-3,84 (m, 1 H),	C

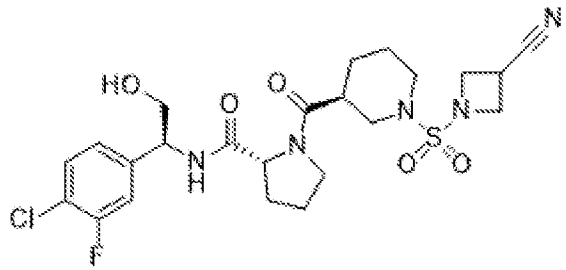
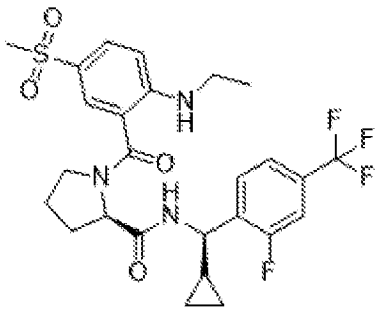
			3,29-3,64 (m, 4 H), 2,74-2,84 (m, 2 H), 2,61-2,68 (m, 1 H), 2,26-2,35* (m, 1 H), 2,16-2,26* (m, 1 H), 2,02-2,15 (m, 1 H), 1,64-1,91 (m, 5 H), 1,37-1,54 (m, 2 H), 1,34-1,37* (m, 3 H), 1,30-1,34 (m, 3 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 3:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.
70	 N-(4-хлор-2-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,28-7,38 (m, 1 H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,04-7,13 (m, 2 H), 4,56 (dd, J=8,04, 1,95 Гц, 1 H), 4,35-4,46 (m, 2 H), 4,06-4,14 (m, 4 H), 3,69-3,79 (m, 2 H), 3,51-3,62 (m, 2 H), 3,39-3,47 (m, 1 H), 2,89-3,01 (m, 1 H), 2,65-2,80 (m, 2 H), 2,35-2,46 (m, 1 H), 2,09-2,27 (m, 1 H), 1,98-2,07 (m, 1 H), 1,77-	A

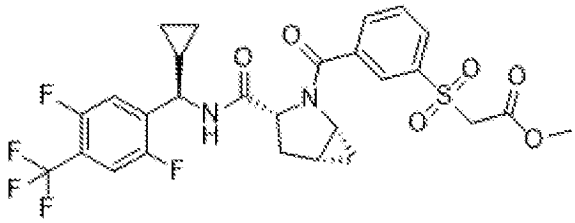
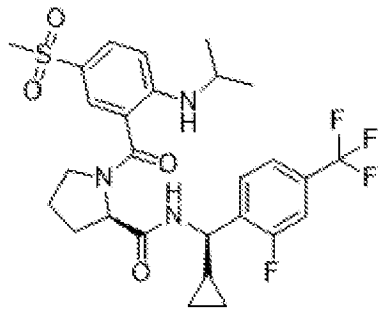
			1,95 (m, 3 H), 1,49-1,71 (m, 2 H)	
71	 N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 499,1 (M-H)	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 8,05-8,18 (m, 1 H), 7,92-8,04 (m, 2 H), 7,74-7,80 (m, 1 H), 7,32 (s, 4 H), 5,02 (td, J=5,9, 8,3, 9,4 Гц, 1 H), 4,58 (dd, J=5,8, 8,3 Гц, 1 H), 4,07-4,13 (m, 2 H), 3,90-3,96 (m, 2 H), 3,47-3,58 (m, 2 H), 2,26-2,37 (m, 1 H), 1,85-1,99 (m, 3 H), 1,49 (d, J=7,1 Гц, 3 H).	A
72	 1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 581,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (br d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,44 (br s, 1 H), 7,35 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 4,60 (br d, J=6,49 Гц, 1 H), 4,37-4,55 (m, 2 H), 4,12-4,26 (m, 5 H), 3,89-3,98 (m, 1 H), 3,78 (br d,	M

			J=12,46 Гц, 3 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 2,91-3,05 (m, 4 H), 2,66-2,89 (m, 2 H), 2,45 (ddd, J=9,28, 6,29, 3,37 Гц, 2 H), 2,09-2,27 (m, 1 H), 1,99-2,09 (m, 1 H), 1,74-1,96 (m, 3 H), 1,45-1,72 (m, 4 H)	
73	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 562,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,54-8,80 (m, 1 H), 7,51-7,66 (m, 3 H), 5,03-5,23 (m, 1 H), 4,22-4,37 (m, 1 H), 4,08-4,16 (m, 2 H), 3,99 (td, J=8,14, 6,16 Гц, 2 H), 3,88-3,95 (m, 1 H), 3,77-3,86 (m, 1 H), 3,25-3,64 (m, 5 H), 2,89-3,11 (m, 2 H), 2,03-2,28 (m, 2 H), 1,58-1,90 (m, 3 H), 1,34-1,43 (m, 3 H)	C
74	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,1 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 8,39 (t, J=1,6 Гц, 1 H), 8,09-8,15 (m, 2 H), 7,79 (t, 1 H), 7,39 (dd, J=6,1, 9,4 Гц, 1 H), 7,27 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,57 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,99	A

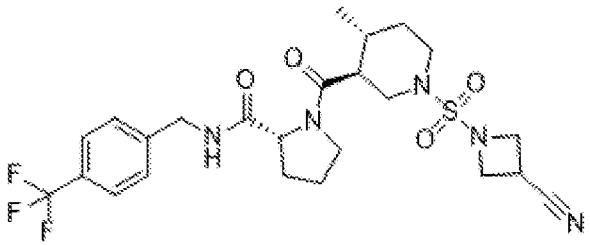
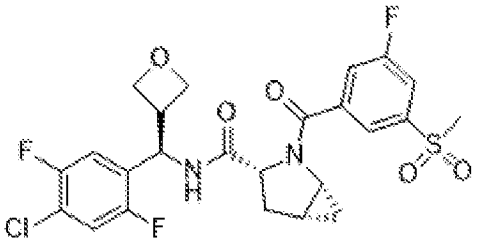
	азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		(dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,6 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=6,5, 7,8 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 3,46-3,56 (m, 1 H), 3,37 (s, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,67 (dddd, J=1,1, 6,5, 11,7, 13,5 Гц, 1 H), 1,91 (dd, 1 H), 1,76-1,85 (m, 1 H), 1,27 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,91 (dtd, J=1,1, 5,7, 9,0 Гц, 1 H).	
75	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 535,2 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,36-8,24 (m, 8 H), 4,77-5,12 (m, 2 H), 4,46-4,73 (m, 1 H), 3,98-4,17 (m, 4 H), 3,70-3,85 (m, 1 H), 3,45-3,64 (m, 1 H), 3,26-3,42 (m, 1 H), 3,15 (s, 2 H), 3,03 (s, 1 H), 1,76-2,49 (m, 4 H)	C

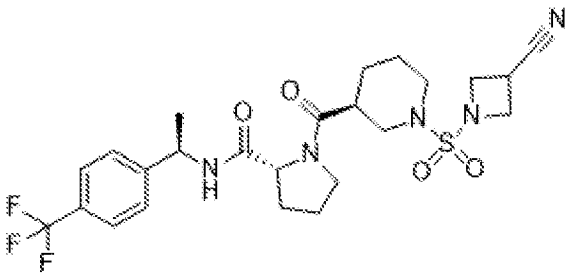
76	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(2-фтор-4-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 485,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,03-8,09 (m, 1 H), 8,00-8,09 (m, 1 H), 7,96-8,03 (m, 1 H), 7,95-8,00 (m, 1 H), 7,84-7,93 (m, 1 H), 7,68-7,79 (m, 1 H), 7,21-7,29 (m, 1 H), 7,03-7,12 (m, 1 H), 6,88-7,01 (m, 2 H), 4,69-4,82 (m, 1 H), 4,47-4,61 (m, 2 H), 4,12-4,22 (m, 2 H), 4,03-4,11 (m, 2 H), 3,58-3,73 (m, 1 H), 3,45-3,56 (m, 1 H), 3,31-3,45 (m, 1 H), 2,32-2,50 (m, 4 H), 2,11-2,24 (m, 2 H), 1,87-2,00 (m, 1 H)	A
77	 1-((-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-5,5-дифтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 564,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,60 (t, J=7,27 Гц, 2 H), 7,28-7,42 (m, 2 H), 7,09 (br d, J=5,71 Гц, 1 H), 4,40-4,56 (m, 3 H), 4,00-4,19 (m, 6 H), 3,83 (br d, J=12,98 Гц, 1 H), 3,55-3,76 (m, 3 H), 3,31-3,50 (m, 1 H), 2,94-3,14 (m, 3 H), 2,82-2,94	M

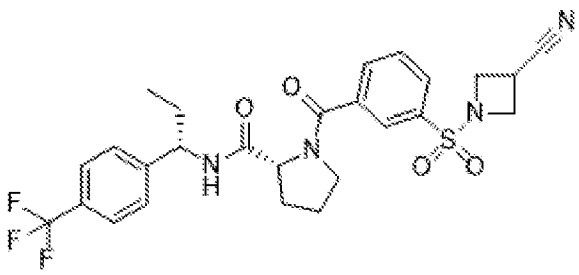
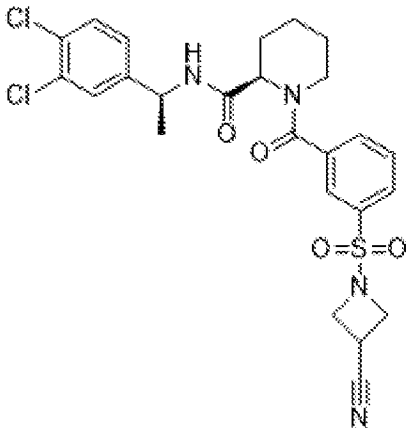
			(m, 1 H), 1,89-2,54 (m, 6 H)	
78	 N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,14-8,67 (m, 1 H), 7,17-7,53 (m, 3 H), 4,97-5,10 (m, 1 H), 4,24-4,56 (m, 1 H), 3,98-4,12 (m, 2 H), 3,89-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,86 (m, 1 H), 3,27-3,67 (m, 6 H), 2,55-2,89 (m, 3 H), 1,21-2,33 (m, 9 H)	A
79	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-(этиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 556,2 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,92 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,61-7,75 (m, 3 H), 7,53 (s, 1 H), 6,78 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 6,61 (t, 1 H), 4,56-4,64 (m, 2 H), 3,13-3,31 (m, 5 H), 3,10 (s, 2 H), 2,19-2,30 (m, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 1,19-1,28 (m, 1 H), 1,14 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 0,56-0,65 (m, 1 H), 0,44-	S

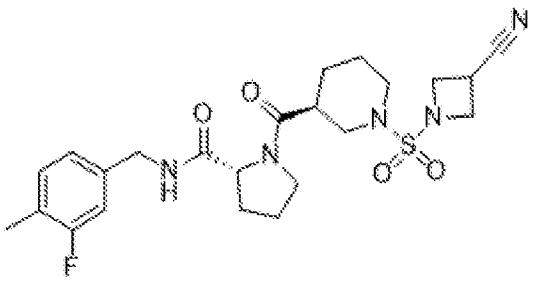
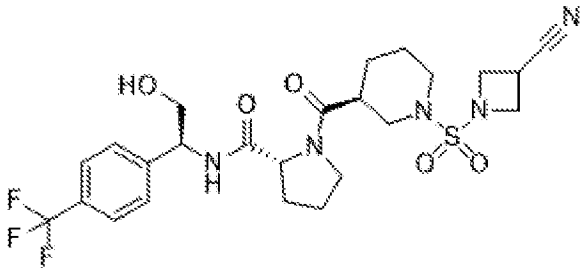
			0,52 (m, 1 H), 0,32-0,43 (m, 2 H).	
80	 метил((3-(((1R,3R,5R)-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)карбонил)фенил)сульфонил)ацетат	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 601,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,35-8,79 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,94-8,10 (m, 2 H), 7,65-7,87 (m, 2 H), 7,36-7,64 (m, 1 H), 4,47-5,06 (m, 4 H), 3,52-4,19 (m, 3 H), 3,23 (td, J=6,16, 2,47 Гц, 1 H), 2,52-2,76 (m, 1 H), 1,51-1,83 (m, 2 H), 1,06-1,40 (m, 6 H), -0,24-0,98 (m, 7 H)	C
81	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(5-(метилсульфонил)-2-(2-пропаниламино)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 570,2 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 7,76 (dd, J=2,4, 8,9 Гц, 1 H), 7,68 (dd, J=2,2 Гц, 2 H), 7,52 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,45 (d, J=10,6 Гц, 1 H), 6,85 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 4,68-4,73 (m, 1 H), 4,60 (d, J=6,9 Гц, 1 H), 3,80 (p, J=6,4 Гц, 1 H), 3,39-3,56	S

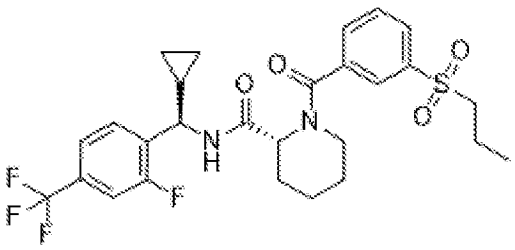
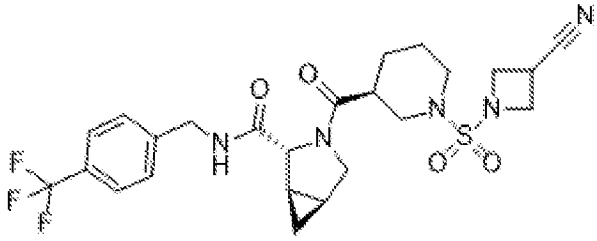
(m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,37 (q, J=7,2 Гц, 1 H), 1,88 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,23 (dd, J=6,3, 11,6 Гц, 5 H), 0,84-0,96 (m, 1 H), 0,67-0,75 (m, 1 H), 0,51-0,62 (m, 2 H), 0,41-0,49 (m, 1 H).

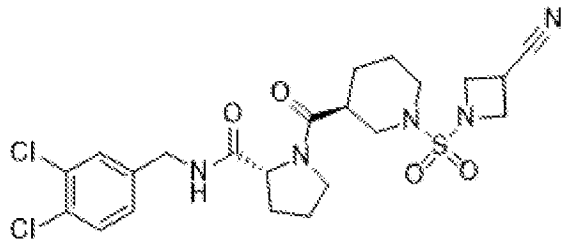
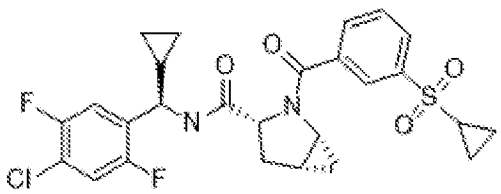
82	 1-(((3S,4R)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4-метил-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,51-7,65 (m, 2H), 7,32-7,47 (m, 3H), 4,55-4,69 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 2H), 4,02-4,19 (m, 4H), 3,53-3,63 (m, 2H), 3,35-3,53 (m, 3H), 3,23-3,35 (m, 1H), 3,00-3,14 (m, 1H), 2,79-2,93 (m, 1H), 2,37-2,51 (m, 1H), 2,12-2,30 (m, 2H), 1,63-2,10 (m, 4H), 0,70-0,98 (m, 3H)	M
83	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-фтор-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 543,1 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,67 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,04 (t, J=1,5 Гц, 1 H), 7,98 (ddd, J=1,5, 2,5, 8,0 Гц, 1 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 7,67 (dd, J=6,2, 9,5 Гц, 1 H), 7,44	Q

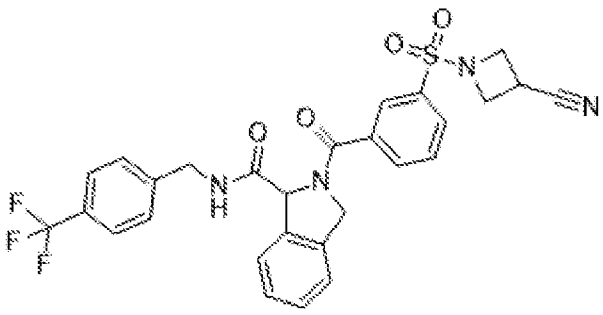
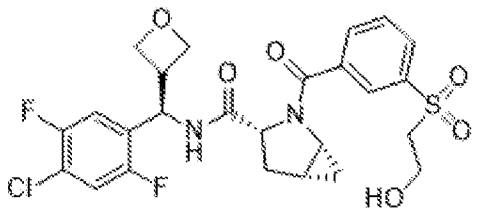
			(dd, J=6,3, 9,7 Гц, 1 H), 5,41 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 4,87 (dd, J=3,7, 11,4 Гц, 1 H), 4,63 (dd, J=6,3, 7,7 Гц, 1 H), 4,51 (dd, J=6,3, 7,8 Гц, 1 H), 4,37 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,20 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,31 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 2,57 (dt, J=6,0, 11,8 Гц, 1 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 1,16 (td, J=2,6, 5,1 Гц, 1 H), 0,68-0,85 (m, 1 H).
84	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,71* (d, J=7,01 Гц, 1 H), 8,34 (d, J=7,91 Гц, 1 H), 7,65-7,72 (m, 2 H), 7,49 (t, J=7,22 Гц, 2 H), 4,89-5,01 (m, 1 H), 4,42-4,50* (m, 1 H), 4,23-4,33 (m, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,90-3,96 (m, 2 H), 3,75-3,85 (m, 1 H), 3,50-3,62 (m, 3 H), 3,28-3,42 (m, 1 H), 2,73-2,86 (m, 2 H), 2,61-2,67 (m, 1 H), 2,26-2,35* (m, 1 H), 2,16-2,26* (m, 1 H),	C

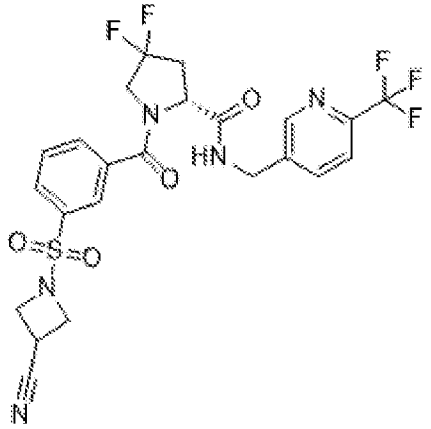
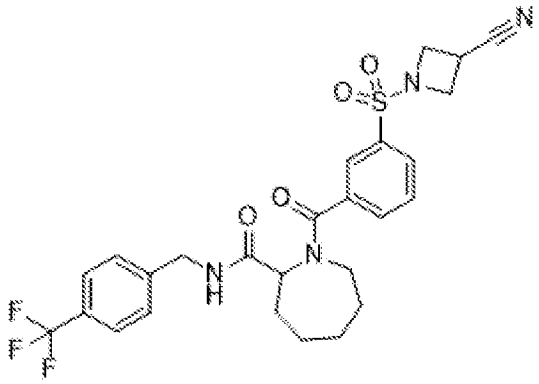
			2,03-2,14 (m, 1 H), 1,65-1,91 (m, 5 H), 1,39-1,54 (m, 2 H), 1,33-1,39 (m, 3 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.	
85	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 549,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,49 (m, 1 H), 7,15-8,00 (m, 8 H), 4,57-4,85 (m, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 3,80-4,05 (m, 4 H), 3,57-3,68 (m, 2 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 2,21-2,34 (m, 1 H), 1,59-1,96 (m, 5 H), 0,74-0,95 (m, 3 H)	A
86	 (2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1S)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)-2-	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 547,1 (M-H)	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 7,85-8,01 (m, 2 H), 7,73-7,83 (m, 0 H), 7,41-7,59 (m, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 5,01 (qd, J=2,1, 7,2 Гц, 1 H), 4,01-4,17 (m, 2 H), 3,82-3,97 (m, 2 H), 3,39-3,62 (m, 2 H), 3,34	Q

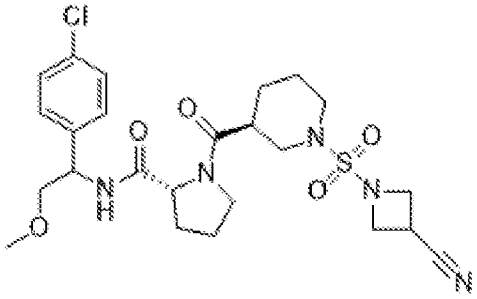
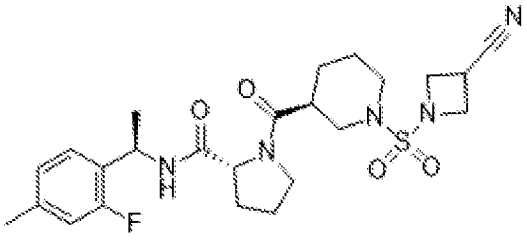
	пиперидинкарбоксамид		(s, 1 H), 2,21 (s, 1 H), 1,90 (s, 1 H), 1,61-1,81 (m, 2 H), 1,52-1,61 (m, 1 H), 1,47 (d, J=7,1 Гц, 3 H).	
87	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-4-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 504,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,19-8,67 (m, 1 H), 7,15-7,27 (m, 1 H), 6,89-7,04 (m, 2 H), 4,16-4,51 (m, 3 H), 3,99-4,12 (m, 2 H), 3,85-3,98 (m, 2 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 3,41-3,71 (m, 4 H), 2,61-2,89 (m, 3 H), 2,04-2,34 (m, 4 H), 1,65-1,99 (m, 5 H), 1,34-1,56 (m, 2 H)	A
88	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 558,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,15-8,71 (m, 1 H), 7,44-7,74 (m, 4 H), 4,83-4,92 (m, 1 H), 4,35 (br dd, J=8,56, 4,02 Гц, 1 H), 4,03-4,11 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,31-3,68 (m, 6 H), 2,73-2,89 (m, 2 H), 2,61-2,68 (m, 1 H), 1,62-2,37 (m, 7 H), 1,34-1,56 (m, 2 H)	A

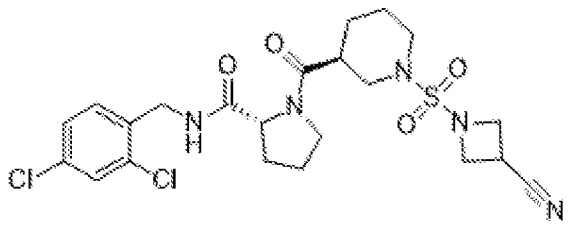
89	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(пропилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 577,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,30-8,08 (m, 9 H), 7,13 (br d, J=7,01 Гц, 1 H), 5,19-5,32 (m, 1 H), 4,57 (br t, J=8,04 Гц, 1 H), 3,59 (br d, J=12,98 Гц, 1 H), 3,11-3,34 (m, 2 H), 2,06-2,49 (m, 6 H), 1,50-1,95 (m, 6 H), 1,18-1,43 (m, 9 H), 0,35-0,74 (m, 5 H)	C
90	 (1R,2R,5S)-3-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,54-7,69 (m, 2 H), 7,32-7,47 (m, 2 H), 7,00-7,19 (m, 1 H), 4,57-4,65 (m, 1 H), 4,48-4,60 (m, 1 H), 4,34-4,46 (m, 1 H), 4,33-4,68 (m, 1 H), 4,01-4,19 (m, 4 H), 3,64-3,80 (m, 4 H), 3,35-3,46 (m, 1 H), 2,87-2,97 (m, 1 H), 2,70-2,82 (m, 1 H), 2,54-2,66 (m, 1 H), 1,71-1,97 (m, 4 H), 1,53-1,63 (m, 1 H), 1,32-1,46 (m, 1 H), 0,75-0,92 (m, 1 H), 0,09-0,25 (m, 1 H)	C

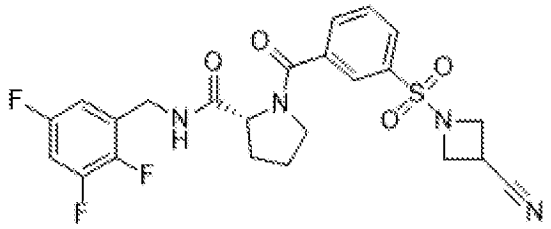
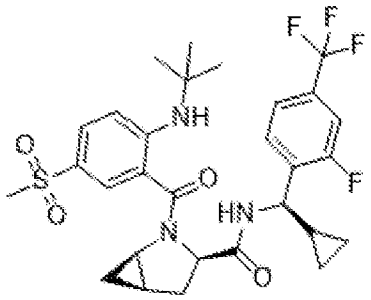
91	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,4-дихлорбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,28-7,48 (m, 3 H), 7,06-7,12 (m, 1 H), 4,54-4,63 (m, 1 H), 4,23-4,50 (m, 2 H), 4,04-4,17 (m, 4 H), 3,71-3,81 (m, 2 H), 3,51-3,70 (m, 2 H), 3,39-3,48 (m, 1 H), 2,91-3,01 (m, 1 H), 2,67-2,85 (m, 3 H), 2,38-2,46 (m, 1 H), 2,16-2,26 (m, 1 H), 1,98-2,12 (m, 1 H), 1,80-1,98 (m, 3 H), 1,50-1,73 (m, 2 H)	C
92	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 535,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28-8,67 (m, 1 H), 7,22-8,20 (m, 6 H), 4,93 (dd, J=11,29, 3,50 Гц, 1 H), 4,04-4,56 (m, 1 H), 3,15-3,80 (m, 1 H), 2,85-2,99 (m, 1 H), 2,52-2,59 (m, 1 H), 1,62-1,80 (m, 1 H), 1,56 (br dd, J=8,56, 5,45 Гц, 1 H), 1,00-1,27 (m, 6 H), -0,24-0,96 (m, 5 H)	H

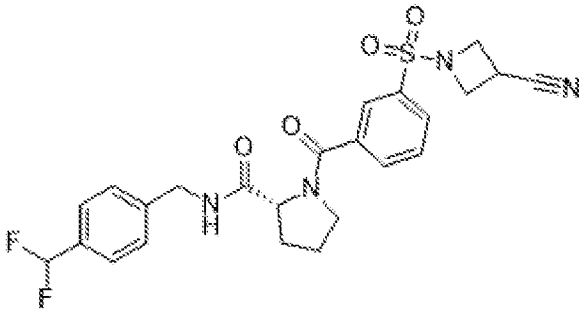
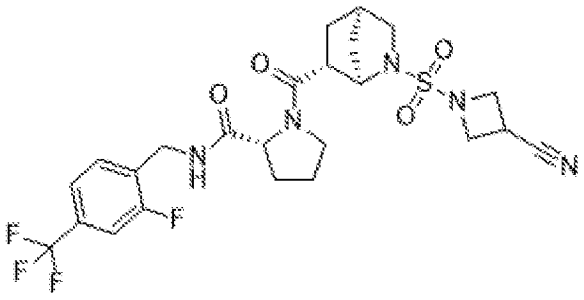
93	 2-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 569,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,97 (t, J=6,77 Гц, 1 H), 8,11 (br s, 1 H), 8,01 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,83-7,96 (m, 2 H), 7,72 (br s, 1 H), 7,53-7,68 (m, 2 H), 7,41-7,51 (m, 2 H), 7,22-7,41 (m, 3 H), 5,77 (br s, 1 H), 5,02 (br d, J=14,01 Гц, 1 H), 4,74 (br d, J=13,62 Гц, 1 H), 4,45-4,52 (m, 1 H), 4,41 (br d, J=5,71 Гц, 1 H), 3,96-4,12 (m, 2 H), 3,84-3,96 (m, 2 H), 3,17 (s, 1 H)	I
94	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 555,1 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,67 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 8,16 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 7,96-8,05 (m, 2 H), 7,77 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,67 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 2 H), 7,45 (dd, J=6,3, 9,7 Гц, 1 H), 5,41 (t, J=8,9 Гц, 1 H), 4,83-4,93 (m, 2 H), 4,63 (dd, J=6,3, 7,7 Гц, 1 H), 4,46-4,54 (m, 1 H), 4,33-4,41 (m, 2 H), 4,20 (t, J=6,2 Гц, 1 H),	Q

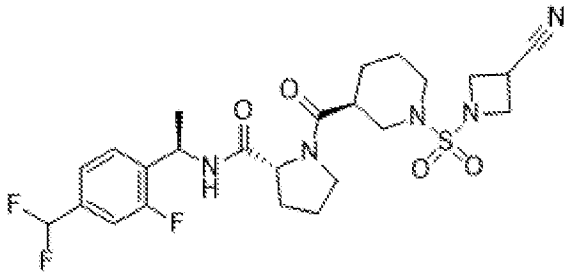
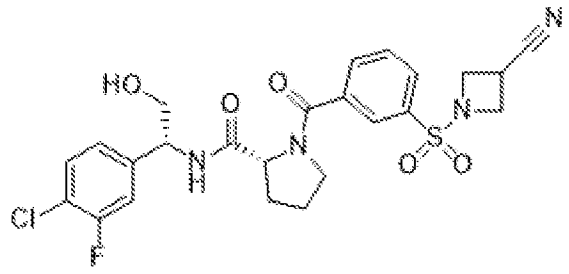
			3,71 (q, J=5,9 Гц, 2 H), 3,51 (t, J=6,2 Гц, 2 H), 3,20-3,30 (m, 1 H), 1,72 (dd, J=3,6, 13,3 Гц, 2 H), 1,17 (dd, J=2,6, 5,1 Гц, 3 H), 0,72-0,86 (m, 2 H).	
95	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4,4-дифтор-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 556,1 (M-H)	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 8,70 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,96-8,07 (m, 4 H), 7,75-7,84 (m, 2 H), 4,69 (d, J=15,9 Гц, 1 H), 4,50 (d, J=15,8 Гц, 1 H), 4,13 (td, J=3,0, 8,3 Гц, 3 H), 3,95 (dd, J=6,0, 8,5 Гц, 3 H), 3,52 (tt, J=6,1, 8,8 Гц, 1 H), 2,78-2,96 (m, 1 H), 2,48-2,65 (m, 1 H).	Q
96	 (2)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-азепанкарбоксамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 547,2 (M-H)	^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4) δ ppm 7,40-8,03 (m, 8 H), 4,36-4,84 (m, 3 H), 4,05-4,16 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 3,11-3,68 (m, 3 H), 2,25-2,44 (m, 1 H), 1,26-2,10 (m, 7 H).	Q

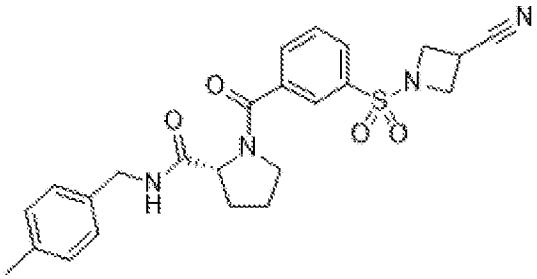
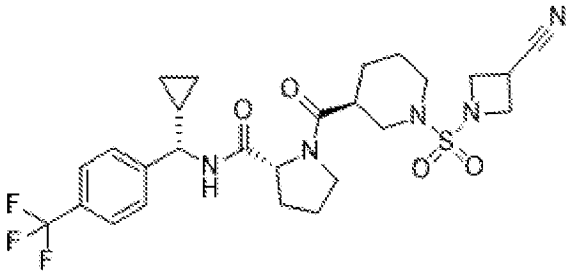
97	 N-(-1-(4-хлорфенил)-2-метоксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 538,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,12-8,71 (m, 1 H), 7,23-7,60 (m, 4 H), 4,88-5,09 (m, 1 H), 4,32-4,54 (m, 1 H), 4,01-4,12 (m, 2 H), 3,88-4,00 (m, 2 H), 3,71-3,87 (m, 1 H), 3,43-3,68 (m, 6 H), 3,15-3,27 (m, 3 H), 2,59-2,90 (m, 3 H), 2,01-2,31 (m, 1 H), 1,64-1,99 (m, 5 H), 1,29-1,58 (m, 2 H)	A
98	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-метилфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 506,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,24 (d, J=7,79 Гц, 1 H), 7,12-7,29 (m, 1 H), 6,89-7,06 (m, 2 H), 5,79-5,80 (m, 1 H), 4,96-5,22 (m, 1 H), 4,26-4,51 (m, 1 H), 4,01-4,13 (m, 2 H), 3,89-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 3,48-3,61 (m, 3 H), 3,28-3,42 (m, 1 H), 2,69-2,87 (m, 2 H), 2,57-2,69 (m, 1 H), 2,24-2,31 (m, 3 H), 1,98-2,22 (m, 1 H), 1,60-1,93 (m, 5 H), 1,37-1,57 (m, 2 H), 1,23-1,37 (m, 3	A

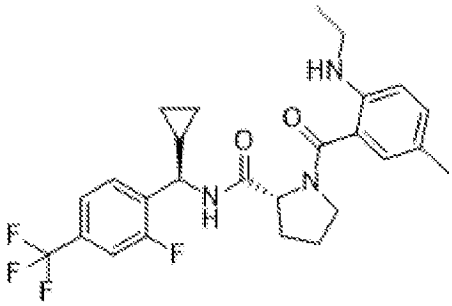
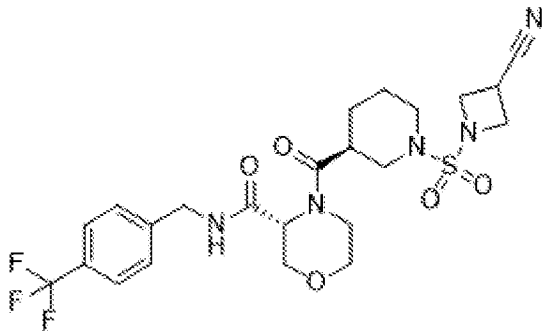
				H)
99	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,4-дихлорбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,0 (M+H)+	дополнительный импульс 1H вследствие перекрывания с H_2O 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,44 (br t, J=5,75 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J=7,93, 1,61 Гц, 1 H), 7,26 (dd, J=7,67, 1,55 Гц, 1 H), 7,15-7,20 (m, 1 H), 4,53-4,64 (m, 2 H), 4,42-4,50 (m, 1 H), 4,07-4,14 (m, 4 H), 3,73-3,80 (m, 2 H), 3,53-3,60 (m, 2 H), 3,38-3,48 (m, 1 H), 2,98 (dd, J=12,70, 11,04 Гц, 1 H), 2,64-2,82 (m, 2 H), 2,40-2,48 (m, 1 H), 2,08-2,22 (m, 1 H), 1,99-2,08 (m, 1 H), 1,78-1,96 (m, 3 H), 1,45-1,72 (m, 3 H)	A

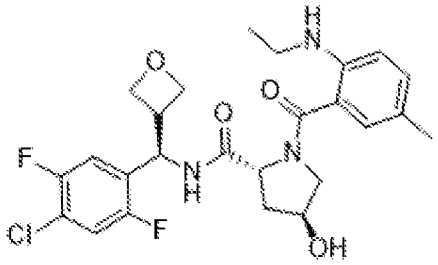
100	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-(2,3,5-трифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 507,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,47-8,70 (m, 1 H), 7,60-8,04 (m, 4 H), 7,36-7,46 (m, 1 H), 6,64-7,12 (m, 1 H), 4,15-4,54 (m, 3 H), 3,83-4,07 (m, 4 H), 3,45-3,69 (m, 3 H), 2,21-2,31 (m, 1 H), 1,75-1,98 (m, 3 H)	A
101	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-((2-метил-2-пропанил)амино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 596,2 (M+H)+	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,87 (d, J=6,9 Гц, 1 H), 7,52-7,72 (m, 3 H), 7,04 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,96 (dd, J=3,1, 11,3 Гц, 1 H), 4,49 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 3,09 (s, 2 H), 1,80 (dd, J=16,1 Гц, 1 H), 1,52-1,62 (m, 1 H), 1,33 (s, 4 H), 1,15-1,25 (m, 1 H), 0,69-0,80 (m, 1 H), 0,57-0,69 (m, 1 H), 0,26-0,49 (m, 2 H).	S

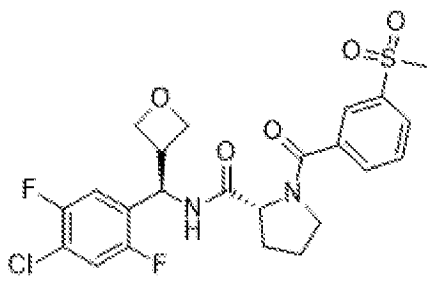
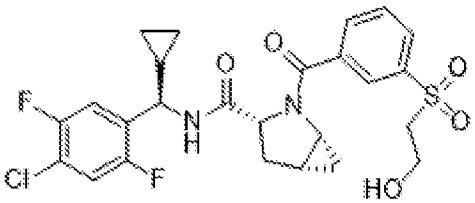
102	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(дифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 503,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,12-8,30 (m, 8 H), 6,56-6,90 (m, 1 H), 3,88-4,67 (m, 7 H), 3,39-3,84 (m, 3 H), 2,30-2,46 (m, 1 H), 1,86-2,13 (m, 3 H).	A
103	 1-(((1R,4R,6R)-2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-6-ил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 558,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,28-7,48 (m, 4H), 4,42-4,58 (m, 3H), 4,10-4,20 (m, 3H), 4,03-4,10 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 2H), 3,41 (tt, J=6,32, 8,81 Гц, 1H), 3,27 (td, J=3,03, 8,66 Гц, 1H), 3,12 (dd, J=5,29, 8,71 Гц, 1H), 3,07 (d, J=8,71 Гц, 1H), 2,67 (br s, 1H), 2,40 (tdd, J=3,11, 6,39, 12,37 Гц, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,77-1,97 (m, 4H), 1,67 (br d, J=10,26 Гц, 1H)	M

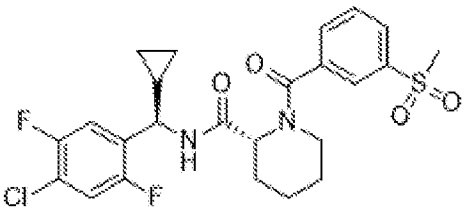
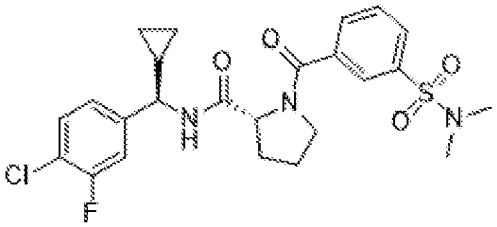
104	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,28-7,45 (m, 2 H), 7,13-7,25 (m, 1 H), 7,11-7,30 (m, 2 H), 6,46-6,76 (m, 1 H), 5,15-5,26 (m, 1 H), 4,48-4,58 (m, 1 H), 4,01-4,19 (m, 4 H), 3,70-3,84 (m, 2 H), 3,52-3,67 (m, 2 H), 3,37-3,49 (m, 1 H), 2,91-3,06 (m, 1 H), 2,67-2,86 (m, 2 H), 2,25-2,34 (m, 1 H), 2,08-2,21 (m, 1 H), 1,96-2,08 (m, 2 H), 1,80-1,96 (m, 2 H), 1,56-1,76 (m, 2 H), 1,51-1,56 (m, 1 H), 1,37-1,50 (m, 2 H), 1,37-1,55 (m, 3 H)	A
105	 N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 535,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,18-8,51 (m, 1 H), 6,98-8,02 (m, 7 H), 4,84-4,91 (m, 1 H), 4,52-4,59 (m, 1 H), 3,36-4,15 (m, 10 H), 2,16-2,34 (m, 1 H), 1,73-2,02 (m, 3 H)	A

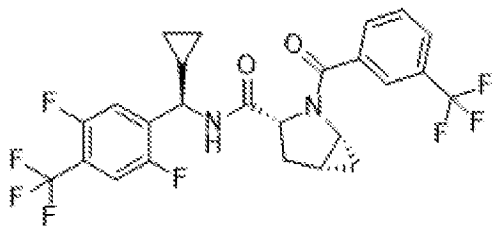
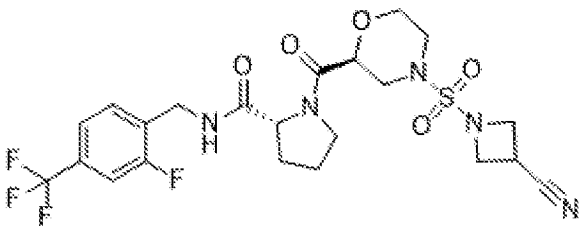
106	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 467,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,99-8,04 (m, 1 H), 7,91-7,97 (m, 1 H), 7,82-7,88 (m, 1 H), 7,66-7,74 (m, 1 H), 7,13-7,24 (m, 4 H), 6,98 (br t, J=5,18 Гц, 1 H), 4,69-4,74 (m, 1 H), 4,45 (dd, J=8,58, 5,83 Гц, 2 H), 4,09-4,16 (m, 2 H), 4,03 (d, J=6,84 Гц, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,60-3,69 (m, 1 H), 3,43-3,53 (m, 1 H), 3,35 (tt, J=8,75, 6,54 Гц, 1 H), 2,38-2,47 (m, 1 H), 2,11-2,24 (m, 2 H), 1,87-1,97 (m, 1 H), 1,84-2,26 (m, 1 H)	A
107	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((S)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 568,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,79 (m, 1 H), 7,55-7,77 (m, 4 H), 4,29-4,46 (m, 2 H), 4,05-4,09 (m, 2 H), 3,87-3,94 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,44-3,65 (m, 4 H), 3,16-3,17 (m, 1 H), 2,70-2,91 (m, 2 H), 2,57-2,67 (m, 1 H), 2,08-2,26 (m, 1 H),	A

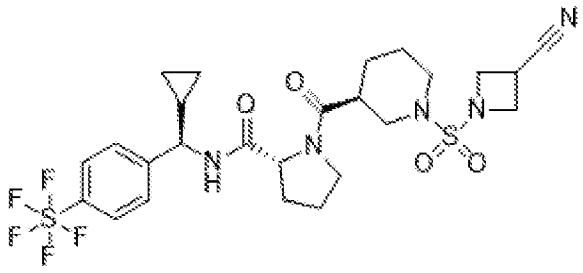
			1,66-1,94 (m, 5 H), 1,12-1,53 (m, 3 H), 0,29-0,65 (m, 4 H)	
108	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-(этиламино)-5-метилбензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,80 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 7,57-7,76 (m, 3 H), 7,01 (dd, J=2,1, 8,5 Гц, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,54 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,51-4,66 (m, 2 H), 3,15-3,27 (m, 1 H), 2,99-3,11 (m, 2 H), 2,17 (s, 4 H), 1,61-1,78 (m, 3 H), 1,17-1,27 (m, 1 H), 1,12 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 0,59 (s, 1 H), 0,32-0,53 (m, 3 H).	Q
109	 (3R)-4-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,56-7,66 (m, 2 H), 7,34-7,44 (m, 2 H), 6,23-6,69 (m, 1 H), 4,93 (d, J=3,37 Гц, 1 H), 4,41-4,68 (m, 3 H), 4,05-4,17 (m, 4 H), 3,94-4,01 (m, 1 H), 3,72-3,88	M

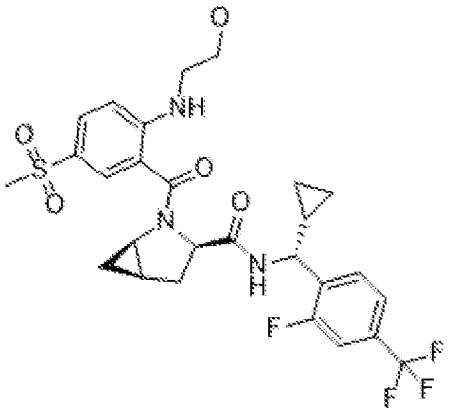
	морфолинкарбоксамид		(m, 2 H), 3,47-3,72 (m, 4 H), 3,36-3,47 (m, 1 H), 2,91-3,11 (m, 1 H), 2,72-2,90 (m, 2 H), 1,37-1,94 (m, 4 H)	
110	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(2-(этиламино)-5-метилбензоил)-4-гидрокси-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,73 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,66 (dd, J=6,2, 9,4 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J=6,2, 9,8 Гц, 1 H), 7,04 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,56 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,38-5,57 (m, 2 H), 5,03 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 4,65 (t, J=7,0 Гц, 1 H), 4,48-4,61 (m, 2 H), 4,43 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 4,22 (d, J=6,1 Гц, 2 H), 3,57 (dd, J=3,7, 10,9 Гц, 1 H), 3,41 (dt, J=6,5, 14,0 Гц, 1 H), 2,98-3,18 (m, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,02-2,12 (m, 1 H), 1,15 (t, J=7,1 Гц, 3 H).	Q

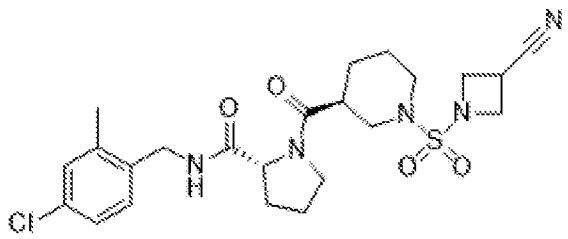
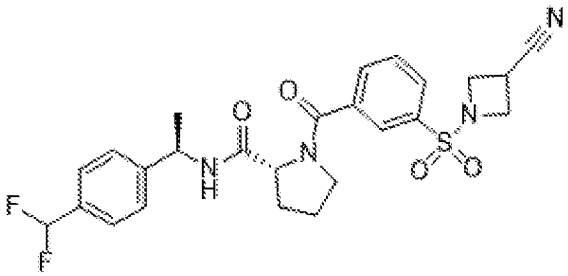
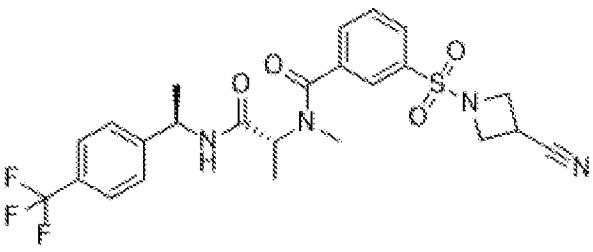
111	 N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,22 (t, J=1,6 Гц, 1 H), 8,10 (ddd, J=1,1, 1,9, 7,9 Гц, 1 H), 7,96 (dt, J=1,3, 7,9 Гц, 1 H), 7,75 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J=6,1, 9,5 Гц, 1 H), 7,31 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,64 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 4,64-4,72 (m, 2 H), 4,50-4,58 (m, 2 H), 4,41 (t, 1 H), 3,75 (dp, J=4,8, 9,5 Гц, 1 H), 3,65 (dt, J=7,2, 10,2 Гц, 1 H), 3,48-3,58 (m, 2 H), 2,27-2,40 (m, 1 H), 1,95-2,05 (m, 1 H), 1,82-1,95 (m, 3 H).	A
112	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,63 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 8,14-8,17 (m, 1 H), 8,02 (ddt, J=1,3, 7,8, 14,0 Гц, 2 H), 7,77 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,60-7,69 (m, 1 H), 7,50 (dd, J=6,3, 9,8 Гц, 1 H), 4,90-4,98 (m, 1 H), 4,87 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 4,51 (t, J=7,9 Гц, 1	Q

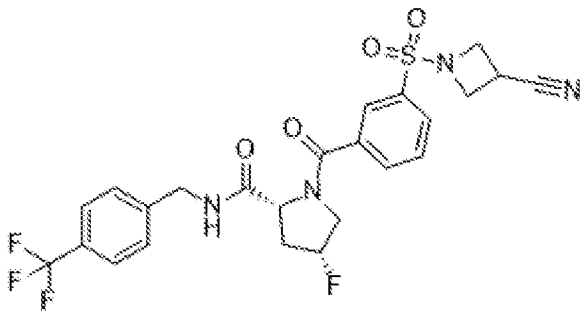
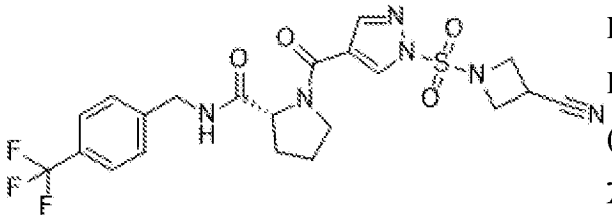
			H), 4,36 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 3,70 (q, J=5,9 Гц, 2 H), 3,50 (t, J=6,1 Гц, 2 H), 3,23 (dt, J=3,2, 6,3 Гц, 1 H), 1,71 (td, J=5,4, 13,8 Гц, 3 H), 1,14-1,21 (m, 1 H), 1,09-1,14 (m, 1 H), 0,74 (dt, J=5,2, 10,4 Гц, 2 H), 0,54 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 0,46 (d, J=8,6 Гц, 2 H), 0,34 (d, J=3,7 Гц, 2 H).	
113	 (2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 533,0 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,62 (br s, 1 H), 7,44-8,09 (m, 6 H), 4,35-5,26 (m, 2 H), 4,12 (br s, 1 H), 3,32-3,45 (m, 1 H), 3,27 (br s, 3 H), 2,03-2,22 (m, 1 H), 1,12-1,77 (m, 6 H), 0,25-0,66 (m, 4 H)	C
114	 N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,54 (br d, J=8,04 Гц, 1 H), 7,06-7,96 (m, 7 H), 3,82-4,53 (m, 2 H), 3,40-3,68 (m, 2 H), 2,58-2,69 (m, 6 H), 2,20-2,37 (m, 1 H), 1,67-1,98 (m, 3 H), 1,11-1,22 (m, 1	A

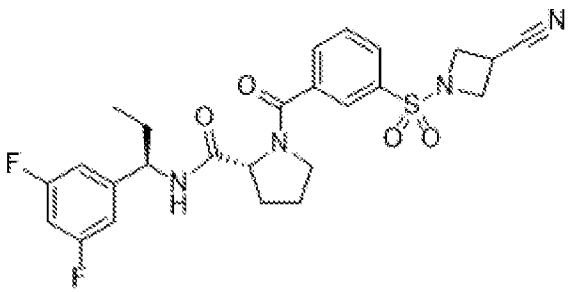
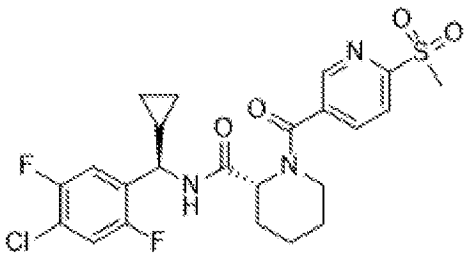
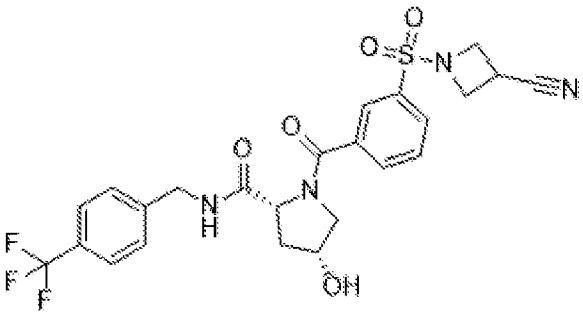
			H), -0,19-0,67 (m, 4 H)	
115	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(трифторметил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 533,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,71 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,99 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,72-7,81 (m, 2 H), 7,60 (dd, J=5,6, 11,0 Гц, 1 H), 4,95 (dd, J=3,6, 11,4 Гц, 1 H), 4,53 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 3,24 (td, J=2,5, 6,2 Гц, 1 H), 2,58 (dt, J=6,4, 12,0 Гц, 1 H), 1,74 (dd, J=3,6, 13,6 Гц, 1 H), 1,64-1,71 (m, 1 H), 1,16-1,25 (m, 1 H), 1,04-1,12 (m, 1 H), 0,74 (dt, J=5,3, 9,8 Гц, 1 H), 0,53-0,62 (m, 1 H), 0,41-0,50 (m, 1 H), 0,37 (s, 2 H).	Q
116		LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.)	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,41-7,52 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H),	C

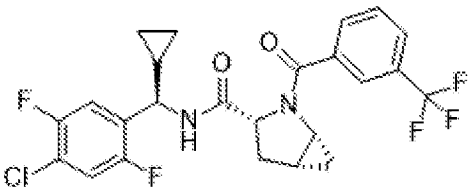
	1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	масса/заряд: 548,2 (M+H)+	7,31 (d, J=9,85 Гц, 1H), 7,20 (br t, J=5,75 Гц, 1H), 4,60-4,80 (m, 1H), 4,45-4,59 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 5H), 4,00 (td, J=2,80, 11,30 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J=4,04, 8,06, 10,50 Гц, 1H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,42-3,57 (m, 3H), 3,18 (dd, J=9,64, 12,75 Гц, 1H), 3,04 (ddd, J=3,32, 10,88, 12,44 Гц, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 1H), 1,88-2,05 (m, 2H)	
117	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(4-(пентафтор-лямбда~6~-сульфанил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 626,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,33-8,96 (m, 1 H), 7,43-7,95 (m, 4 H), 4,40-4,53 (m, 1 H), 4,24 (br t, J=8,17 Гц, 1 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 3,89-3,99 (m, 2 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 3,33-3,61 (m, 4 H), 2,64-2,83 (m, 1 H), 2,07-2,28 (m, 2 H), 1,63-1,94 (m, 6 H), 1,35-1,52 (m, 2 H), 1,07-1,17 (m, 1 H), 0,29-0,61 (m, 4	A

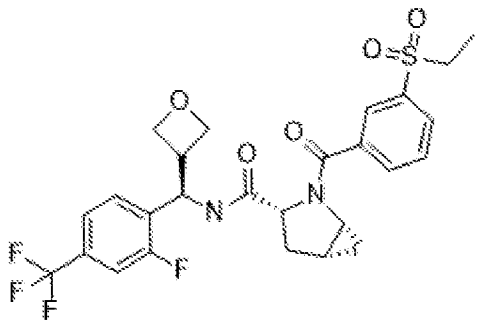
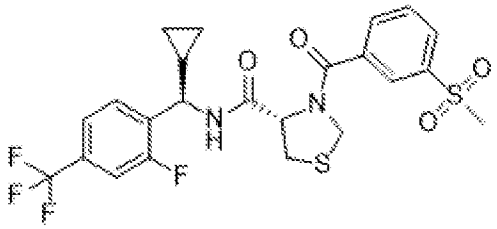
			H)	
118	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 584,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,82 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,87 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 7,59-7,74 (m, 3 H), 6,78-6,91 (m, 2 H), 4,93-5,01 (m, 1 H), 4,80 (t, J=5,3 Гц, 1 H), 4,59 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 3,58 (p, J=5,5 Гц, 2 H), 3,20-3,30 (m, 2 H), 3,18 (s, 1 H), 3,09 (s, 2 H), 1,73 (dd, J=3,3, 13,6 Гц, 2 H), 1,54-1,65 (m, 1 H), 1,13-1,27 (m, 2 H), 0,87-0,99 (m, 1 H), 0,62-0,69 (m, 1 H), 0,54-0,62 (m, 1 H), 0,41-0,54 (m, 1 H), 0,29-0,41 (m, 2 H).	S

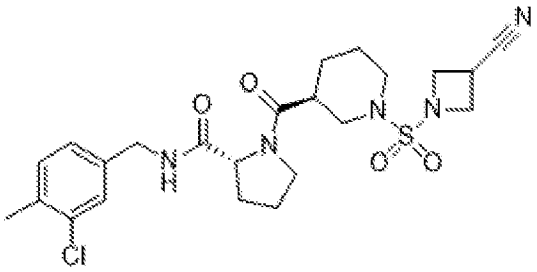
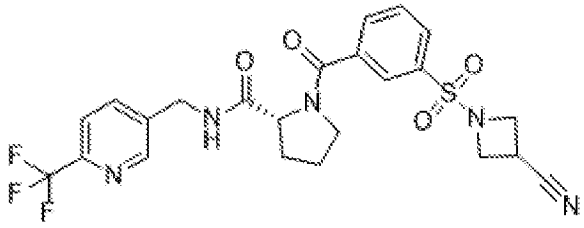
119	 N-(4-хлор-2-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,10-8,60 (m, 1 H), 7,03-7,35 (m, 3 H), 4,12-4,51 (m, 3 H), 4,01-4,12 (m, 2 H), 3,89-3,99 (m, 2 H), 3,73-3,87 (m, 1 H), 3,39-3,69 (m, 4 H), 2,60-2,84 (m, 3 H), 2,07-2,36 (m, 4 H), 1,66-2,01 (m, 5 H), 1,26-1,57 (m, 2 H)	A
120	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,24-8,58 (m, 1 H), 7,72-8,01 (m, 4 H), 7,31-7,56 (m, 4 H), 6,85-7,12 (m, 1 H), 4,69-5,02 (m, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 3,99-4,07 (m, 2 H), 3,87-3,90 (m, 2 H), 3,48-3,65 (m, 3 H), 2,19-2,29 (m, 1 H), 1,74-1,94 (m, 3 H), 1,09-1,43 (m, 3 H)	A
121	 3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-(((1R)-1-(4-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 523,1 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38-8,66 (m, 1 H), 7,75-7,97 (m, 4 H), 7,47-7,74 (m, 4 H), 5,01 (br s, 1 H), 3,56-4,25 (m, 6 H), 2,80-2,96 (m, 3 H), 1,29-	C

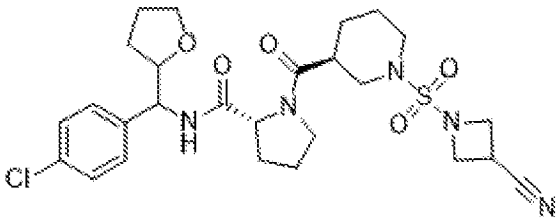
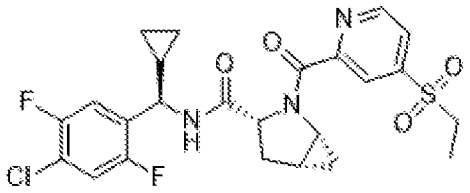
	(трифторметил)фенил)этил)амино)этил)бензамид		1,46 (m, 6 H)	
122	 (4R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 6,87-7,52 (m, 1 H), 6,63-6,78 (m, 2 H), 6,49-6,57 (m, 1 H), 5,99-6,45 (m, 4 H), 3,90-4,18 (m, 1 H), 3,53-3,65 (m, 1 H), 2,45-3,34 (m, 8 H), 2,14-2,30 (m, 1 H), 1,11-1,45 (m, 2 H).	Q
123	 1-((1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-1H-пиразол-4-ил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 511,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,31-8,45 (m, 1H), 8,18-8,26 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 4,51-4,64 (m, 1H), 4,38-4,51 (m, 5H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 2,43-2,55 (m, 1H), 2,22-2,36 (m, 1H), 1,97-2,16 (m, 2H)	M

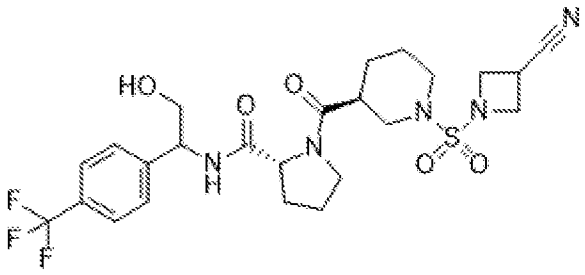
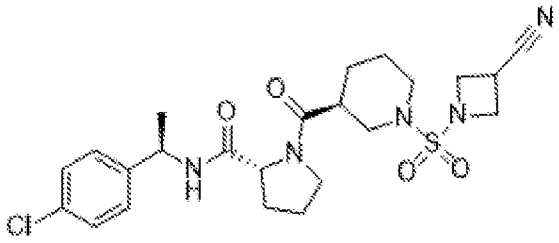
124	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(3,5-дифторфенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38 (d, J=8,30 Гц, 1 H), 7,58-8,04 (m, 4 H), 6,78-7,16 (m, 3 H), 4,32-4,82 (m, 2 H), 3,99-4,09 (m, 2 H), 3,86-3,90 (m, 2 H), 3,41-3,68 (m, 3 H), 3,29-3,30 (m, 1 H), 2,19-2,32 (m, 1 H), 1,74 (br dd, J=5,71, 2,72 Гц, 5 H), 0,39-0,97 (m, 3 H)	A
125	 (2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,80-8,99 (m, 1 H), 8,43-8,67 (m, 1 H), 7,95-8,10 (m, 2 H), 7,47-7,70 (m, 2 H), 4,45 (br s, 2 H), 3,32-3,55 (m, 4 H), 3,01-3,15 (m, 1 H), 1,97-2,25 (m, 1 H), 1,10-1,81 (m, 6 H), 0,26-0,65 (m, 4 H)	C
126	 (4R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 537,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,28-8,19 (m, 8 H), 3,90-4,74 (m, 8 H), 3,46-3,78 (m, 3 H), 2,49-2,62 (m, 1 H), 2,00-2,18 (m, 1 H).	C

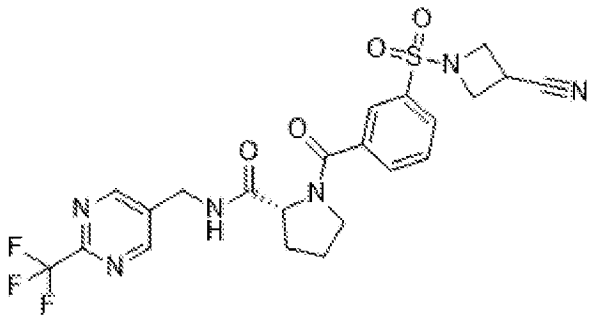
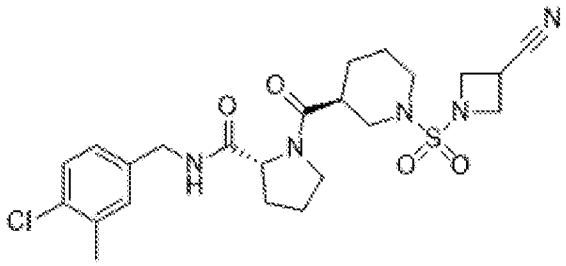
	4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид			
127	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(трифторметил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 499,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d2) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,96 (d, J=7,8 Гц, 1 H), 7,81 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,67 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,58-7,64 (m, 1 H), 7,20 (ddd, J=3,7, 6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,10-5,16 (m, 1 H), 4,53 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 3,30 (dt, J=3,3, 6,3 Гц, 1 H), 2,54-2,61 (m, 1 H), 2,25-2,35 (m, 1 H), 1,30 (s, 1 H), 1,09-1,22 (m, 1 H), 0,99-1,06 (m, 1 H), 0,82-0,89 (m, 1 H), 0,50-0,57 (m, 1 H), 0,32-0,39 (m, 1 H).	Q

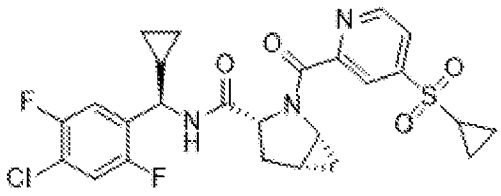
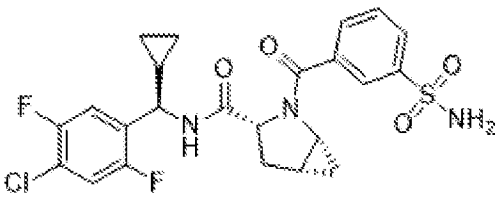
128	 (1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 555,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,35 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,13 (dt, J=1,3, 7,7 Гц, 1 H), 8,07 (ddd, J=1,1, 1,9, 7,9 Гц, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,48-7,60 (m, 3 H), 5,63-5,69 (m, 1 H), 5,01 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,62-4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 3,51-3,62 (m, 1 H), 3,37 (s, 4 H), 3,24-3,31 (m, 3 H), 2,62-2,71 (m, 1 H), 1,91 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,81 (dq, J=6,2, 9,1 Гц, 1 H), 1,26 (t, J=7,4 Гц, 4 H), 0,85-0,92 (m, 1 H).	A
129	 (4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-1,3-тиазолидин-4-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,07-8,18 (m, 2 H), 7,79-7,87 (m, 1 H), 7,67-7,76 (m, 1 H), 7,41-7,50 (m, 2 H), 7,37 (d, J=10,51 Гц, 1 H), 5,03-5,15 (m, 1 H), 4,44-4,64 (m, 3 H), 3,54-3,68 (m, 1 H), 3,27 (dd, J=11,94, 7,40 Гц, 1	C

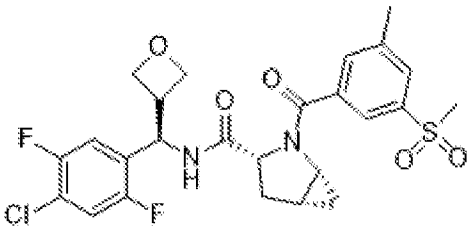
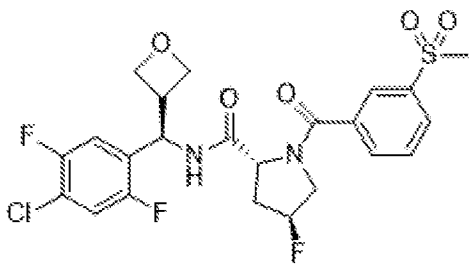
				H), 3,02-3,18 (m, 3 H), 1,23-1,33 (m, 1 H), 0,60-0,68 (m, 1 H), 0,52-0,60 (m, 1 H), 0,36-0,48 (m, 2 H), (1H затемнен CDCl3)	
130	 N-(3-хлор-4-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,26 (br t, J=5,97 Гц, 1 H), 7,01-7,36 (m, 3 H), 4,15-4,52 (m, 3 H), 3,99-4,11 (m, 2 H), 3,86-3,99 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 1 H), 3,62-3,70 (m, 1 H), 3,50-3,61 (m, 3 H), 3,35-3,50 (m, 3 H), 2,71-2,87 (m, 2 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 2,04-2,23 (m, 1 H), 1,66-1,97 (m, 5 H), 1,29-1,57 (m, 2 H)	A
131	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 520,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,69 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 8,13 (q, J=2,0 Гц, 1 H), 7,95-8,08 (m, 3 H), 7,73-7,83 (m, 2 H), 4,55-4,71 (m, 2 H), 4,49 (d, J=15,8 Гц, 1 H), 4,08-4,16 (m, 2 H), 3,93 (ddd,	A

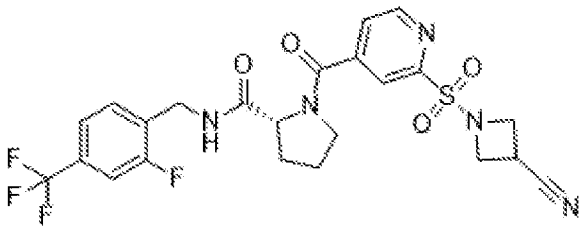
			J=4,5, 6,2, 8,5 Гц, 2 H), 3,69 (dt, J=6,8, 10,3 Гц, 1 H), 3,45-3,64 (m, 2 H), 2,32-2,43 (m, 1 H), 1,90-2,07 (m, 3 H).	
132	 N-(-(4-хлорфенил)(-тетрагидро-2-фуранил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 564,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,06-8,77 (m, 1 H), 7,26-7,41 (m, 4 H), 4,62-4,93 (m, 1 H), 4,28-4,60 (m, 1 H), 3,86-4,18 (m, 5 H), 3,34-3,85 (m, 7 H), 2,58-2,88 (m, 2 H), 1,26-2,31 (m, 13 H)	A
133	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-(этилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,41-9,08 (m, 2 H), 7,93-8,21 (m, 2 H), 7,30-7,70 (m, 2 H), 4,85-5,53 (m, 2 H), 4,03-4,61 (m, 2 H), 3,71-3,95 (m, 1 H), 3,34-3,61 (m, 2 H), 2,53-2,84 (m, 1 H), 1,47-1,92 (m, 2 H), 0,94-1,30 (m, 4 H), 0,24-0,84 (m, 4 H), -0,21-0,03 (m, 1 H)	H

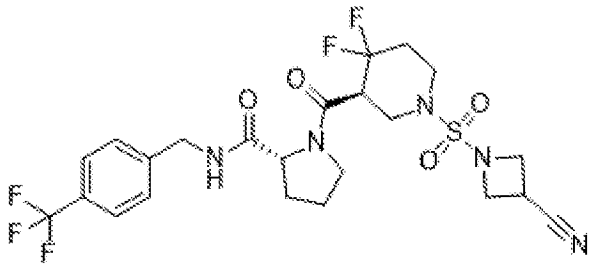
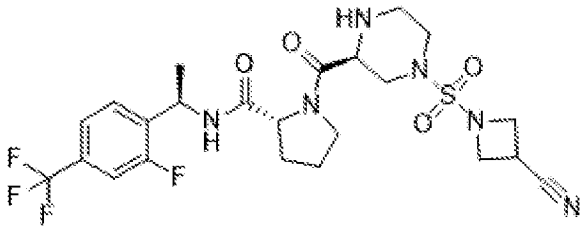
134	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-пиперидинил)карбонил)-N-(-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 558,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,12-8,67 (m, 1 H), 7,66 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 7,45-7,59 (m, 2 H), 4,79-5,04 (m, 2 H), 4,30-4,59 (m, 1 H), 4,01-4,16 (m, 2 H), 3,89-4,00 (m, 2 H), 3,42-3,84 (m, 7 H), 2,59-2,94 (m, 3 H), 2,01-2,32 (m, 1 H), 1,61-2,00 (m, 5 H), 1,27-1,57 (m, 2 H)	A
135	 N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,28-7,31 (m, 2 H), 7,21-7,25 (m, 2 H), 4,96 (quin, J=7,07 Гц, 1 H), 4,54 (br d, J=6,88 Гц, 1 H), 4,06-4,15 (m, 4 H), 3,77 (br d, J=12,46 Гц, 2 H), 3,52-3,63 (m, 2 H), 3,38-3,47 (m, 1 H), 3,00 (t, J=11,87 Гц, 1 H), 2,67-2,82 (m, 2 H), 2,31-2,43 (m, 1 H), 2,08-2,24 (m, 1 H), 1,94-2,06 (m, 2 H), 1,77-1,89 (m, 2 H), 1,56-1,73 (m, 3 H), 1,40 (d, J=6,88	C

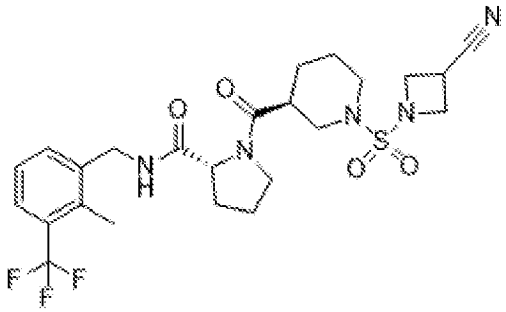
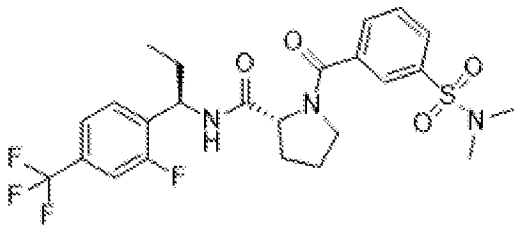
			Гц, 3 H)	
136	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((2-(трифторметил)-5-пиримидинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 523,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,66-9,02 (m, 2 H), 8,11-8,27 (m, 1 H), 7,88-8,05 (m, 2 H), 7,60-7,85 (m, 1 H), 4,30-4,73 (m, 3 H), 4,06-4,17 (m, 2 H), 3,91-3,99 (m, 2 H), 3,47-3,83 (m, 3 H), 2,34-2,47 (m, 1 H), 1,90-2,13 (m, 3 H).	A
137	 N-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,26 (s, 1 H), 6,98-7,41 (m, 3 H), 4,10-4,52 (m, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,85-3,99 (m, 2 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 3,41-3,72 (m, 4 H), 2,61-2,90 (m, 3 H), 2,26-2,41 (m, 3 H), 2,04-2,28 (m, 1 H), 1,66-1,97 (m, 5 H), 1,22-1,60 (m, 2 H)	A

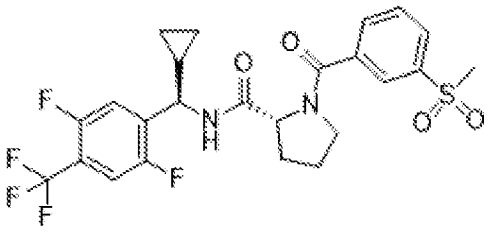
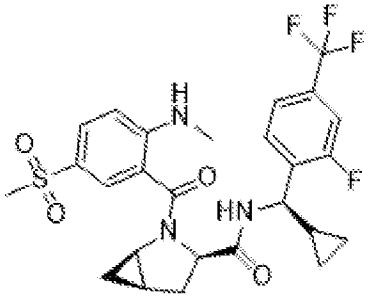
138	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-(циклопропилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 536,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,77-9,04 (m, 1 H), 8,45-8,66 (m, 1 H), 8,12 (dd, J=14,01, 1,04 Гц, 1 H), 7,92-8,06 (m, 1 H), 7,37-7,67 (m, 2 H), 4,84-5,57 (m, 1 H), 3,67-4,62 (m, 2 H), 2,52-3,21 (m, 2 H), 1,48-1,92 (m, 2 H), 1,10-1,30 (m, 4 H), 0,90-1,07 (m, 1 H), -0,25-0,85 (m, 6 H)	H
139	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-сульфамоилбензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,28-8,35 (m, 1 H), 8,06 (d, J=7,88 Гц, 1 H), 7,96 (d, J=7,77 Гц, 1 H), 7,63 (t, J=7,77 Гц, 1 H), 7,49 (br d, J=7,15 Гц, 1 H), 7,14 (ddd, J=9,30, 5,99, 3,47 Гц, 2 H), 5,34 (br s, 2 H), 5,13 (dd, J=10,31, 3,27 Гц, 1 H), 4,48 (t, J=7,93 Гц, 1 H), 3,28 (td, J=6,19, 2,64 Гц, 1 H), 2,32-2,50 (m, 2 H), 1,66-1,82 (m, 1 H), 1,11-1,29 (m, 2 H), 0,89 (dt, J=8,73,	C

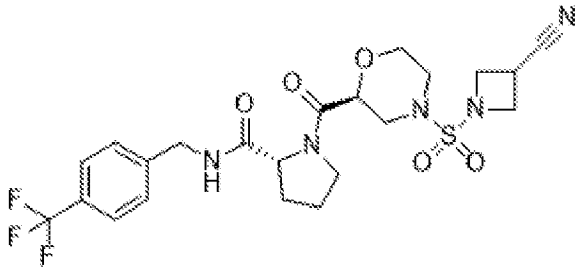
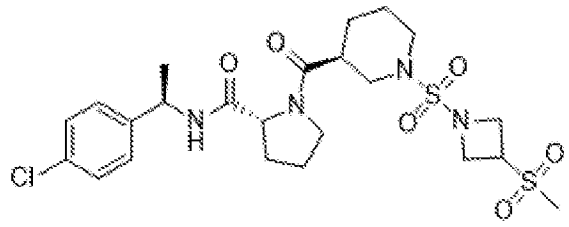
			6,21 Гц, 1 H), 0,45-0,62 (m, 2 H), 0,26-0,42 (m, 2 H)	
140	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-метил-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,66 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,99 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,62-7,71 (m, 1 H), 7,44 (dd, J=6,3, 9,8 Гц, 1 H), 5,34-5,47 (m, 1 H), 4,87 (dd, J=3,7, 11,4 Гц, 1 H), 4,63 (dd, J=6,4, 7,7 Гц, 1 H), 4,51 (dd, J=6,3, 7,8 Гц, 1 H), 4,37 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 4,20 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 1,64-1,78 (m, 2 H), 1,16 (td, J=2,6, 5,1 Гц, 1 H), 0,77 (dt, J=5,3, 10,1 Гц, 1 H).	Q
141	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,77 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 8,09 (ddd, J=1,1, 1,9, 7,8 Гц, 1 H), 7,86-8,05 (m, 2 H), 7,68-7,83 (m, 1 H), 7,57-7,68 (m, 1 H), 7,47 (dd, J=6,2, 9,8 Гц, 1 H), 5,48 (t,	A

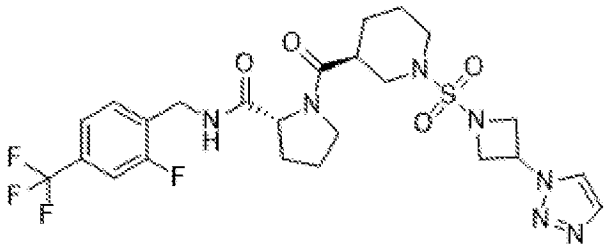
				J=9,1 Гц, 1 H), 5,20-5,42 (m, 1 H), 4,59-5,02 (m, 2 H), 4,38-4,57 (m, 1 H), 4,20-4,37 (m, 1 H), 4,10 (q, J=5,2 Гц, 1 H), 3,87-4,04 (m, 1 H), 3,54-3,73 (m, 1 H), 3,42 (h, J=6,5 Гц, 1 H), 3,28 (s, 2 H), 3,18 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 1,82-2,09 (m, 1 H).
142	 1-((2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,2 (M+H)+	C	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,59-8,95 (m, 1 H), 7,91-8,11 (m, 1 H), 7,67 (dd, J=4,87, 1,45 Гц, 1 H), 7,48-7,56 (m, 1 H), 7,42 (d, J=7,88 Гц, 1 H), 7,31-7,37 (m, 1 H), 7,10 (br t, J=5,80 Гц, 1 H), 4,72 (dd, J=7,67, 4,66 Гц, 1 H), 4,59 (d, J=6,01 Гц, 2 H), 4,35-4,52 (m, 4 H), 3,38-3,65 (m, 3 H), 2,38-2,52 (m, 1 H), 2,09-2,26 (m, 2 H), 1,88-2,07 (m, 1 H)

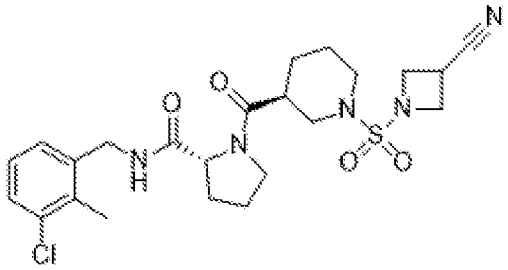
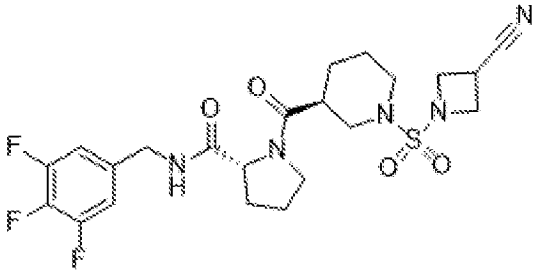
143	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4,4-дифтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 564,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,55 (d, J=8,30 Гц, 2 H), 7,28-7,43 (m, 2 H), 4,74 (br d, J=6,23 Гц, 1 H), 4,59 (dd, J=15,70, 6,62 Гц, 1 H), 4,38 (dd, J=15,70, 5,32 Гц, 1 H), 4,05-4,21 (m, 4 H), 3,64-3,83 (m, 3 H), 3,40-3,59 (m, 3 H), 3,12-3,31 (m, 3 H), 2,40-2,59 (m, 1 H), 2,22-2,39 (m, 1 H), 2,00-2,20 (m, 3 H), 1,93 (tt, J=11,74, 7,59 Гц, 1 H), 1,68 (br s, 1 H), 1,25-1,43 (m, 3 H)	M
144	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 561,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,29-7,47 (m, 4H), 5,12-5,30 (m, 1H), 4,53 (dd, J=1,92, 8,14 Гц, 1H), 4,08-4,23 (m, 4H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,79 (dd, J=3,21, 10,47 Гц, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 1H), 2,92-3,02 (m, 1H), 2,74-2,87	E

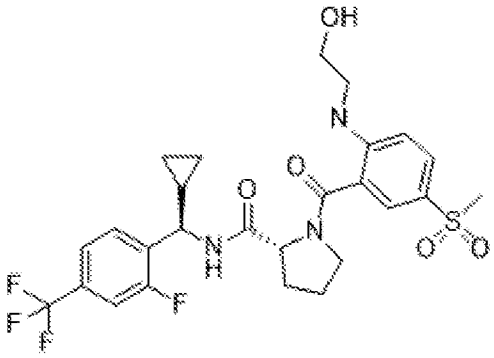
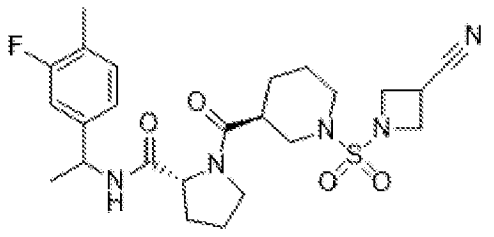
			(m, 3H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 1H), 1,47 (d, J=6,95 Гц, 3H)	
145	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,16-8,65 (m, 1 H), 7,30-7,63 (m, 3 H), 4,26-4,54 (m, 3 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 3,93 (br d, J=2,85 Гц, 2 H), 3,73-3,79 (m, 1 H), 3,28-3,63 (m, 4 H), 2,71-2,86 (m, 2 H), 2,58-2,71 (m, 1 H), 2,30-2,39 (m, 3 H), 1,66-2,16 (m, 6 H), 1,32-1,56 (m, 2 H)	A
146	 1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 530,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,29-8,62 (m, 1 H), 7,40-7,89 (m, 7 H), 4,45-5,04 (m, 2 H), 3,39-3,66 (m, 2 H), 2,57-2,71 (m, 6 H), 2,16-2,32 (m, 1 H), 1,40-1,97 (m, 5 H), 0,52-1,03 (m, 3 H)	A

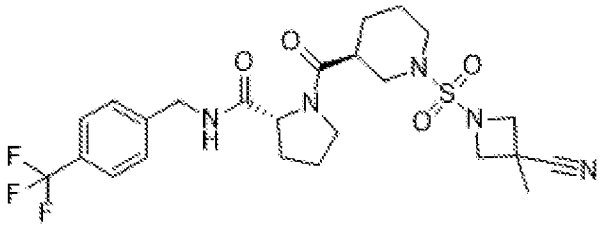
147	 N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,70 (d, J=7,53 Гц, 1 H), 7,63-8,09 (m, 5 H), 7,59 (dd, J=10,96, 5,38 Гц, 1 H), 4,50-4,57 (m, 1 H), 4,11-4,25 (m, 1 H), 3,40-3,63 (m, 2 H), 3,20-3,33 (m, 3 H), 2,15-2,32 (m, 1 H), 1,67-1,91 (m, 3 H), 0,90-1,26 (m, 1 H), -0,07-0,67 (m, 4 H)	A
148	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(метиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 554,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,82 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,60-7,79 (m, 4 H), 6,69-6,80 (m, 2 H), 4,97 (dd, J=3,3, 11,7 Гц, 1 H), 4,62 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 3,09 (s, 3 H), 2,83 (d, J=4,9 Гц, 2 H), 1,54-1,78 (m, 3 H), 1,11-1,23 (m, 2 H), 0,83-0,91 (m, 1 H), 0,53-0,69 (m, 2 H), 0,42-0,53 (m, 1 H), 0,36 (d, J=4,4 Гц, 2 H).	S

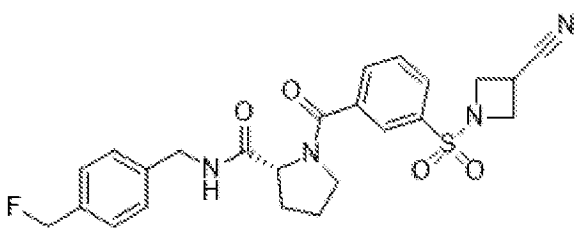
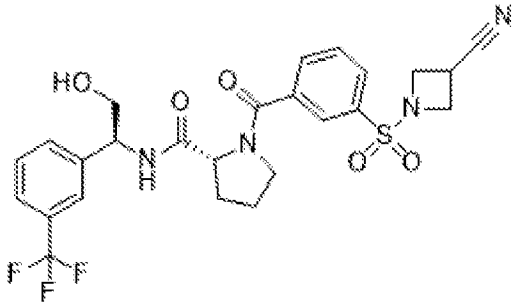
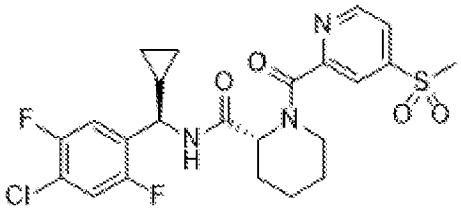
149	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 530,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,50 (t, J=5,97 Гц, 1 H), 7,65-7,71 (m, 2 H), 7,44-7,49 (m, 2 H), 4,25-4,40 (m, 3 H), 4,07-4,15 (m, 2 H), 3,91-4,01 (m, 3 H), 3,77-3,89 (m, 2 H), 3,56-3,69 (m, 2 H), 3,36-3,48 (m, 2 H), 2,89-3,08 (m, 2 H), 2,05-2,14 (m, 1 H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 1,72-1,87 (m, 2 H)	M
150	 N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 561,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,25-7,38 (m, 5H), 4,97 (quin, J=7,13 Гц, 1H), 4,54 (dd, J=2,13, 8,03 Гц, 1H), 4,15-4,29 (m, 4H), 3,90-4,02 (m, 1H), 3,80 (br d, J=12,54 Гц, 2H), 3,48-3,65 (m, 2H), 3,04 (dd, J=11,04, 12,70 Гц, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,68-2,89 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,95-2,09 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H),	A

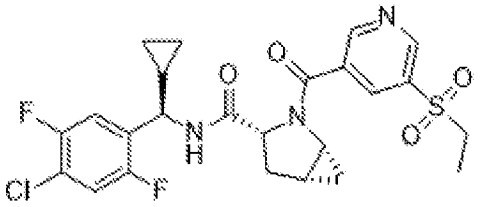
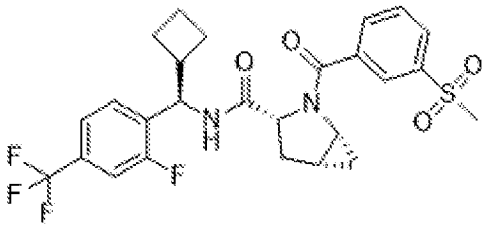
			1,57-1,64 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,95 Гц, 3H)
151	 N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 588,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,78-7,90 (m, 2H), 7,29-7,51 (m, 4H), 5,36-5,52 (m, 1H), 4,60 (dd, J=2,07, 8,09 Гц, 1H), 4,39-4,58 (m, 4H), 4,31 (dd, J=5,91, 8,91 Гц, 2H), 3,79-3,88 (m, 2H), 3,51-3,63 (m, 2H), 2,99-3,14 (m, 1H), 2,84 (dt, J=2,80, 12,44 Гц, 1H), 2,75 (tt, J=3,52, 11,30 Гц, 1H), 2,44 (tdd, J=2,85, 6,47, 12,40 Гц, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H)

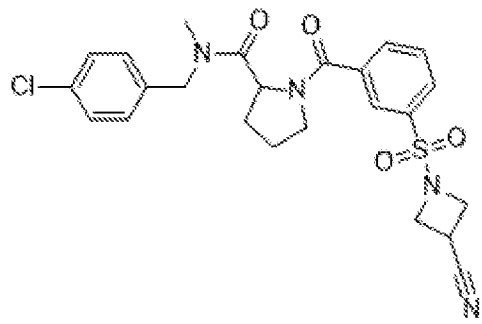
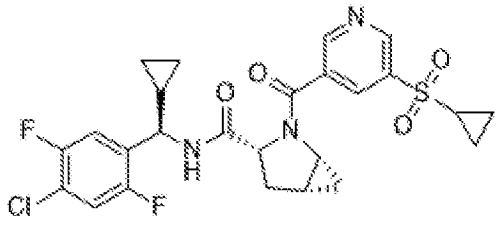
152	 N-(3-хлор-2-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,20 (s, 1 H), 7,08-7,47 (m, 3 H), 4,16-4,54 (m, 3 H), 3,99-4,13 (m, 2 H), 3,86-3,99 (m, 2 H), 3,73-3,85 (m, 1 H), 3,42-3,69 (m, 4 H), 2,57-2,89 (m, 3 H), 2,26-2,37 (m, 3 H), 2,07-2,16 (m, 1 H), 1,65-1,98 (m, 5 H), 1,28-1,57 (m, 2 H)	A
153	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,4,5-трифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,67-8,72* (m, 1 H), 8,39 (t, J=6,10 Гц, 1 H), 7,14-7,21 (m, 2 H), 4,17-4,35 (m, 3 H), 3,99-4,09 (m, 2 H), 3,89-3,98 (m, 2 H), 3,75-3,82 (m, 1 H), 3,30-3,71 (m, 4 H), 2,70-2,86 (m, 2 H), 2,64-2,69 (m, 1 H), 2,27-2,35* (m, 1 H), 2,18-2,27* (m, 1 H), 2,04-2,17 (m, 1 H), 1,67-1,97 (m, 5 H), 1,35-1,56 (m, 2 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в	C

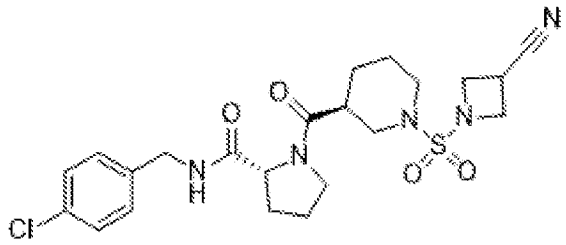
			соотношении 3:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.	
154	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 572,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,89 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,69 (ddd, J=8,4, 18,2, 20,8 Гц, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 6,85 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 6,68 (t, 1 H), 4,54-4,81 (m, 3 H), 4,35 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 3,57 (q, J=5,3 Гц, 2 H), 3,21-3,36 (m, 9 H), 3,11 (s, 2 H), 2,14-2,30 (m, 2 H), 1,60-1,82 (m, 3 H), 1,13-1,28 (m, 1 H), 0,54-0,65 (m, 1 H), 0,46-0,54 (m, 1 H), 0,39 (s, 2 H).	S
155	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(-1-(3-фтор-4-метилфенил)этил)-D-пролинамид,	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 506,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,06-8,62 (m, 1 H), 7,14-7,29 (m, 1 H), 6,93-7,13 (m, 2 H), 4,74-4,99 (m, 1 H), 4,23-4,48 (m, 1 H), 3,73-4,12 (m, 5 H),	A

				3,47-3,66 (m, 4 H), 2,63-2,89 (m, 3 H), 2,12-2,35 (m, 4 H), 1,61-2,11 (m, 6 H), 1,31-1,57 (m, 4 H)
156	 1-(((3S)-1-((3-циано-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	М	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,38-7,46 (m, 1 H), 7,35 (d, J=7,78 Гц, 2 H), 4,60 (dd, J=8,04, 1,82 Гц, 1 H), 4,49-4,55 (m, 1 H), 4,37-4,46 (m, 1 H), 4,18 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 3,73-3,81 (m, 4 H), 2,95 (dd, J=12,72, 10,90 Гц, 1 H), 2,63-2,82 (m, 2 H), 2,41-2,51 (m, 1 H), 2,12-2,25 (m, 1 H), 2,01-2,11 (m, 1 H), 1,58-1,96 (m, 8 H), 1,45-1,56 (m, 1 H), 1,21-1,35 (m, 2 H)

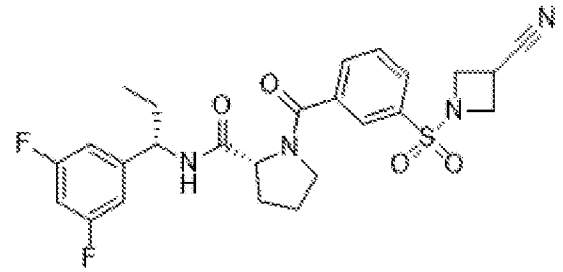
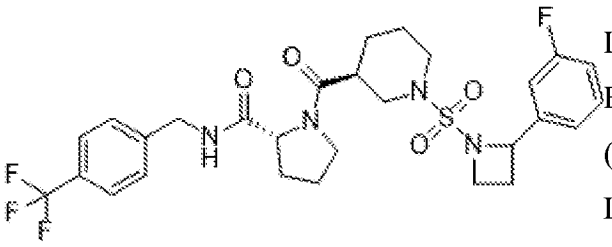
157	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(фторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 485,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,57 (t, J=5,97 Гц, 1 H), 7,62-8,06 (m, 4 H), 6,94-7,44 (m, 4 H), 5,38-5,47 (m, 1 H), 5,29-5,35 (m, 1 H), 3,78-4,55 (m, 8 H), 3,60-3,67 (m, 2 H), 2,17-2,31 (m, 1 H), 1,76-1,97 (m, 3 H)	F
158	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 551,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,60 (m, 1 H), 7,44-8,04 (m, 8 H), 4,66-5,05 (m, 2 H), 4,32-4,60 (m, 1 H), 3,83-4,08 (m, 4 H), 3,34-3,72 (m, 5 H), 2,21-2,32 (m, 1 H), 1,72-1,90 (m, 3 H)	A
159	 (2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,79-9,01 (m, 1 H), 8,44-8,70 (m, 1 H), 7,95-8,09 (m, 2 H), 7,45-7,67 (m, 2 H), 4,42-5,20 (m, 2 H), 3,39 (d, J=13,23 Гц, 4 H), 3,00-3,13 (m, 1 H), 2,16 (br s, 1 H), 1,11-1,75 (m, 6 H), 0,29-0,62 (m, 4 H)	C

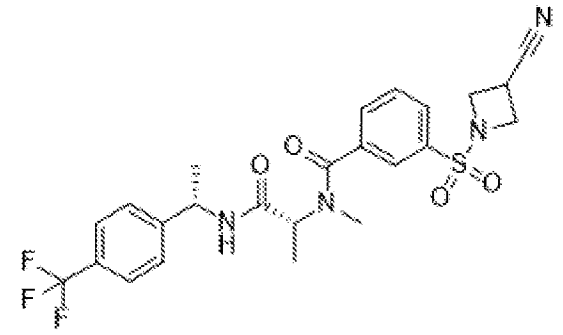
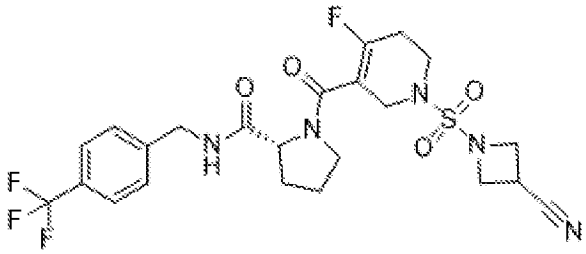
160	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(этилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,85-9,20 (m, 2 H), 8,19-8,73 (m, 2 H), 7,55-7,69 (m, 1 H), 7,30-7,53 (m, 1 H), 4,62-5,00 (m, 1 H), 3,97-4,56 (m, 1 H), 3,28-3,79 (m, 3 H), 2,54-2,81 (m, 1 H), 1,54-1,88 (m, 2 H), 1,04-1,26 (m, 5 H), 0,40-0,85 (m, 3 H), -0,31-0,39 (m, 3 H)	H
161	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклобутил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,54 (d, J=7,79 Гц, 1 H) 7,35-8,24 (m, 7 H) 4,62-5,11 (m, 2 H) 3,21-3,28 (m, 4 H) 2,52-2,59 (m, 1 H) 1,13-2,35 (m, 9 H) 0,62-1,13 (m, 2 H)	A

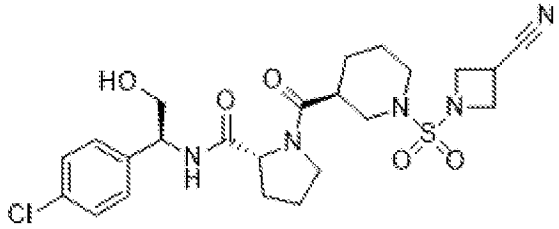
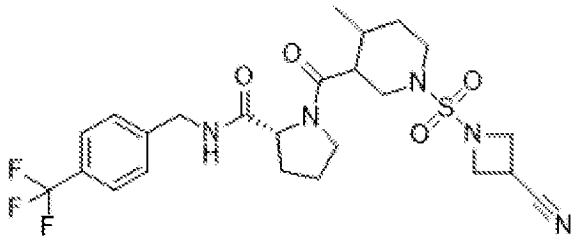
162	 N-(4-хлорбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-метилпролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 501,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,13 (t, J=2,1 Гц, 1 H), 8,00 (dt, J=1,6, 7,4 Гц, 2 H), 7,81 (td, J=1,3, 7,9 Гц, 1 H), 7,49 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,32 (dd, J=2,2, 8,2 Гц, 2 H), 5,08 (dt, J=5,6, 8,2 Гц, 1 H), 4,42 (d, J=15,2 Гц, 1 H), 4,00-4,22 (m, 3 H), 3,91-3,97 (m, 2 H), 3,70 (dq, J=6,1, 6,7, 13,5 Гц, 1 H), 3,55-3,62 (m, 1 H), 3,52 (ddt, J=2,4, 6,2, 12,4 Гц, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,39-2,54 (m, 1 H), 2,02-2,12 (m, 1 H), 1,89-2,02 (m, 2 H).	A
163	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(циклопропилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 536,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,84-9,29 (m, 2 H), 8,17-8,75 (m, 2 H), 7,25-7,72 (m, 2 H), 4,65-5,02 (m, 1 H), 4,01-4,58 (m, 1 H), 3,28-3,86 (m, 1 H), 2,96-3,20 (m, 1 H), 2,54-2,83 (m, 1 H), 1,52-1,85 (m, 2 H), 1,04-1,33 (m, 6 H), -	H

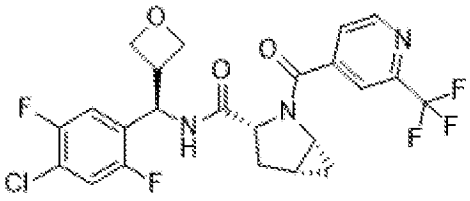
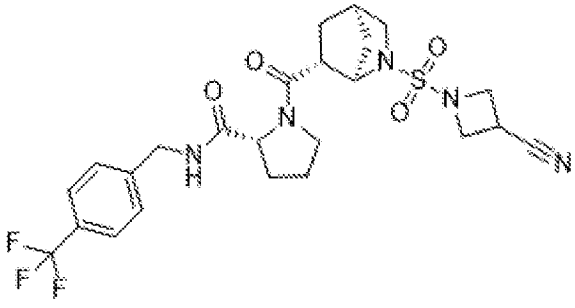
			0,32-0,98 (m, 6 H)	
164	 N-(4-хлорбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 494,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,67* (t, J=5,84 Гц, 1 H), 8,31 (t, J=6,03 Гц, 1 H), 7,34-7,41 (m, 2 H), 7,23-7,29 (m, 2 H), 4,19-4,50 (m, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 3,75-3,83 (m, 1 H), 3,30-3,68 (m, 4 H), 2,72-2,86 (m, 2 H), 2,64 (tdd, J=11,09, 11,09, 3,44, 3,31 Гц, 1 H), 2,25-2,33* (m, 1 H), 2,16-2,25* (m, 1 H), 2,04-2,13 (m, 1 H), 1,67-1,98 (m, 5 H), 1,35-1,54 (m, 2 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики	C

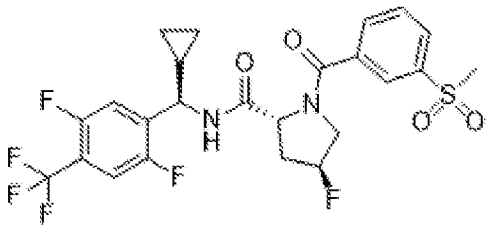
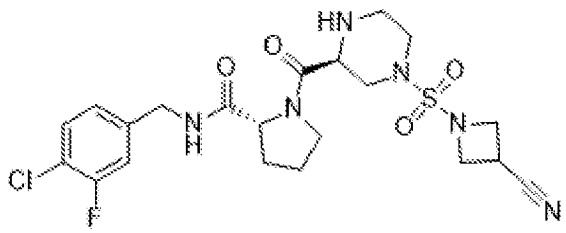
ротамеров.

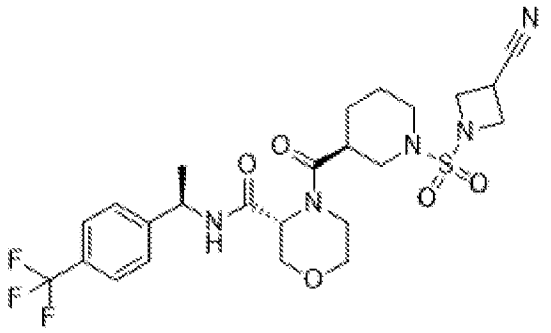
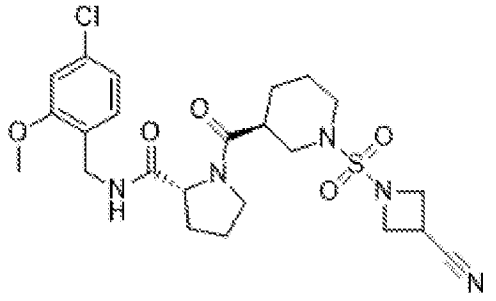
165	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,17-8,48 (m, 1 H), 6,63-8,02 (m, 7 H), 4,50-4,74 (m, 2 H), 3,75-4,09 (m, 4 H), 3,44-3,70 (m, 3 H), 2,21-2,38 (m, 1 H), 1,46-2,05 (m, 5 H), 0,67-0,97 (m, 3 H)	A
166	 1-(((3S)-1-((-2-(3-фторфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 595,2 (M−H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,24-8,75 (m, 1H), 7,60-7,74 (m, 2H), 7,06-7,51 (m, 6H), 5,06-5,21 (m, 1H), 4,21-4,47 (m, 3H), 3,79-3,95 (m, 1H), 3,35-3,73 (m, 6H), 2,57-2,73 (m, 2H), 2,02-2,39 (m, 3H), 1,51-2,02 (m, 5H), 1,11-1,41 (m, 2H)	J

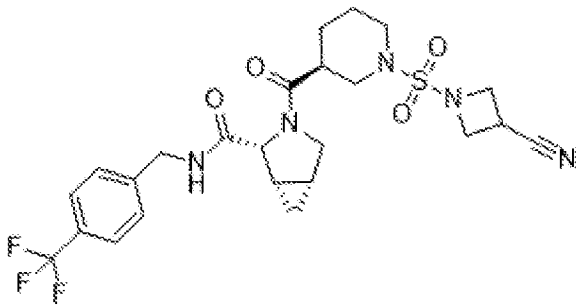
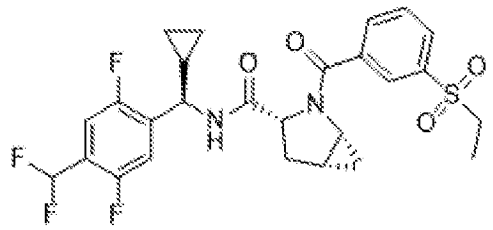
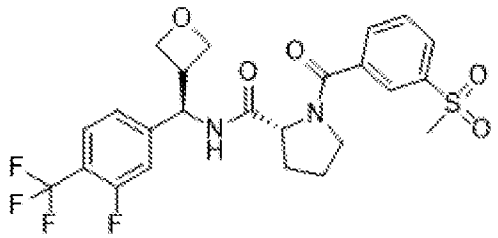
167	 3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-(((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)этил)бензамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 543,0 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,89-8,01 (m, 2 H), 7,58-7,84 (m, 4 H), 7,40-7,52 (m, 2 H), 6,81-6,97 (m, 1 H), 5,08-5,24 (m, 2 H), 4,12-4,22 (m, 2 H), 3,99-4,10 (m, 2 H), 3,34-3,44 (m, 1 H), 2,88-3,19 (m, 3 H), 1,46-1,56 (m, 6 H)	C
168	 1-((1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4-фтор-1,2,5,6-тетрагидро-3-пиридинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,58 (m, J=8,04 Гц, 2 H), 7,28-7,45 (m, 2 H), 7,16-7,26 (m, 1 H), 4,67 (dd, J=7,66, 4,02 Гц, 1 H), 4,51-4,61 (m, 1 H), 4,29-4,51 (m, 1 H), 4,02-4,18 (m, 5 H), 3,83-4,01 (m, 1 H), 3,55-3,64 (m, 3 H), 3,38-3,53 (m, 2 H), 2,51-2,62 (m, 1 H), 2,40-2,51 (m, 2 H), 2,01-2,20 (m, 2 H), 1,88-2,01 (m, 1 H)	M

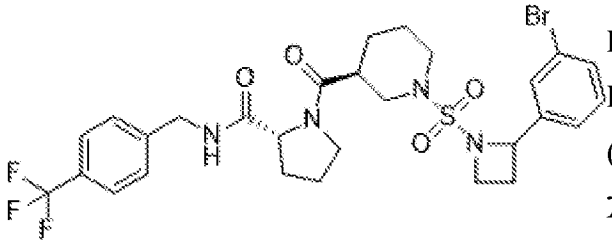
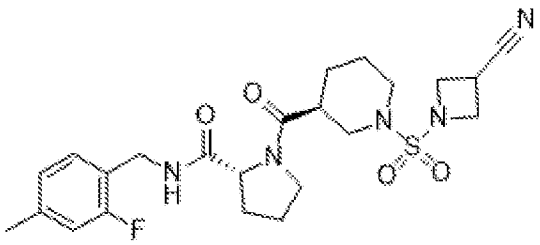
169	 N-((1S)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,12 (d, J=8,04 Гц, 1 H), 7,19-7,45 (m, 4 H), 4,77-4,87 (m, 1 H), 4,49-4,54 (m, 1 H), 4,33 (br d, J=4,41 Гц, 1 H), 3,98-4,11 (m, 2 H), 3,89-3,95 (m, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 3,70-3,84 (m, 1 H), 3,27-3,61 (m, 6 H), 2,70-2,90 (m, 2 H), 2,60-2,66 (m, 1 H), 2,00-2,22 (m, 1 H), 1,59-1,91 (m, 5 H), 1,30-1,56 (m, 2 H)	A
170	 1-((-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-4-метил-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 565,2 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,58 (t, J=8,19 Гц, 2 H), 7,28-7,45 (m, 3 H), 4,38-4,65 (m, 3 H), 4,00-4,19 (m, 4 H), 3,00-3,78 (m, 8 H), 2,85 (br dd, J=9,12, 4,56 Гц, 1 H), 2,31-2,52 (m, 1 H), 2,10-2,28 (m, 2 H), 1,56-2,08 (m, 4 H), 1,05 (d, J=7,26 Гц, 1 H), 0,75-0,87 (m, 1 H)	M

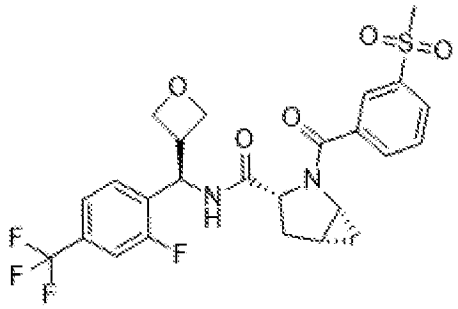
171	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,94 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 8,69 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,88-8,02 (m, 1 H), 7,61-7,73 (m, 1 H), 7,44 (dd, J=6,3, 9,7 Гц, 1 H), 5,41 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 4,87 (dd, J=3,6, 11,3 Гц, 1 H), 4,63 (dd, J=6,3, 7,7 Гц, 1 H), 4,46-4,54 (m, 1 H), 4,37 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,16-4,26 (m, 1 H), 3,36-3,47 (m, 1 H), 1,67-1,78 (m, 1 H), 1,08-1,19 (m, 1 H), 0,66-0,81 (m, 1 H).	Q
172	 1-(((1R,4R,6R)-2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-6-ил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,50-7,65 (m, 2H), 7,31-7,44 (m, 3H), 4,56 (dd, J=2,33, 8,03 Гц, 1H), 4,46-4,53 (m, 1H), 4,38-4,45 (m, 1H), 4,01-4,19 (m, 5H), 3,54-3,70 (m, 2H), 3,41 (tt, J=6,32, 8,76 Гц, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,11 (dd, J=5,29, 8,50 Гц, 1H), 3,06 (d, J=8,81 Гц, 1H), 2,65 (br s, 1H),	M

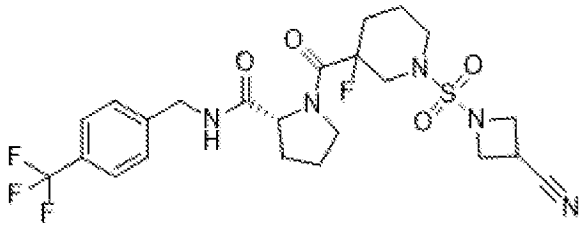
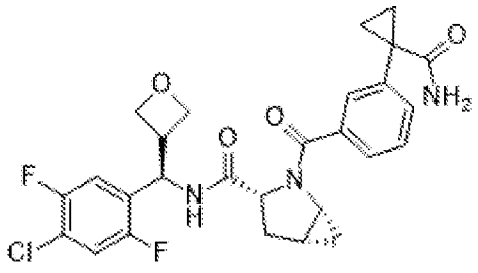
			2,41 (tdd, J=3,01, 6,44, 12,32 Гц, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 2H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 1H)	
173	 (4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 549,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,88 (d, J=7,27 Гц, 1 H), 7,66-8,15 (m, 5 H), 7,38-7,62 (m, 1 H), 5,19-5,42 (m, 1 H), 4,52-4,73 (m, 2 H), 3,83-3,99 (m, 1 H), 3,49-3,67 (m, 1 H), 3,23-3,34 (m, 3 H), 2,52-2,59 (m, 1 H), 1,83-2,07 (m, 1 H), 0,84-1,32 (m, 1 H), -0,25-0,63 (m, 4 H)	C
174	 N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,30-7,45 (m, 2H), 6,93-7,14 (m, 2H), 4,53-4,73 (m, 1H), 4,26-4,50 (m, 2H), 4,06-4,25 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 2H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,41-3,59 (m, 2H), 3,15 (br d, J=13,37	E

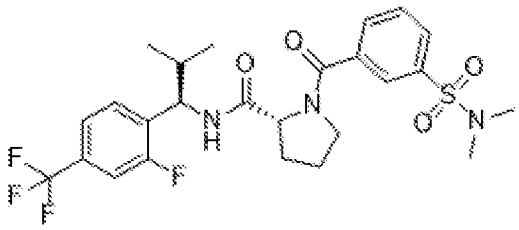
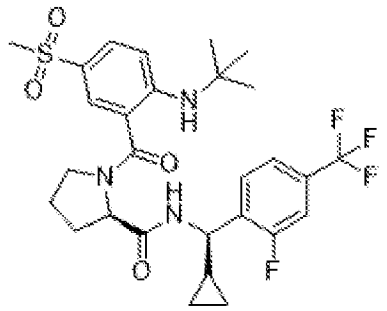
			Гц, 1H), 2,80-3,00 (m, 4H), 2,37-2,51 (m, 1H), 1,90-2,23 (m, 3H)	
175	 (3R)-4-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-3-морфолинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 558,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,41-8,63 (m, 1 H), 7,68 (br d, J=8,17 Гц, 2 H), 7,44-7,58 (m, 3 H), 4,92-5,10 (m, 1 H), 4,49-4,77 (m, 1 H), 4,44 (br d, J=11,81 Гц, 1 H), 4,23-4,48 (m, 1 H), 3,89-4,14 (m, 5 H), 3,27-3,84 (m, 5 H), 2,71-2,97 (m, 3 H), 1,76-1,92 (m, 1 H), 1,63-1,76 (m, 1 H), 1,22-1,58 (m, 5 H)	B
176	 N-(4-хлор-2-метоксибензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,05-8,50 (m, 1 H), 6,87-7,21 (m, 3 H), 4,29-4,51 (m, 1 H), 4,11-4,27 (m, 2 H), 3,72-4,12 (m, 8 H), 3,43-3,70 (m, 4 H), 2,59-2,91 (m, 3 H), 1,69-2,34 (m, 6 H), 1,32-1,58 (m, 2 H)	A

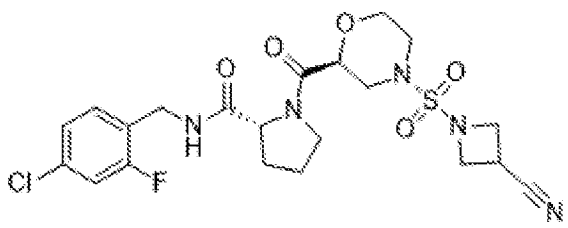
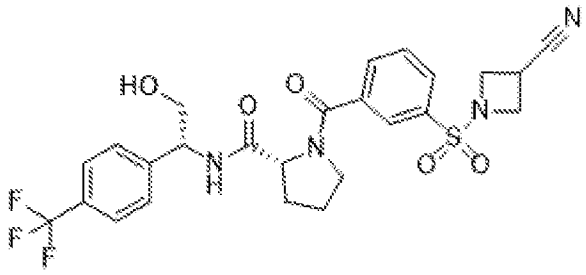
177	 (1S,2R,5R)-3-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,38-7,74 (m, 1 H), 5,96-6,20 (m, 1 H), 5,92-6,47 (m, 1 H), 4,40-4,69 (m, 3 H), 4,01-4,16 (m, 4 H), 3,60-3,92 (m, 4 H), 3,39-3,49 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 1,57-2,02 (m, 6 H), 0,77-1,00 (m, 2 H)	C
178	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(4-(дифторметил)-2,5-дифторфенил)метил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,33-8,74 (m, 1 H), 7,03-8,19 (m, 6 H), 4,94 (dd, J=11,42, 3,63 Гц, 2 H), 4,53 (br t, J=7,91 Гц, 1 H), 3,18-3,44 (m, 2 H), 2,56 (td, J=12,59, 6,23 Гц, 1 H), 1,51-1,80 (m, 2 H), 1,03-1,26 (m, 4 H), -0,27-0,95 (m, 5 H)	C
179	 N-((R)-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,23 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,05-8,13 (m, 2 H), 7,96 (dt, J=1,4, 7,7 Гц, 1 H), 7,63-7,81 (m, 3 H), 7,31-7,38 (m, 2 H), 7,20 (dd, J=5,2, 9,2 Гц, 1 H), 5,45-5,52 (m, 1	A

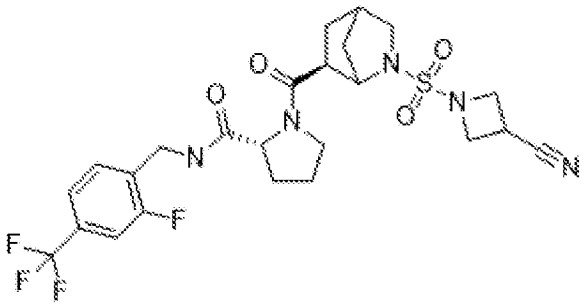
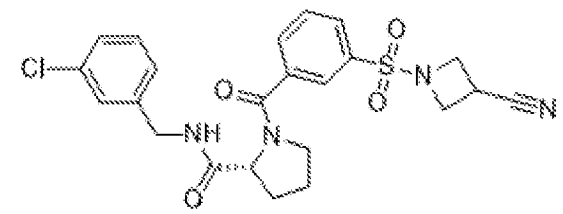
			H), 4,88 (d, J=14,2 Гц, 5 H), 4,64-4,72 (m, 2 H), 4,55-4,62 (m, 1 H), 4,44-4,54 (m, 2 H), 3,71-3,78 (m, 1 H), 3,66 (dt, J=7,2, 10,2 Гц, 1 H), 3,53 (dddd, J=5,4, 7,0, 10,2, 13,7 Гц, 2 H), 3,37 (s, 1 H), 3,19 (s, 4 H), 2,36 (tdd, J=5,6, 8,9, 11,8 Гц, 1 H), 1,96-2,06 (m, 1 H), 1,81-1,96 (m, 3 H).	
180	 1-(((3S)-1-((-2-(3-бромфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид,	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 657,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,26-8,76 (m, 1H), 7,58-7,83 (m, 3H), 7,24-7,58 (m, 5H), 5,05-5,19 (m, 1H), 4,23-4,47 (m, 3H), 3,80-3,96 (m, 1H), 3,42-3,78 (m, 6H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,01-2,37 (m, 3H), 1,55-2,01 (m, 5H), 1,10-1,45 (m, 2H)	J
181	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,09-7,24 (m, 2 H), 6,80-6,96 (m, 2 H), 4,50-4,60 (m, 1 H), 4,35-4,47 (m, 2 H), 4,04-4,16 (m, 4	A

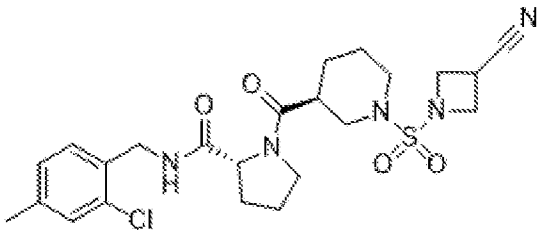
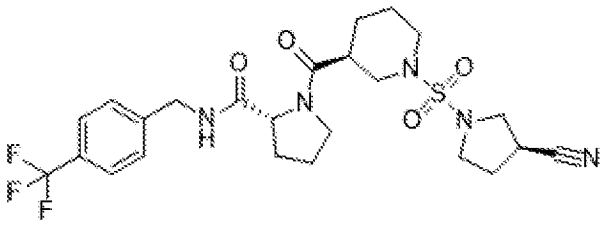
	пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-метилбензил)-D-пролинамид	(M+H)+	H), 3,69-3,79 (m, 2 H), 3,52-3,63 (m, 2 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 2,91-3,03 (m, 1 H), 2,64-2,82 (m, 2 H), 2,27-2,40 (m, 4 H), 2,10-2,24 (m, 1 H), 1,97-2,08 (m, 1 H), 1,86-1,97 (m, 2 H), 1,75-1,83 (m, 1 H), 1,49-1,71 (m, 2 H)	
182	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 541,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,39 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,10-8,15 (m, 2 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,48-7,58 (m, 3 H), 5,66 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 5,01 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,61-4,70 (m, 2 H), 4,37-4,42 (m, 1 H), 3,52-3,62 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,67 (dddd, J=1,1, 6,5, 11,5, 13,3 Гц, 1 H), 1,91 (dd, J=4,2, 13,6 Гц, 1 H), 1,77-1,84 (m, 1 H), 1,25 (td, J=2,7, 5,3 Гц, 1 H), 0,90 (dtd, J=1,1, 5,7, 9,0 Гц, 1 H).	A

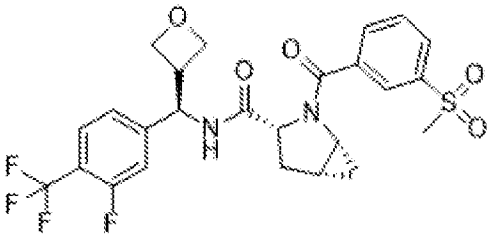
183	 1-((-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-фтор-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,56 (m, 1 H), 7,68 (d, J=8,17 Гц, 2 H), 7,44-7,48 (m, 2 H), 4,29-4,74 (m, 3 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 3,68-3,88 (m, 3 H), 3,33-3,63 (m, 3 H), 2,90-2,99 (m, 1 H), 2,03-2,23 (m, 2 H), 1,59-2,01 (m, 6 H)	M
184	 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-карбамоилциклопропил)бензоил)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 530,2 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,88-7,81 (m, 1H), 7,72 (d, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,51 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=9,4, 6,1 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=9,4, 6,3 Гц, 1H), 5,57 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,98 (dd, J=11,4, 4,2 Гц, 1H), 4,83 (t, J=7,6, 6,5 Гц, 1H), 4,67 (t, J=7,8, 6,4 Гц, 1H), 4,60 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,38 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,73-2,55 (m, 1H),	V

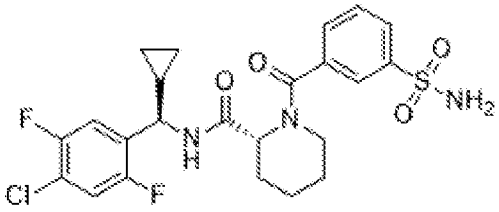
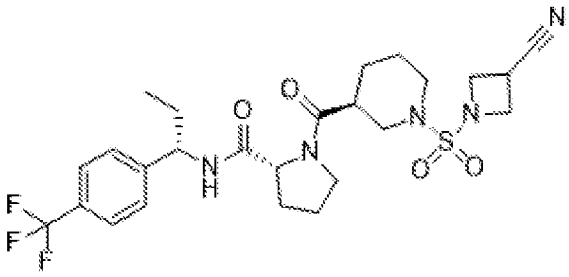
			1,91 (dd, J=13,5, 4,2 Гц, 1H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,61-1,48 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 1H), 1,21-1,09 (m, 2H), 0,90-0,82 (m, 1H)	
185	 1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,26-8,56 (m, 1 H), 7,40-7,91 (m, 7 H), 4,45-4,93 (m, 2 H), 3,41-3,63 (m, 2 H), 2,53-2,75 (m, 6 H), 2,12-2,36 (m, 1 H), 1,59-2,06 (m, 4 H), 0,47-1,07 (m, 6 H)	A
186	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-((2-метил-2-пропанил)амино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 584,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,73 (dd, 1 H), 7,69 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 7,66 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J=9,5, 29,4 Гц, 2 H), 7,11 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 4,64-4,69 (m, 1 H), 4,59 (d, J=9,1 Гц, 2 H), 3,45-3,54 (m, 1 H), 3,39-3,46 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,33-2,43 (m, 1 H), 1,84-1,95 (m, 3 H), 1,43 (s, 8 H), 1,31 (s, 3 H), 0,85-0,96 (m, 1	S

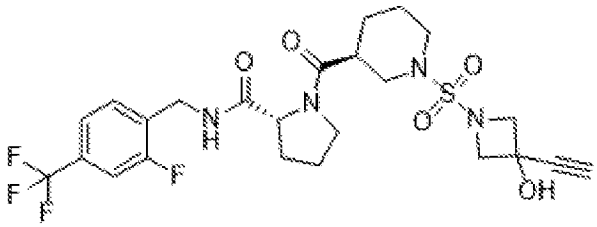
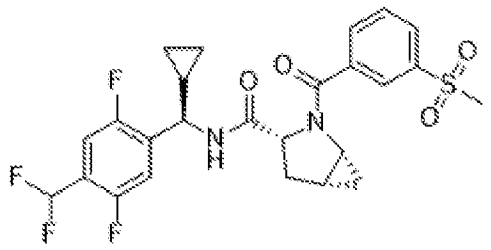
			H), 0,67-0,75 (m, 1 H), 0,50-0,62 (m, 2 H), 0,41-0,49 (m, 1 H).	
187	 N-(4-хлор-2-фторбензил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,22-7,27 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 3H), 4,56-4,78 (m, 1H), 4,37-4,52 (m, 2H), 4,12-4,22 (m, 5H), 3,91-4,02 (m, 1H), 3,81 (ddd, J=4,04, 8,09, 10,47 Гц, 1H), 3,61-3,74 (m, 2H), 3,42-3,56 (m, 3H), 3,19 (dd, J=9,48, 12,70 Гц, 1H), 3,05 (ddd, J=3,27, 10,70, 12,47 Гц, 1H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 1,86-2,04 (m, 2H)	C
188	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-2-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 551,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,48 (d, J=7,92 Гц, 1 H), 7,18-8,03 (m, 8 H), 4,87-4,96 (m, 1 H), 4,60 (br dd, J=7,91, 5,06 Гц, 1 H), 3,78-4,03 (m, 4	A

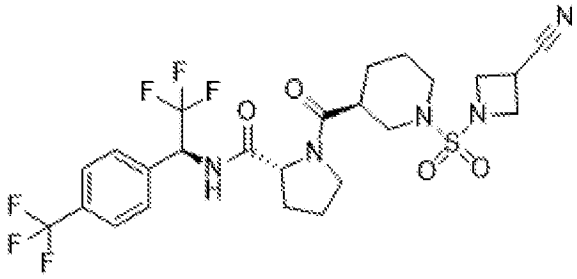
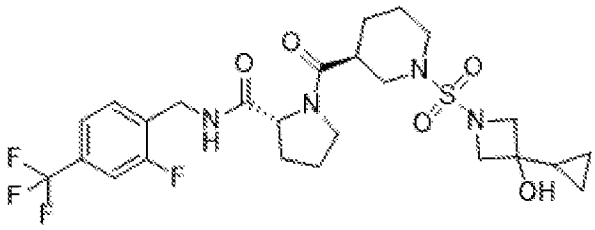
	гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид		Н), 3,41-3,70 (m, 5 Н), 3,38-4,07 (m, 1 Н), 2,19-2,34 (m, 1 Н), 1,70-2,02 (m, 3 Н)	
189	 1-((2-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-азабицикло[2.2.1]гепт-6-ил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 558,2 (M+H)+	1Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,41-7,54 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 4,40-4,61 (m, 3H), 4,02-4,19 (m, 5H), 3,48-3,82 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,04-3,19 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 1,74-1,97 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H)	M
190	 N-(3-хлорбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 485,1 (M-H)	1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 8,14 (d, J=1,7 Гц, 1 Н), 7,94-8,04 (m, 2 Н), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 Н), 7,36 (t, J=2,0 Гц, 1 Н), 7,19-7,34 (m, 3 Н), 4,60 (dd, J=5,9, 8,1 Гц, 1 Н), 4,44 (q, J=15,4 Гц, 2 Н), 4,11	A

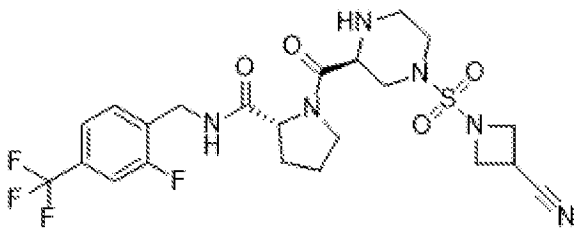
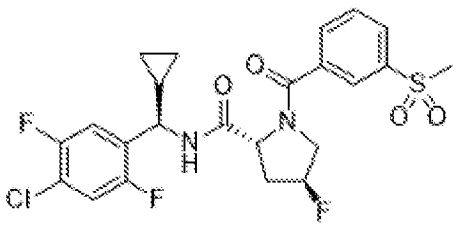
			(td, J=1,1, 8,7 Гц, 2 H), 3,93 (ddd, J=4,8, 6,2, 8,5 Гц, 2 H), 3,54 (dddd, J=5,3, 7,7, 15,0, 17,7 Гц, 2 H), 2,32-2,41 (m, 1 H), 1,99-2,06 (m, 2 H), 1,86-1,96 (m, 1 H).	
191	 N-(2-хлор-4-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25 (s, 1 H), 7,05-7,31 (m, 3 H), 4,16-4,53 (m, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,89-3,99 (m, 2 H), 3,73-3,82 (m, 1 H), 3,42-3,72 (m, 4 H), 3,31-3,38 (m, 3 H), 2,71-2,89 (m, 2 H), 2,61-2,70 (m, 1 H), 2,48-2,52 (m, 5 H), 2,02-2,24 (m, 1 H), 1,62-2,00 (m, 5 H), 1,31-1,60 (m, 2 H)	A
192	 1-(((3S)-1-(((3S)-3-циано-1-пирролидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (br d, J=7,88 Гц, 2 H), 7,31-7,45 (m, 3 H), 4,34-4,66 (m, 3 H), 3,80 (br d, J=12,44 Гц, 2 H), 3,56-3,70 (m, 3 H), 3,42-3,56 (m, 3 H), 3,17 (quin,	M

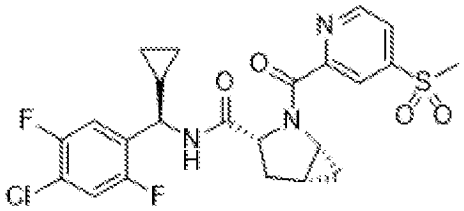
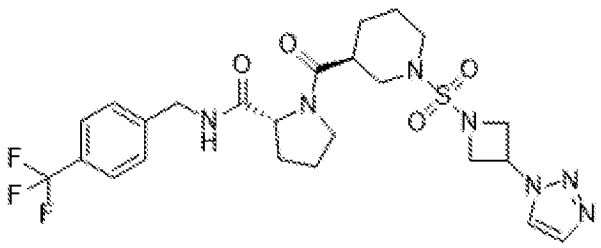
			J=6,38 Гц, 1 H), 2,93-3,10 (m, 1 H), 2,69-2,93 (m, 2 H), 2,14-2,43 (m, 4 H), 1,45-2,12 (m, 6 H)	
193	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 541,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,39 (t, 1 H), 8,09-8,15 (m, 2 H), 7,79 (t, 1 H), 7,71 (t, 1 H), 7,29-7,35 (m, 2 H), 5,40 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 5,02 (dd, J=4,3, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,7 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=6,4, 7,9 Гц, 1 H), 4,61 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 4,46 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 3,50 (dtt, J=6,1, 7,8, 10,2 Гц, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,69 (dddd, J=1,1, 6,5, 11,4, 13,5 Гц, 1 H), 1,93 (dd, 1 H), 1,78-1,86 (m, 1 H), 1,28 (td, J=2,7, 5,3 Гц, 1 H), 0,91 (dtd, J=1,0, 5,7, 8,9 Гц, 1 H).	A

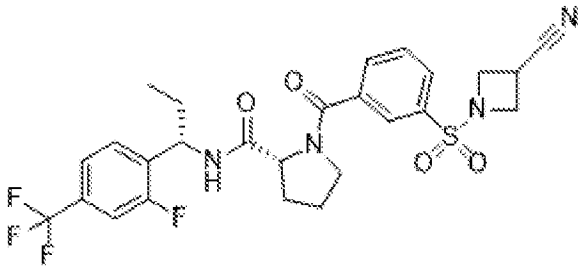
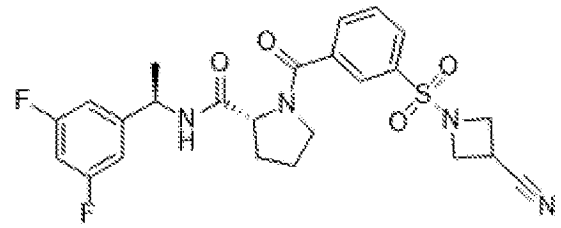
194	 (2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-сульфамоилбензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 510,0 (M-H)-	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,05-8,16 (m, 1 H), 7,92-8,04 (m, 1 H), 7,66-7,78 (m, 1 H), 7,59 (t, J=7,77 Гц, 1 H), 7,40-7,48 (m, 1 H), 7,04-7,20 (m, 2 H), 5,32-5,84 (m, 2 H), 4,72 (t, J=6,84 Гц, 1 H), 4,48 (dd, J=8,55, 7,20 Гц, 1 H), 3,57-3,88 (m, 1 H), 3,40-3,54 (m, 1 H), 1,94-2,28 (m, 3 H), 1,80-1,93 (m, 1 H), 1,06 (br d, J=3,11 Гц, 1 H), 0,48-0,65 (m, 2 H), 0,17-0,47 (m, 2 H)	C
195	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 556,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,15 (d, J=8,30 Гц, 1 H), 7,50-7,75 (m, 4 H), 4,68-4,84 (m, 1 H), 4,29-4,48 (m, 1 H), 3,88-4,10 (m, 4 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,28-3,48 (m, 2 H), 2,68-2,88 (m, 2 H), 2,58-2,66 (m, 1 H), 1,18-2,26 (m, 12 H), 0,79-0,91 (m, 3 H)	A

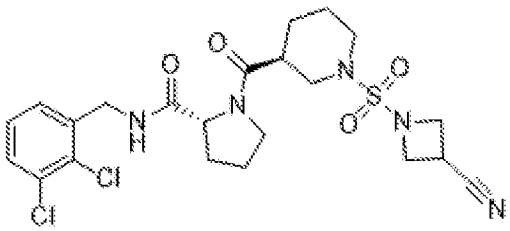
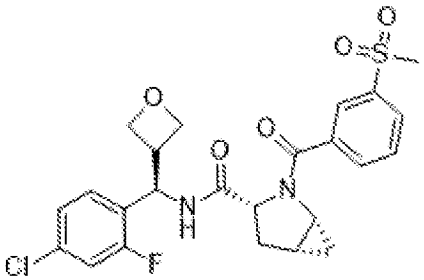
196	 1-(((3S)-1-((3-этинил-3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 561,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,29-7,47 (m, 4H), 4,56-4,63 (m, 1H), 4,42-4,56 (m, 2H), 4,09-4,15 (m, 2H), 4,02 (dd, J=3,63, 8,29 Гц, 2H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,53-3,65 (m, 2H), 2,93-3,05 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,09-2,24 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,77-1,96 (m, 3H), 1,53-1,72 (m, 3H)	J
197	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(4-(дифторметил)-2,5-дифторфенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,34-8,73 (m, 1 H), 7,62-8,22 (m, 4 H), 6,99-7,58 (m, 2 H), 6,98-7,37 (m, 1 H), 4,03-5,05 (m, 3 H), 1,50-1,81 (m, 2 H), 1,02-1,25 (m, 2 H), -0,27-0,97 (m, 5 H)	C

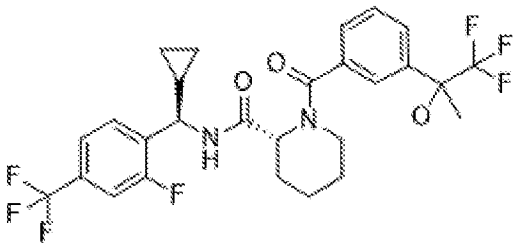
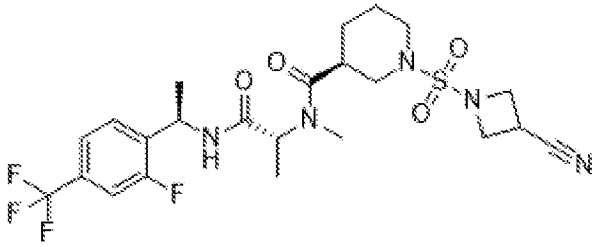
198	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 596,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,22 (d, J=9,34 Гц, 1 H), 7,64-7,94 (m, 4 H), 5,89 (s, 1 H), 4,44 (dd, J=8,56, 4,15 Гц, 1 H), 4,01-4,14 (m, 2 H), 3,89-4,01 (m, 2 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 3,27-3,64 (m, 4 H), 2,72-2,91 (m, 2 H), 2,56-2,69 (m, 1 H), 2,01-2,22 (m, 1 H), 1,30-1,92 (m, 7 H)	A
199	 1-(((3S)-1-((3-циклопропил-3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 577,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,40-7,51 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 4,59 (dd, J=2,18, 7,98 Гц, 1H), 4,43-4,57 (m, 2H), 3,73-3,83 (m, 4H), 3,51-3,69 (m, 4H), 2,96 (dd, J=10,88, 12,65 Гц, 1H), 2,67-2,82 (m, 2H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,76-1,95 (m, 3H), 1,50-1,72 (m, 3H), 1,24 (tt, J=5,21, 8,32 Гц, 1H), 0,53-0,64 (m, 2H),	J

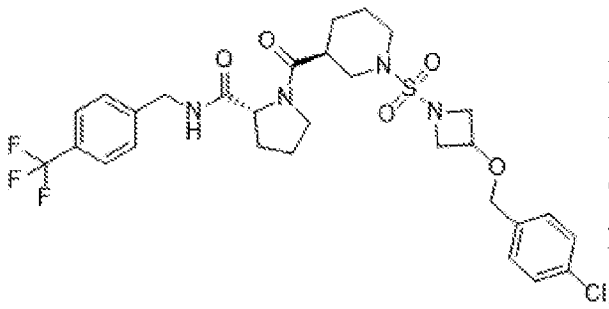
			0,42-0,49 (m, 2H)	
200	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 547,2 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,42-7,50 (m, 1 H), 7,34-7,42 (m, 2 H), 7,31 (d, J=9,95 Гц, 1 H), 4,43-4,62 (m, 3 H), 4,09-4,19 (m, 4 H), 3,76-3,95 (m, 1 H), 3,66-3,73 (m, 2 H), 3,41-3,63 (m, 3 H), 3,14 (br d, J=13,68 Гц, 1 H), 2,74-2,97 (m, 3 H), 2,36-2,53 (m, 1 H), 2,01-2,20 (m, 2 H), 1,78-1,99 (m, 2 H)	M
201	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 515,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,85 (m, 1 H), 7,26-8,13 (m, 6 H), 5,21-5,45 (m, 1 H), 3,88-4,76 (m, 3 H), 3,58-3,68 (m, 2 H), 3,26-3,30 (m, 3 H), 1,82-2,05 (m, 1 H), 0,80-1,32 (m, 1 H), -0,28-0,63 (m, 4 H)	C

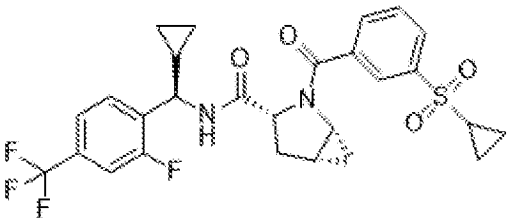
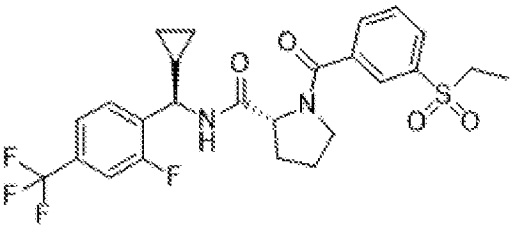
202	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,78-9,05 (m, 1 H), 8,42-8,67 (m, 1 H), 8,13-8,26 (m, 1 H), 7,99-8,08 (m, 1 H), 7,53-7,70 (m, 1 H), 7,36-7,53 (m, 1 H), 4,86-5,51 (m, 1 H), 4,11-4,56 (m, 1 H), 3,84-3,97 (m, 1 H), 3,39 (d, J=8,82 Гц, 3 H), 2,54-2,79 (m, 1 H), 1,70-1,90 (m, 1 H), 1,53-1,68 (m, 1 H), 0,45-1,22 (m, 4 H), 0,25-0,37 (m, 2 H), -0,20-0,02 (m, 1 H)	C
203	 1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 570,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,38-8,82 (m, 7 H), 5,54 (br d, J=7,78 Гц, 1 H), 4,13-4,46 (m, 7 H), 3,49-3,81 (m, 4 H), 2,59-2,97 (m, 3 H), 1,34-2,26 (m, 8 H)	M

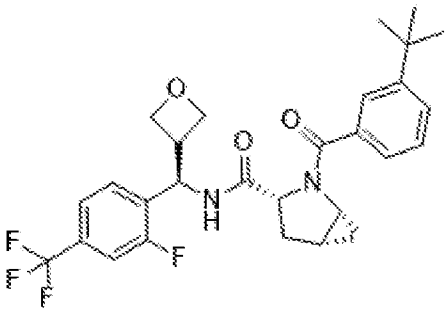
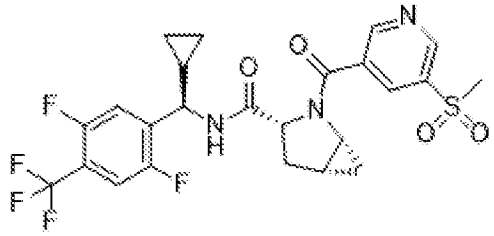
204	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 567,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,54 (d, J=7,91 Гц, 1 H), 7,12-8,03 (m, 7 H), 4,78-5,03 (m, 1 H), 4,41-4,56 (m, 1 H), 3,82-4,05 (m, 4 H), 3,43-3,71 (m, 3 H), 3,03-3,04 (m, 1 H), 2,23-2,38 (m, 1 H), 1,79-2,00 (m, 3 H), 1,57-1,74 (m, 2 H), 0,70-0,96 (m, 3 H)	A
205	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(3,5-дифторфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 503,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,51 (m, 1 H), 7,68-8,00 (m, 4 H), 6,87-7,18 (m, 3 H), 4,62-5,01 (m, 1 H), 4,24-4,52 (m, 1 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 3,82-3,92 (m, 2 H), 3,43-3,70 (m, 3 H), 2,20-2,30 (m, 1 H), 1,72-1,92 (m, 3 H), 1,05-1,42 (m, 3 H)	A

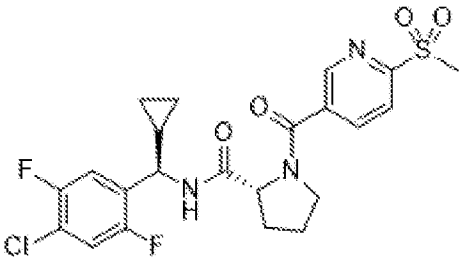
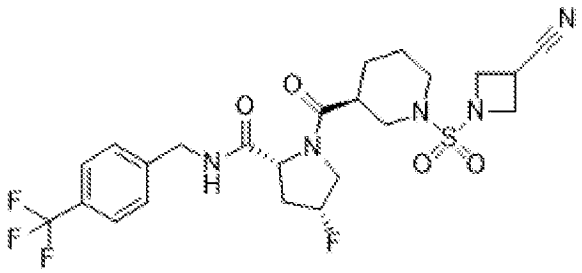
206	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3-дихлорбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 528,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,44 (br t, J=5,75 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J=7,93, 1,61 Гц, 1 H), 7,26 (dd, J=7,67, 1,55 Гц, 1 H), 7,15-7,20 (m, 1 H), 4,53-4,64 (m, 2 H), 4,42-4,50 (m, 1 H), 4,07-4,14 (m, 4 H), 3,73-3,80 (m, 2 H), 3,53-3,60 (m, 2 H), 3,38-3,48 (m, 1 H), 2,98 (dd, J=12,70, 11,04 Гц, 1 H), 2,64-2,82 (m, 2 H), 2,40-2,48 (m, 1 H), 2,08-2,22 (m, 1 H), 1,99-2,08 (m, 1 H), 1,78-1,96 (m, 3 H), 1,45-1,72 (m, 3 H)	A
207	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 507,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,39 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,09-8,15 (m, 2 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,34 (t, J=8,2 Гц, 1 H), 7,25 (ddt, J=2,2, 4,4, 8,1 Гц, 2 H), 5,58 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,99 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,7	A

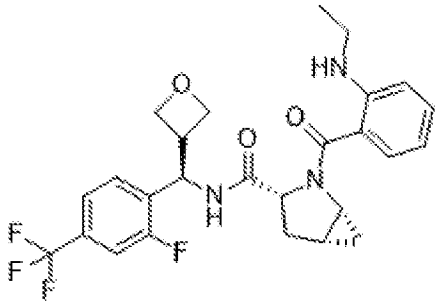
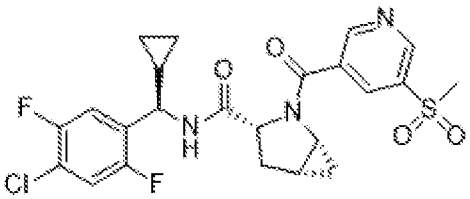
			Гц, 1 H), 4,59-4,69 (m, 2 H), 4,37 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,47-3,58 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,66 (dddd, J=1,1, 6,5, 11,6, 13,3 Гц, 1 H), 1,91 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,76-1,84 (m, 1 H), 1,24-1,29 (m, 1 H), 0,90 (dtd, J=1,0, 5,7, 9,1 Гц, 1 H).	
208	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(-1,1,1-трифтор-2-гидрокси-2-пропанил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 583,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,29-7,81 (m, 9 H), 5,26 (br d, J=3,11 Гц, 1 H), 4,25-4,91 (m, 2 H), 3,70 (br d, J=13,75 Гц, 1 H), 3,10 (br t, J=12,59 Гц, 1 H), 1,15-2,47 (m, 19 H), 0,26-0,83 (m, 5 H)	C
209	 (3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-1-оксо-2-пропанил)-N-метил-3-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 570,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,34-8,64 (m, 1 H), 7,53-7,67 (m, 3 H), 5,06-5,24 (m, 1 H), 4,59-4,92 (m, 1 H), 4,02-4,13 (m, 2 H), 3,90-4,00 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 1 H), 3,51-3,67 (m, 2 H), 2,94 (s, 2 H), 2,72-2,92 (m, 3 H), 1,67-	C

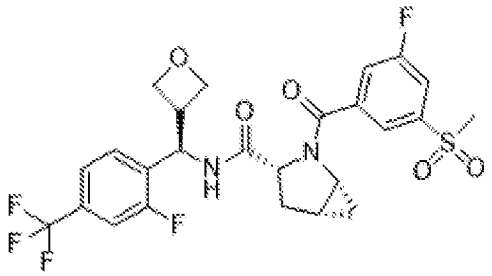
				1,88 (m, 2 H), 1,47-1,62 (m, 1 H), 1,32-1,42 (m, 4 H), 1,19-1,30 (m, 4 H)
210		1-(((3S)-1-((3-((4-хлорбензил)окси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 643,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,28-7,48 (m, 5 H), 7,25 (br s, 2 H), 4,59 (br d, J=6,49 Гц, 1 H), 4,47-4,56 (m, 1 H), 4,39-4,45 (m, 3 H), 4,29 (quin, J=5,90 Гц, 1 H), 3,89-3,96 (m, 2 H), 3,85 (dd, J=8,30, 5,45 Гц, 2 H), 3,73-3,81 (m, 2 H), 3,54-3,62 (m, 2 H), 2,91 (t, J=11,81 Гц, 1 H), 2,64-2,76 (m, 2 H), 2,44 (ddd, J=9,15, 6,29, 3,50 Гц, 1 H), 2,12-2,32 (m, 1 H), 1,97-2,08 (m, 1 H), 1,83-1,95 (m, 2 H), 1,77 (br d, J=13,23 Гц, 1 H), 1,59-1,69 (m, 1 H), 1,45-1,54 (m, 1 H)

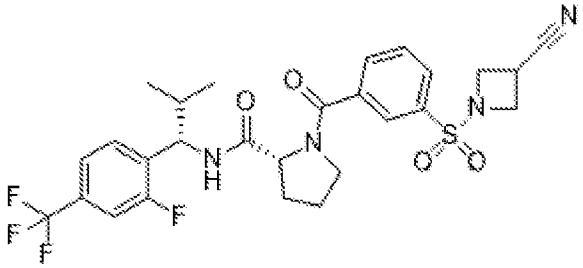
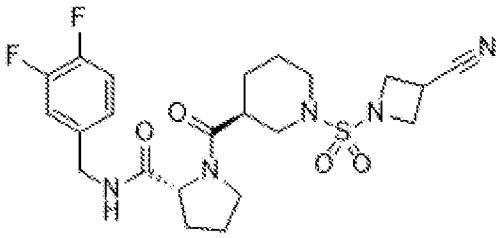
211	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 551,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,40-8,78 (m, 1 H), 7,47-8,19 (m, 7 H), 4,10-5,00 (m, 2 H), 3,17-3,79 (m, 1 H), 2,86-2,98 (m, 1 H), 2,54 (s, 2 H), 1,51-1,77 (m, 2 H), -0,23-1,28 (m, 11 H)	H
212	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(этилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,41-8,80 (m, 1 H), 7,47-8,02 (m, 7 H), 4,47-4,66 (m, 1 H), 4,07-4,39 (m, 1 H), 3,12-3,64 (m, 6 H), 2,69 (s, 1 H), 2,11-2,32 (m, 1 H), 1,62-1,96 (m, 3 H), 1,16-1,29 (m, 1 H), 1,12 (q, J=7,35 Гц, 3 H), 0,95 (dt, J=8,24, 4,31 Гц, 1 H), 0,52-0,66 (m, 1 H), 0,42-0,43 (m, 1 H), 0,42-0,52 (m, 1 H), 0,32-0,44 (m, 1 H), -0,07-0,15 (m, 1 H)	C

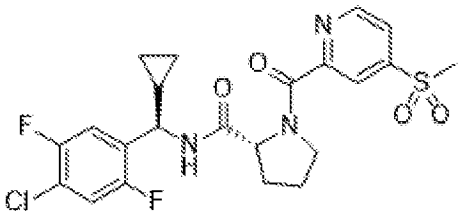
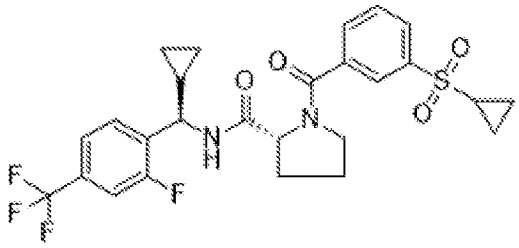
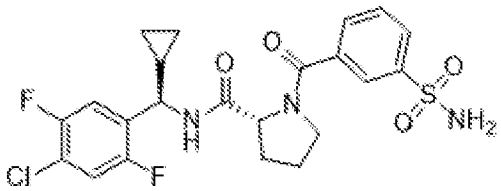
213	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(2-метил-2-пропанил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 519,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,88 (t, 1 H), 7,54-7,60 (m, 4 H), 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,42 (t, J=0,5, 7,8 Гц, 1 H), 5,66 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 5,00 (dd, J=4,1, 11,3 Гц, 1 H), 4,83-4,86 (m, 1 H), 4,61-4,69 (m, 2 H), 4,41 (t, 1 H), 3,49-3,60 (m, 1 H), 3,30 (dt, J=3,2, 6,3 Гц, 1 H), 2,58-2,68 (m, 1 H), 1,91 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,72-1,80 (m, 1 H), 1,38 (s, 10 H), 1,23 (td, J=2,6, 5,2 Гц, 1 H), 0,82-0,88 (m, 1 H).	A
214	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,83-9,24 (m, 2 H), 8,28-8,80 (m, 2 H), 7,68-7,82 (m, 1 H), 7,36-7,64 (m, 1 H), 4,00-5,05 (m, 2 H), 3,34-3,41 (m, 4 H), 2,56-2,76 (m, 1 H), 1,53-1,79 (m, 2 H), -0,28-1,24 (m, 7 H)	C

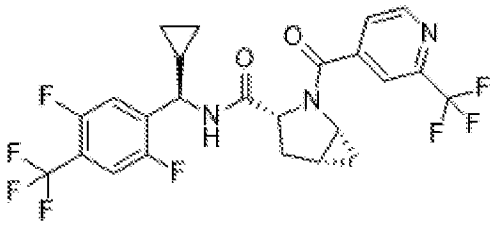
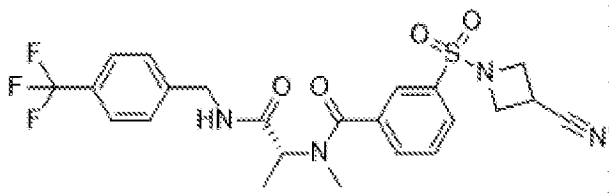
215	 N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 498,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,76-9,02 (m, 1 H), 8,46-8,67 (m, 1 H), 7,98-8,23 (m, 2 H), 7,40-7,66 (m, 2 H), 4,16-5,06 (m, 2 H), 3,63-3,82 (m, 2 H), 3,38 (br s, 3 H), 2,12-2,28 (m, 1 H), 1,67-1,92 (m, 3 H), 1,00-1,33 (m, 1 H), -0,04-0,57 (m, 4 H)	C
216	 (4R)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-фтор-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,47-7,56 (m, 2 H), 7,25-7,35 (m, 2 H), 6,24-6,89 (m, 1 H), 5,16-5,36 (m, 1 H), 4,67-4,74 (m, 1 H), 4,38-4,50 (m, 2 H), 3,98-4,07 (m, 4 H), 3,58-3,90 (m, 4 H), 3,31-3,40 (m, 1 H), 2,86-2,98 (m, 2 H), 2,55-2,74 (m, 2 H), 2,09-2,23 (m, 1 H), 1,79-1,89 (m, 1 H), 1,73 (br d, J=13,49 Гц, 1 H), 1,45-1,66 (m, 2 H)	M

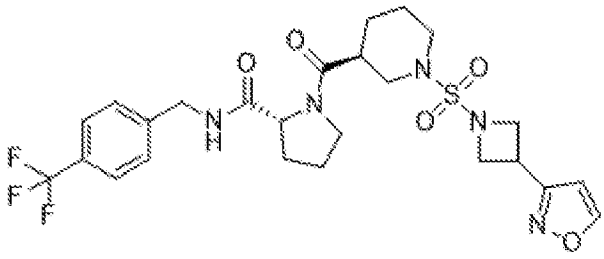
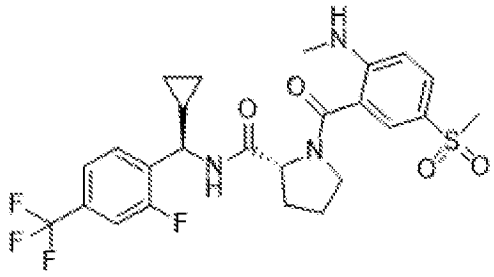
217	 (1R,3R,5R)-2-(2-(этиламино)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 506,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,77 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,70 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,55-7,66 (m, 2 H), 7,17-7,31 (m, 2 H), 6,55-6,68 (m, 2 H), 5,72 (t, 1 H), 5,50 (t, J=8,8 Гц, 1 H), 4,92 (dd, J=11,2 Гц, 1 H), 4,66 (t, J=7,0 Гц, 1 H), 4,52 (t, J=7,0 Гц, 1 H), 4,43 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,23 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,10 (q, J=4,0, 5,3 Гц, 3 H), 1,73 (dd, J=13,4 Гц, 1 H), 1,57 (p, 1 H), 1,17 (t, J=7,1 Гц, 2 H), 0,93 (s, 1 H), 0,64 (dd, J=5,7, 13,9 Гц, 1 H).	Q
218	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,83-9,25 (m, 2 H), 8,25-8,72 (m, 2 H), 7,54-7,68 (m, 1 H), 7,29-7,54 (m, 1 H), 4,65-4,99 (m, 1 H), 4,01-4,56 (m, 1 H), 3,33-3,40 (m, 4 H), 2,54-2,76 (m, 1 H), 1,56-1,78 (m, 2 H), 0,68-1,19 (m, 3 H), -	C

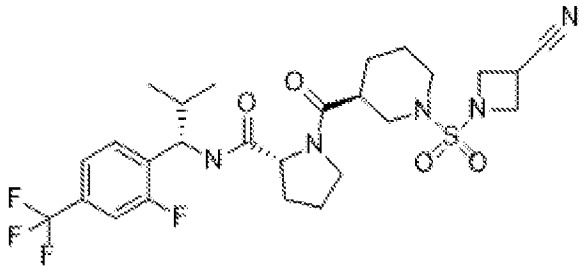
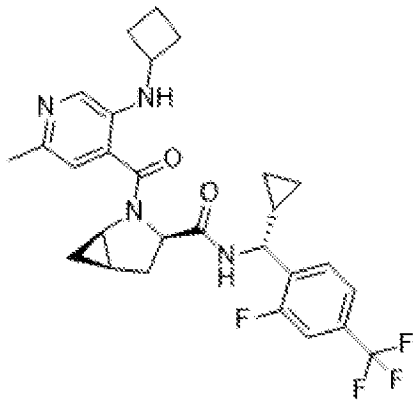
			0,32-0,60 (m, 3 H)	
219	 (1R,3R,5R)-2-(3-фтор-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 559,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,76 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,96-8,01 (m, 1 H), 7,90 (q, J=1,6 Гц, 1 H), 7,80 (td, J=0,8, 1,6 Гц, 1 H), 7,70 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,55-7,66 (m, 2 H), 5,44-5,55 (m, 1 H), 4,90 (dd, J=3,6, 11,4 Гц, 1 H), 4,65 (dd, J=6,3, 7,7 Гц, 1 H), 4,52 (dd, J=6,2, 7,8 Гц, 1 H), 4,41 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 4,23 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,46-2,50 (m, 3 H), 1,63-1,78 (m, 2 H), 1,15 (td, J=2,5, 5,0 Гц, 1 H), 0,68-0,82 (m, 1 H).	Q

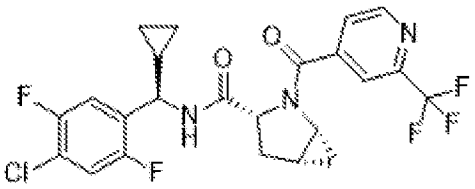
220	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 581,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,47 (br d, J=8,56 Гц, 1 H), 7,46-7,97 (m, 7 H), 4,89 (br t, J=8,37 Гц, 1 H), 4,55 (br dd, J=7,72, 5,77 Гц, 1 H), 4,29-4,37 (m, 1 H), 3,82-4,06 (m, 4 H), 3,45-3,69 (m, 4 H), 2,13-2,33 (m, 1 H), 1,80-1,90 (m, 3 H), 0,58-1,01 (m, 6 H)	A
221	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,4-дифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,70 (m, 1 H), 7,22-7,40 (m, 2 H), 7,02-7,11 (m, 1 H), 4,16-4,52 (m, 3 H), 4,00-4,12 (m, 2 H), 3,87-3,97 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 1 H), 3,37-3,69 (m, 4 H), 2,67-2,92 (m, 2 H), 2,02-2,33 (m, 2 H), 1,86-1,99 (m, 3 H), 1,72-1,85 (m, 2 H), 1,38-1,55 (m, 2 H)	A

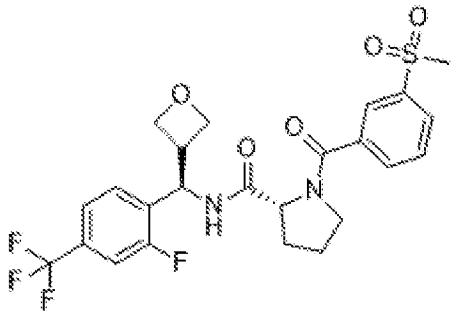
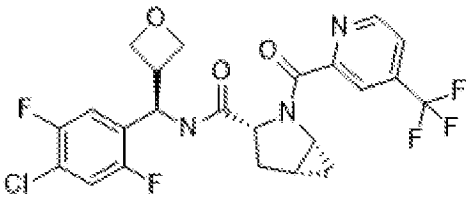
222	 N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 498,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,80 (br d, J=5,06 Гц, 1 H), 8,47-8,68 (m, 1 H), 7,96-8,23 (m, 2 H), 7,37-7,62 (m, 2 H), 4,15-5,04 (m, 2 H), 3,62-3,85 (m, 2 H), 3,39 (br s, 3 H), 2,09-2,29 (m, 1 H), 1,65-1,92 (m, 3 H), 1,03-1,25 (m, 1 H), -0,03-0,63 (m, 4 H)	C
223	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,79 (m, 1 H), 7,50-8,06 (m, 7 H), 4,17-4,64 (m, 2 H), 2,83-3,66 (m, 3 H), 2,14-2,31 (m, 1 H), 1,62-1,95 (m, 3 H), -0,05-1,28 (m, 10 H)	H
224	 N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 498,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,05-8,15 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,94-8,05 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,66-7,77 (m, 1 H), 7,54-7,64 (m, 1 H), 7,40-7,50 (m, 1 H), 7,05-7,19 (m, 2 H), 5,34-5,79 (m, 2 H), 4,65-4,79 (m, 1 H), 4,41-4,57 (m, 1 H), 3,93-	C

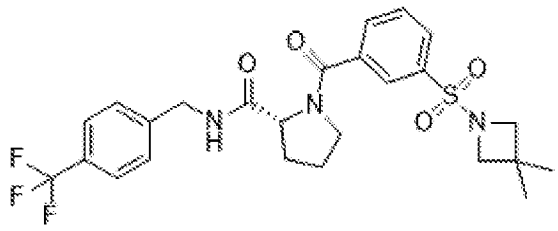
			4,39 (m, 2 H), 3,59-3,87 (m, 1 H), 3,38-3,54 (m, 1 H), 1,94-2,29 (m, 3 H), 1,80-1,92 (m, 1 H), 1,05-1,28 (m, 1 H), 0,48-0,65 (m, 2 H), 0,18-0,48 (m, 2 H)	
225	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 534,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 9,15 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,96 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,81 (dd, J=11,1, 5,6 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=11,4, 3,5 Гц, 1H), 4,73 (t, J=7,9 Гц, 1H), 2,05-1,88 (m, 3H), 1,51-1,35 (m, 2H), 1,29 (td, J=5,1, 2,6 Гц, 1H), 1,02-0,87 (m, 2H), 0,79 (t, J=8,8 Гц, 1H), 0,68 (t, J=9,1 Гц, 1H), 0,58 (s, 2H)	Q
226	 3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)этил)бензамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 507,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,94-8,03 (m, 2 H), 7,73-7,91 (m, 2 H), 7,61-7,67 (m, 2 H), 7,41-7,56 (m, 2 H), 5,05-5,17 (m, 1 H), 4,30-4,62 (m, 3 H),	Q

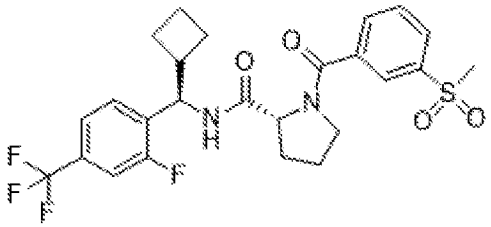
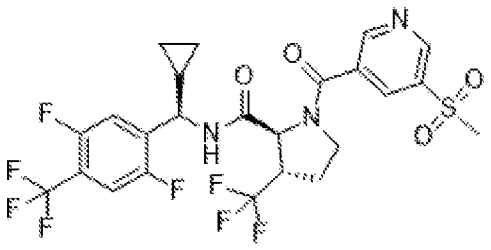
			4,03-4,17 (m, 2 H), 3,84-3,99 (m, 2 H), 3,43-3,61 (m, 1 H), 2,95-3,09 (m, 3 H), 1,43-1,62 (m, 3 H).	
227	 1-(((3S)-1-((3-(1,2-оксазол-3-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 570,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,83-9,04 (m, 1H), 8,31-8,77 (m, 1H), 7,60-7,77 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 2H), 6,56-6,74 (m, 1H), 4,26-4,51 (m, 3H), 4,10-4,24 (m, 2H), 3,86-4,04 (m, 3H), 3,51-3,72 (m, 4H), 2,71-2,92 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,06-2,38 (m, 1H), 1,63-1,99 (m, 5H), 1,35-1,55 (m, 2H)	J
228	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-(метиламино)-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,90 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,60-7,77 (m, 4 H), 7,54 (s, 2 H), 6,76 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 6,63 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 4,55-4,70 (m, 3 H), 3,10 (s, 3 H), 2,82 (d, J=4,8 Гц, 3 H), 2,19-2,30 (m, 2 H), 1,62-1,80 (m, 4 H), 1,15-1,31 (m, 2 H), 0,96 (d, J=6,5 Гц,	S

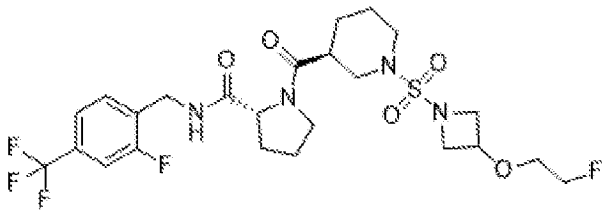
			2 H), 0,59 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 0,39 (s, 3 H).	
229	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 588,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22 (d, J=8,69 Гц, 1 H), 7,52-7,70 (m, 3 H), 4,85 (br t, J=8,50 Гц, 1 H), 4,35-4,51 (m, 1 H), 3,73-4,10 (m, 5 H), 3,30-3,66 (m, 4 H), 2,70-2,86 (m, 2 H), 2,58-2,67 (m, 1 H), 1,66-2,12 (m, 7 H), 1,28-1,58 (m, 2 H), 0,70-0,99 (m, 6 H)	A
230	 (1R,3R,5R)-2-((5-(циклобутиламино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 531,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d2) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,44-7,54 (m, 2 H), 7,36-7,43 (m, 2 H), 6,65 (d, J=6,7 Гц, 1 H), 5,05 (dd, J=2,8, 11,2 Гц, 1 H), 4,49 (dd, J=6,6, 9,3 Гц, 1 H), 3,94 (q, J=7,6 Гц, 1 H), 3,11 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,59-2,66 (m, 1 H), 2,47	S

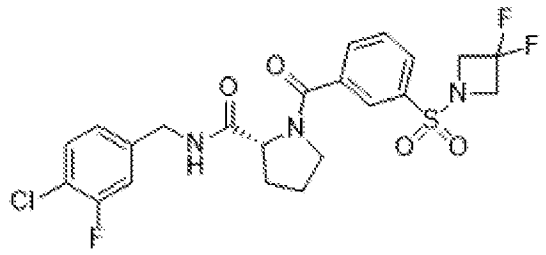
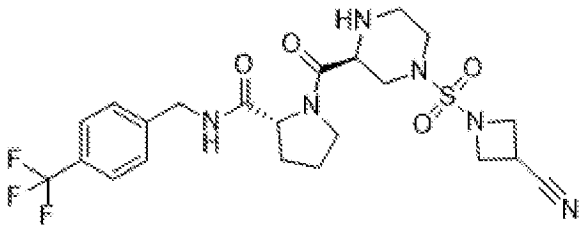
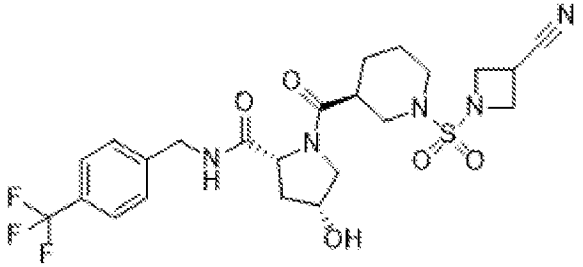
			(ddd, J=3,4, 7,2, 12,9 Гц, 2 H), 2,16 (dd, J=2,7, 13,4 Гц, 1 H), 1,80-2,03 (m, 4 H), 1,74 (dt, J=5,9, 9,1 Гц, 1 H), 1,26-1,35 (m, 1 H), 0,97 (ddd, J=2,7, 5,1, 6,2 Гц, 1 H), 0,67-0,77 (m, 2 H), 0,56-0,64 (m, 1 H), 0,47 (ddt, J=4,7, 9,5, 22,4 Гц, 2 H).	
231	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,1 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 9,18 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,73 (dd, J=9,8, 6,3 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=11,4, 3,5 Гц, 1H), 4,74 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,52 (td, J=6,1, 2,6 Гц, 1H), 2,03-1,90 (m, 3H), 1,51-1,38 (m, 1H), 1,37-1,28 (m, 1H), 1,03-0,93 (m, 2H), 0,85-0,74 (m, 1H), 0,74-0,66 (m, 1H), 0,62-0,51 (m, 2H)	Q

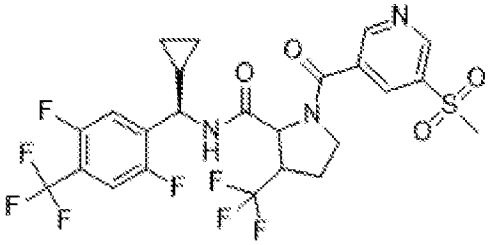
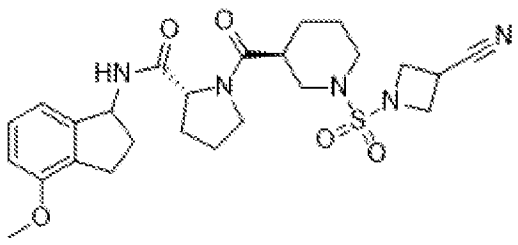
232	 N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,23 (t, 1 H), 8,07-8,14 (m, 1 H), 7,96 (dt, J=1,3, 7,7 Гц, 1 H), 7,72-7,81 (m, 2 H), 7,42-7,63 (m, 4 H), 5,25-5,76 (m, 1 H), 4,88-4,94 (m, 1 H), 4,65-4,72 (m, 2 H), 4,53-4,61 (m, 1 H), 4,43 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,07 (dt, J=6,2, 34,7 Гц, 1 H), 3,68-3,78 (m, 1 H), 3,49-3,67 (m, 3 H), 2,33 (dtd, J=5,8, 9,7, 10,4, 12,4 Гц, 1 H), 1,94-2,06 (m, 1 H), 1,80-1,94 (m, 3 H).	A
233	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,97 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 8,72 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 8,64 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 8,45 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 8,00-8,06 (m, 1 H), 7,95-8,00 (m, 1 H), 7,85-7,91 (m, 1 H), 7,65 (ddd, J=6,3, 9,5, 18,0 Гц, 2 H), 7,46 (dd, J=6,2, 9,7 Гц, 1 H), 7,28 (dd, J=6,4, 9,8 Гц, 1 H), 5,36-5,53	Q

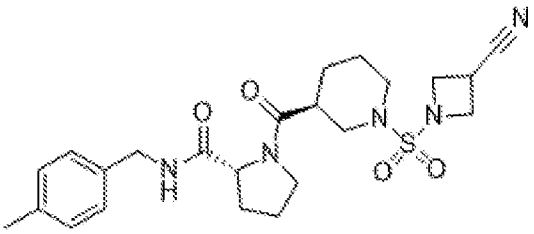
				(m, 2 H), 5,12 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 4,88 (dd, J=3,3, 11,3 Гц, 1 H), 4,65 (dd, J=6,3, 7,7 Гц, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,33-4,44 (m, 2 H), 4,22 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,92 (td, J=3,2, 6,3 Гц, 1 H), 3,84 (td, J=3,2, 6,1 Гц, 3 H), 3,58-3,65 (m, 2 H), 3,37-3,46 (m, 1 H), 3,19-3,29 (m, 1 H), 2,64-2,82 (m, 2 H), 1,82 (dd, J=2,9, 13,4 Гц, 1 H), 1,75-1,79 (m, 1 H), 1,72 (dd, J=3,4, 13,3 Гц, 1 H), 1,51-1,69 (m, 2 H), 1,02-1,11 (m, 1 H), 0,73-0,81 (m, 1 H), 0,64-0,70 (m, 1 H).
234	 1-((3-((3,3-диметил-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 522,2 (M-H)	Q	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,10 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 7,96 (dd, J=1,6, 7,7 Гц, 2 H), 7,73-7,82 (m, 1 H), 7,62 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,55 (t, J=9,2 Гц, 2 H), 4,55-4,64 (m, 2 H), 4,47 (d, J=15,9 Гц, 1 H), 3,68 (dt, J=6,9, 10,2 Гц, 1 H),

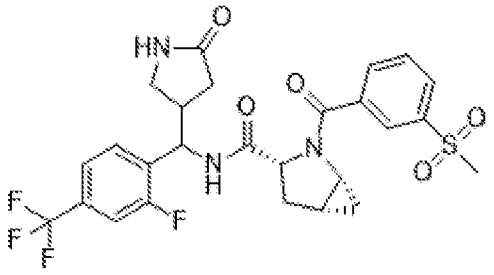
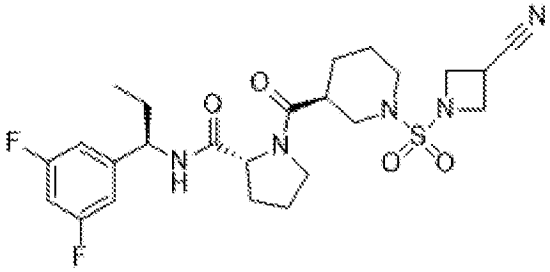
			3,54 (ddd, J=4,5, 7,0, 10,2 Гц, 1 H), 3,47 (s, 4 H), 2,31-2,48 (m, 1 H), 1,99-2,09 (m, 2 H), 1,92 (ddd, J=3,5, 7,0, 14,2 Гц, 1 H), 1,04 (s, 6 H).	
235	 N-((R)-циклобутил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,50 (m, 1 H), 7,70-8,06 (m, 3 H), 7,41-7,67 (m, 4 H), 4,74-5,14 (m, 1 H), 4,33-4,55 (m, 1 H), 3,39-3,61 (m, 2 H), 3,22-3,29 (m, 3 H), 2,50 (d, J=28,16 Гц, 1 H), 2,12-2,30 (m, 1 H), 1,31-2,10 (m, 9 H)	A
236	 (3S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-3-(трифторметил)-L-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 600,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,43 (br d, J=6,23 Гц, 1 H), 7,35 (dd, J=9,41, 5,64 Гц, 1 H), 7,20 (dd, J=9,93, 5,51 Гц, 1 H), 4,93 (d, J=5,06 Гц, 1 H), 4,48 (dd, J=8,76, 6,68 Гц, 1 H), 3,71-3,79 (m, 1 H), 3,64-3,71 (m, 1 H), 3,48-3,61 (m, 1	C

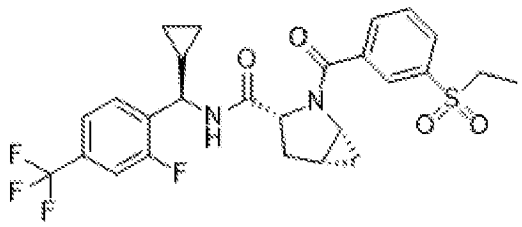
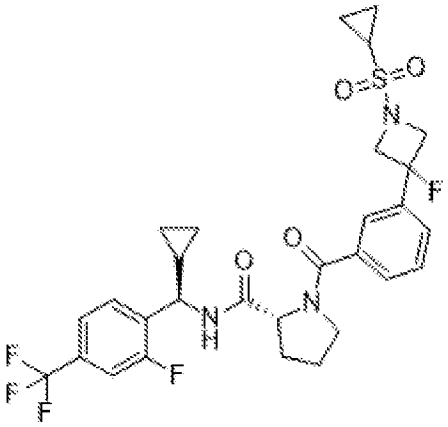
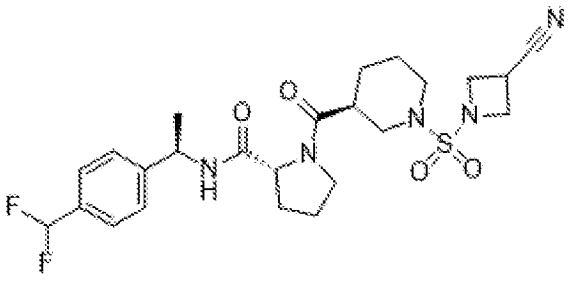
				H), 3,18 (s, 3 H), 2,35-2,45 (m, 1 H), 2,12-2,22 (m, 1 H), 1,19-1,29 (m, 1 H), 0,65-0,72 (m, 1 H), 0,58-0,65 (m, 1 H), 0,41-0,50 (m, 2 H)
237	 1-(((3S)-1-((3-(2-фторэтокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 583,0 (M+H)+	J	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,49 (br t, J=5,96 Гц, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,31 (d, J=9,95 Гц, 1H), 4,58-4,64 (m, 2H), 4,42-4,58 (m, 3H), 4,25-4,36 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,88 (dd, J=5,18, 8,40 Гц, 2H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 3H), 2,94 (dd, J=11,14, 12,70 Гц, 1H), 2,64-2,82 (m, 2H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,74-1,96 (m, 3H), 1,48-1,74 (m, 3H)

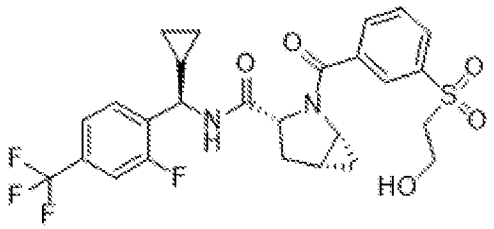
238	 N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-((3,3-дифтор-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,43-8,69 (m, 1 H), 6,98-8,11 (m, 7 H), 4,08-4,54 (m, 7 H), 3,39-3,71 (m, 2 H), 2,17-2,34 (m, 1 H), 1,73-2,01 (m, 3 H)	C
239	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,49-7,65 (m, 3 H), 7,28-7,47 (m, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 4,36-4,60 (m, 4 H), 3,93-4,19 (m, 6 H), 3,69-3,89 (m, 3 H), 3,41-3,66 (m, 4 H), 3,12-3,24 (m, 1 H), 2,84-3,00 (m, 3 H), 2,37-2,65 (m, 1 H), 1,95-2,20 (m, 5 H)	M
240	 (4R)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,50-7,66 (m, 3 H), 7,38 (br s, 2 H), 4,69 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 4,55-4,64 (m, 1 H), 4,52 (br s, 1 H), 4,41 (br d, J=14,53 Гц, 1 H), 3,99-4,17 (m, 4 H), 3,60-3,81 (m, 4 H), 3,42 (br s, 1 H), 2,93 (br t,	M

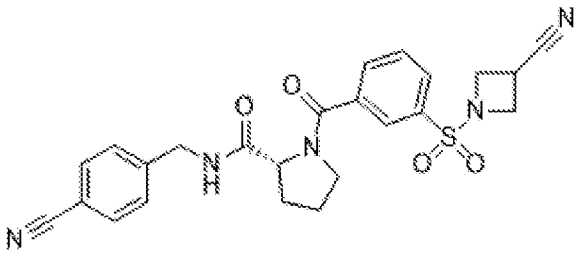
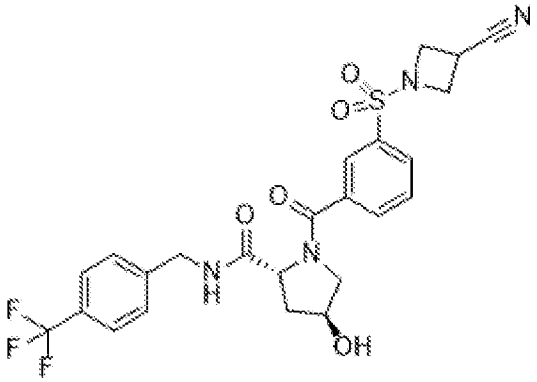
			J=11,16 Гц, 1 H), 2,76 (br t, J=11,42 Гц, 1 H), 2,60 (br s, 1 H), 2,31-2,44 (m, 1 H), 2,19 (br s, 1 H), 1,23-1,98 (m, 5 H)	
241	 N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-3-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 600,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,27 (t, J=2,08 Гц, 1 H), 9,03 (dd, J=17,00, 1,95 Гц, 1 H), 8,26-8,46 (m, 1 H), 7,38-7,59 (m, 1 H), 7,29-7,38 (m, 1 H), 7,09-7,23 (m, 1 H), 4,91-5,05 (m, 1 H), 4,40-4,55 (m, 1 H), 3,47-3,82 (m, 3 H), 3,18 (d, J=5,06 Гц, 3 H), 2,32-2,47 (m, 1 H), 2,06-2,23 (m, 1 H), 1,14-1,31 (m, 1 H), 0,55-0,79 (m, 2 H), 0,37-0,53 (m, 2 H)	C
242	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 516,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,94-8,53 (m, 1 H), 6,68-7,30 (m, 3 H), 5,18-5,37 (m, 1 H), 4,22-4,46 (m, 1 H), 4,03-4,12 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H),	A

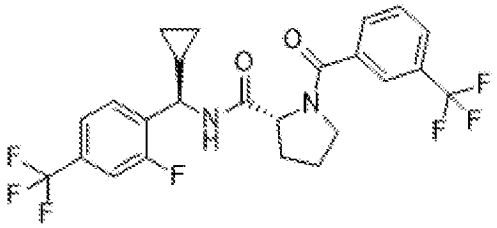
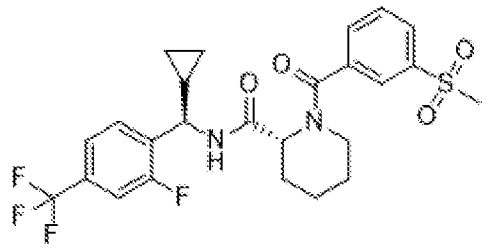
	ил)пирролидин-2-карбоксамид			3,77 (br d, J=3,24 Гц, 4 H), 3,49-3,70 (m, 4 H), 2,59-2,96 (m, 5 H), 1,64-2,41 (m, 8 H), 1,32-1,57 (m, 2 H)
243	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 474,2 (M+H)+	C	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,12 (s, 4 H), 4,57 (dd, J=8,04, 1,82 Гц, 1 H), 4,31-4,44 (m, 2 H), 4,04-4,16 (m, 4 H), 3,75 (br d, J=12,72 Гц, 2 H), 3,50-3,67 (m, 2 H), 3,37-3,50 (m, 1 H), 2,96 (dd, J=12,46, 11,16 Гц, 1 H), 2,65-2,84 (m, 2 H), 2,43 (ddd, J=12,20, 6,49, 3,11 Гц, 1 H), 2,30-2,36 (m, 3 H), 2,12-2,30 (m, 2 H), 1,97-2,10 (m, 2 H), 1,76-1,97 (m, 4 H), 1,46-1,72 (m, 5 H)

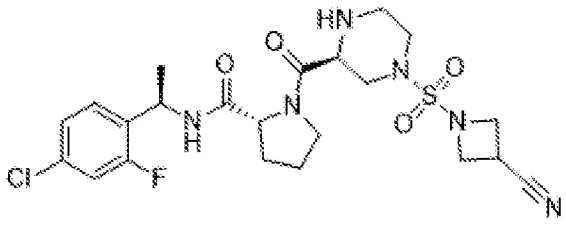
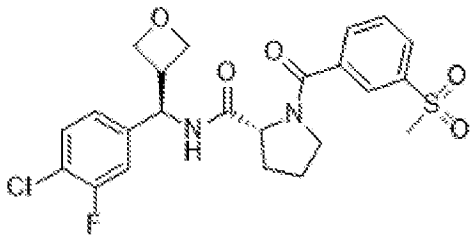
244	 **Диастереомер № 1** - (1R,3R,5R)-N-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(5-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 568,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,55-8,76 (m, 1H), 8,17-8,38 (m, 1H), 8,00-8,16 (m, 2H), 7,64-7,94 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 3H), 6,74-7,00 (m, 1H), 5,45-5,86 (m, 1H), 5,17-5,40 (m, 1H), 3,40-3,57 (m, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,06-3,12 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,31-2,43 (m, 2H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,38-1,45 (m, 1H), 0,89-0,99 (m, 1H)	C
245	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,5-дифторфенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,10 (d, J=8,30 Гц, 1 H), 6,78-7,19 (m, 3 H), 4,61-4,77 (m, 1 H), 4,26-4,52 (m, 1 H), 3,99-4,12 (m, 2 H), 3,91-3,97 (m, 2 H), 3,82 (br d, J=7,40 Гц, 2 H), 3,28-3,63 (m, 4 H), 2,58-2,91 (m, 3 H), 1,43-2,09 (m, 9 H), 0,80-0,94 (m, 3 H)	A

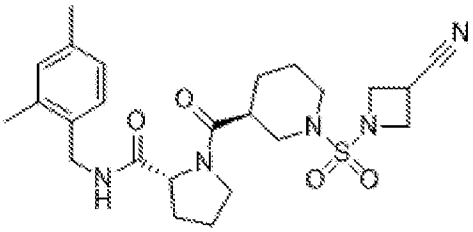
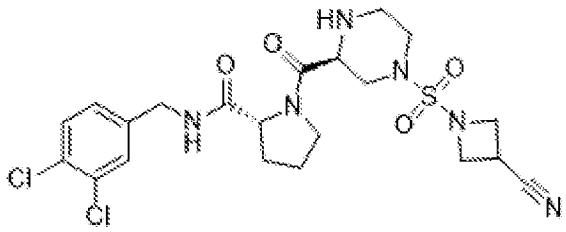
246	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,73 (br d, J=7,40 Гц, 1 H), 7,49-8,14 (m, 7 H), 4,10-5,03 (m, 2 H), 3,55-3,67 (m, 1 H), 3,17-3,35 (m, 3 H), 2,53-2,60 (m, 1 H), 1,48-1,78 (m, 2 H), 1,17-1,30 (m, 1 H), 1,03-1,12 (m, 3 H), -0,22-0,76 (m, 5 H)	C
247	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-3-фтор-3-азетидинил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 612,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,18-7,66 (m, 7 H), 3,92-4,47 (m, 6 H), 3,27-3,57 (m, 2 H), 2,47-2,56 (m, 1 H), 2,06-2,19 (m, 1 H), 1,61-1,82 (m, 3 H), 1,05-1,17 (m, 1 H), 0,79-0,98 (m, 4 H), -0,21-0,55 (m, 4 H).	W
248	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(дифторметил)фенил)этил)-D-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,15-8,71 (m, 1 H), 7,48-7,59 (m, 2 H), 7,33-7,44 (m, 2 H), 6,76-7,16 (m, 1 H), 4,86-5,01 (m, 1 H), 4,30-4,49 (m, 1 H), 4,05-4,14 (m, 2 H), 3,93-4,00 (m, 2 H),	A

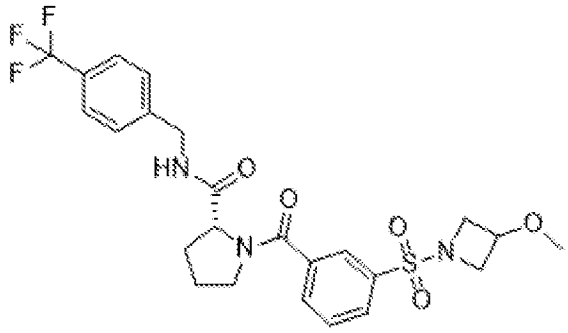
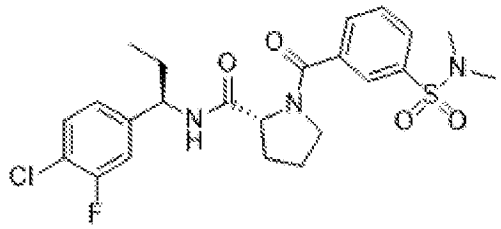
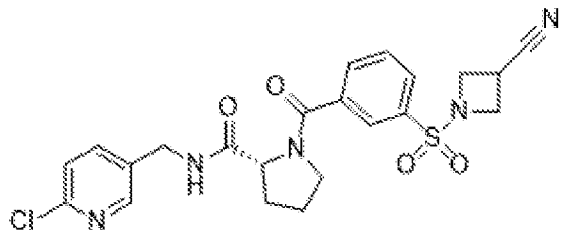
	пролинамид			3,75-3,87 (m, 1 H), 3,52-3,60 (m, 3 H), 3,29-3,42 (m, 1 H), 2,70-2,88 (m, 2 H), 2,60-2,67 (m, 1 H), 2,01-2,32 (m, 1 H), 1,65-1,92 (m, 5 H), 1,39-1,55 (m, 2 H), 1,29-1,39 (m, 3 H)	
249	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 555,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,74 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 8,15 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 7,96-8,06 (m, 2 H), 7,77 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,66 (dd, J=7,3, 15,5 Гц, 3 H), 4,96 (dd, J=3,4, 11,5 Гц, 1 H), 4,87 (t, J=5,4 Гц, 1 H), 4,58 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 4,35 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 3,70 (q, J=6,2 Гц, 2 H), 3,50 (t, J=6,2 Гц, 2 H), 3,20-3,26 (m, 1 H), 1,63-1,75 (m, 2 H), 1,14-1,22 (m, 2 H), 0,67-0,77 (m, 2 H), 0,56 (d, 1 H), 0,47 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 0,35 (d, J=4,6 Гц, 2 H).	Q

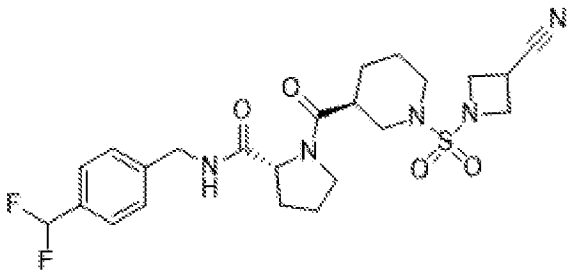
250	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-цианобензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 478,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,96-8,02 (m, 1 H), 7,90-7,96 (m, 1 H), 7,78-7,82 (m, 1 H), 7,66-7,72 (m, 1 H), 7,57-7,64 (m, 2 H), 7,36-7,44 (m, 2 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 4,71-4,79 (m, 1 H), 4,48-4,58 (m, 2 H), 4,11-4,19 (m, 2 H), 3,96-4,05 (m, 2 H), 3,55-3,65 (m, 1 H), 3,43-3,51 (m, 1 H), 3,32-3,42 (m, 1 H), 2,43-2,54 (m, 1 H), 2,05-2,20 (m, 2 H), 1,83-1,95 (m, 1 H)	A
251	 (4S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 537,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,75-9,01 (m, 4 H), 7,10-7,66 (m, 4 H), 4,80 (dd, J=7,6, 9,8 Гц, 1 H), 4,59-4,69 (m, 1 H), 3,74-4,54 (m, 7 H), 3,46-3,58 (m, 1 H), 3,41-3,46 (m, 1 H), 2,32-2,44 (m, 1 H), 2,08-2,19 (m, 1 H).	C

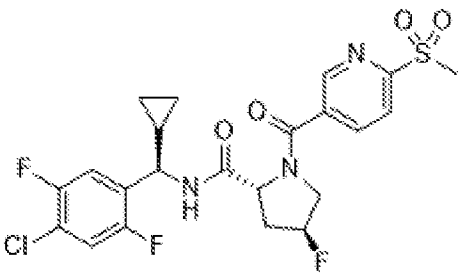
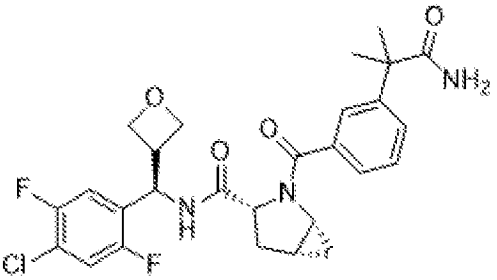
252	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(трифторметил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 503,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,62 (dd, J=7,6, 65,3 Гц, 1 H), 7,76-7,90 (m, 1 H), 7,55-7,76 (m, 2 H), 4,49-4,62 (m, 1 H), 4,14-4,37 (m, 1 H), 3,39-3,63 (m, 2 H), 2,14-2,27 (m, 1 H), 1,65-1,88 (m, 2 H), 0,91-1,27 (m, 2 H), 0,54 (dd, J=8,5, 35,9 Гц, 1 H), 0,33-0,41 (m, 1 H), -0,08-0,11 (m, 1 H).	A
253	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,96-8,11 (m, 2 H), 7,56-7,80 (m, 2 H), 7,41-7,52 (m, 2 H), 7,37 (d, J=10,47 Гц, 1 H), 7,03-7,19 (m, 1 H), 5,14-5,34 (m, 1 H), 4,47-4,64 (m, 1 H), 3,51-3,73 (m, 1 H), 3,14-3,28 (m, 1 H), 2,98-3,13 (m, 3 H), 2,21-2,32 (m, 1 H), 1,63-1,92 (m, 4 H), 1,47-1,58 (m, 1 H), 1,20-1,36 (m, 1 H), 0,64-0,73 (m, 1 H), 0,54-0,64 (m, 1 H), 0,34-0,52 (m, 2 H)	C

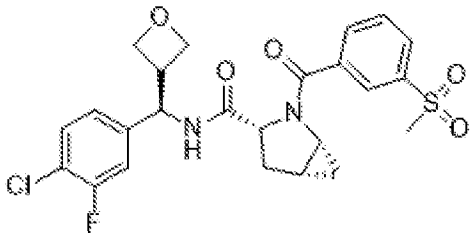
254	 N-((1R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,34 (br d, J=7,26 Гц, 1 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 7,04-7,15 (m, 2 H), 5,13 (quin, J=7,10 Гц, 1 H), 4,45-4,55 (m, 1 H), 4,08-4,18 (m, 5 H), 3,76-3,94 (m, 1 H), 3,65-3,74 (m, 2 H), 3,41-3,63 (m, 4 H), 3,15 (br d, J=13,48 Гц, 1 H), 2,75-2,98 (m, 3 H), 2,27-2,42 (m, 1 H), 2,06-2,20 (m, 1 H), 1,95-2,04 (m, 1 H), 1,72-1,95 (m, 2 H), 1,43 (d, J=7,05 Гц, 3 H)	M
255	 N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 495,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,23 (t, J=1,6 Гц, 1 H), 8,05-8,12 (m, 2 H), 7,96 (dt, J=1,3, 7,7 Гц, 1 H), 7,73-7,79 (m, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,25 (dd, J=2,0, 10,2 Гц, 1 H), 7,17 (dt, J=1,3, 8,2 Гц, 1 H), 5,41 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 4,63-4,70 (m, 2 H), 4,53-4,58 (m, 1 H),	A

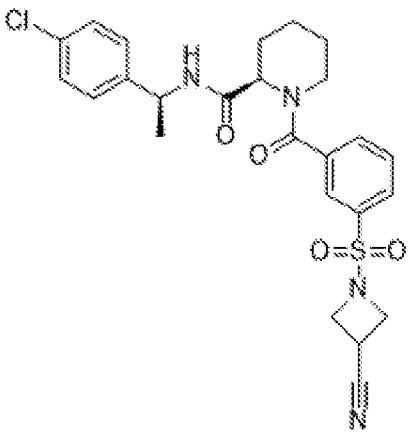
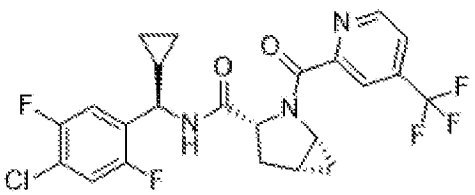
			4,46 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 3,62-3,70 (m, 1 H), 3,47-3,58 (m, 2 H), 3,19 (s, 4 H), 2,27-2,38 (m, 1 H), 1,96-2,05 (m, 1 H), 1,79-1,95 (m, 3 H).	
256	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,4-диметилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 488,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,04-8,44 (m, 1 H), 7,03-7,09 (m, 1 H), 6,90-6,98 (m, 2 H), 4,27-4,52 (m, 1 H), 4,10-4,26 (m, 2 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,34-3,69 (m, 4 H), 2,70-2,87 (m, 2 H), 2,19-2,25 (m, 6 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 1,69-1,99 (m, 6 H), 1,33-1,57 (m, 2 H)	A
257	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(3,4-дихлорбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,32-7,46 (m, 3H), 7,06-7,19 (m, 1H), 4,55-4,67 (m, 1H), 4,30-4,47 (m, 2H), 4,01-4,24 (m, 5H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,66-3,78 (m, 2H), 3,39-3,66 (m, 3H), 3,10-3,22 (m, 1H),	E

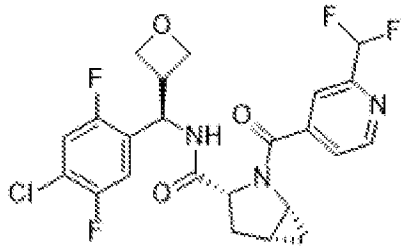
			2,75-3,02 (m, 3H), 2,39-2,55 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,86-2,01 (m, 2H)	
258	 1-((3-((3-метокси-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,47-8,72 (m, 1 H), 7,60-8,04 (m, 6 H), 7,14-7,55 (m, 2 H), 3,85-4,55 (m, 6 H), 3,59 (br s, 1 H), 3,39-3,51 (m, 3 H), 2,98-3,09 (m, 3 H), 2,19-2,34 (m, 1 H), 1,77-2,02 (m, 3 H)	C
259	 N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пропил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,13-8,48 (m, 1 H), 6,88-7,98 (m, 7 H), 4,33-4,77 (m, 2 H), 3,40-3,67 (m, 2 H), 2,56-2,75 (m, 6 H), 2,15-2,34 (m, 1 H), 1,32-1,95 (m, 5 H), 0,43-0,94 (m, 3 H)	A
260	 N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-((3-((3-циано-1-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд:	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,29-8,34 (m, 1 H), 7,98-8,05 (m, 1 H), 7,93-7,96 (m, 1 H), 7,81-7,87 (m, 1	A

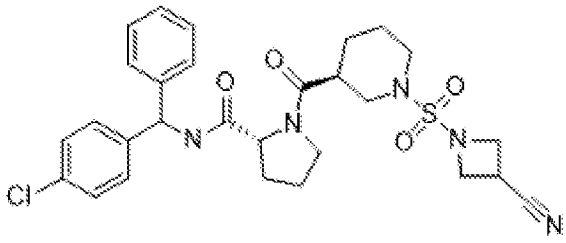
	азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид	488,2 (M+H)+	H), 7,68-7,75 (m, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 7,33-7,41 (m, 1 H), 7,29 (d, J=8,17 Гц, 1 H), 4,71-4,80 (m, 1 H), 4,40-4,57 (m, 2 H), 4,14-4,23 (m, 2 H), 4,04 (t, J=7,33 Гц, 2 H), 3,60-3,68 (m, 1 H), 3,45-3,52 (m, 1 H), 3,34-3,43 (m, 1 H), 2,42-2,55 (m, 1 H), 2,10-2,19 (m, 2 H), 1,88-1,95 (m, 1 H)		
261	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(дифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,45 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 7,36 (br s, 1 H), 7,32 (br d, J=7,78 Гц, 2 H), 6,62 (t, J=56,44 Гц, 1 H), 4,59 (br d, J=6,88 Гц, 1 H), 4,49 (br dd, J=15,25, 6,16 Гц, 1 H), 4,40 (br dd, J=15,18, 5,32 Гц, 1 H), 4,02-4,16 (m, 4 H), 3,75 (br d, J=12,46 Гц, 2 H), 3,51-3,63 (m, 2 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 2,85-3,03 (m, 1 H), 2,64-2,80 (m, 2 H), 2,37-2,49 (m, 1 H),	C	

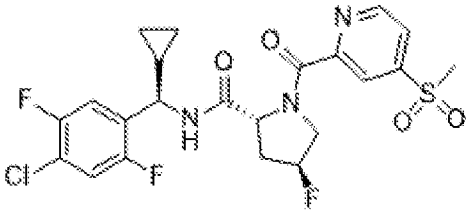
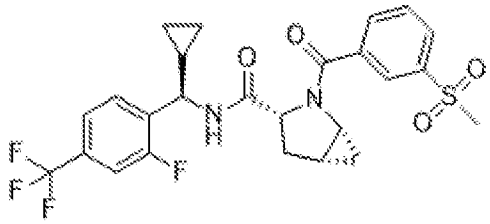
			2,11-2,23 (m, 1 H), 1,99-2,08 (m, 1 H), 1,86-1,95 (m, 2 H), 1,79 (br d, J=13,49 Гц, 1 H), 1,57-1,68 (m, 1 H), 1,42-1,56 (m, 1 H).	
262	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,60-9,03 (m, 2 H), 8,15-8,28 (m, 1 H), 7,99-8,10 (m, 1 H), 7,33-7,67 (m, 2 H), 5,28-5,39 (m, 1 H), 4,49-4,78 (m, 1 H), 3,98-4,18 (m, 2 H), 3,65 (br dd, J=14,01, 2,72 Гц, 1 H), 3,35-3,46 (m, 3 H), 2,52-2,69 (m, 1 H), 1,81-2,03 (m, 1 H), 0,89-1,34 (m, 1 H), -0,16-0,68 (m, 4 H)	C
263	 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-амино-2-метил-1-оксо-2-пропанил)бензоил)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,87 (t, 1 H), 7,65 (dt, J=1,2, 7,6 Гц, 1 H), 7,57 (ddd, J=1,2, 2,0, 7,9 Гц, 1 H), 7,48 (t, 1 H), 7,39 (dd, J=6,1, 9,5 Гц, 1 H), 7,28 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,56 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,97 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1	V

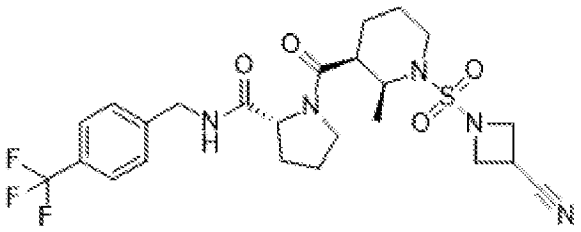
			H), 4,83 (dd, J=6,5, 7,6 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=6,4, 7,8 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,38 (t, J=0,9, 12,4 Гц, 1 H), 3,46-3,55 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 2,59-2,68 (m, 1 H), 1,91 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,77 (dq, J=5,9, 9,0 Гц, 1 H), 1,60 (d, J=4,2 Гц, 6 H), 1,23 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,89 (dt, J=5,8, 8,1 Гц, 1 H).
264	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 507,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,39 (t, J=1,6 Гц, 1 H), 8,09-8,15 (m, 2 H), 7,79 (t, 1 H), 7,48 (t, J=7,6, 8,2 Гц, 1 H), 7,23 (dd, J=2,0, 10,2 Гц, 1 H), 7,13-7,17 (m, 1 H), 5,30-5,36 (m, 1 H), 5,00 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,83 (dd, J=6,5, 7,7 Гц, 1 H), 4,66 (dd, J=6,4, 7,9 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,42 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 3,47 (dddd, J=1,7, 6,0, 7,8, 10,1 Гц, 1 H), 3,19 (s, 3	A

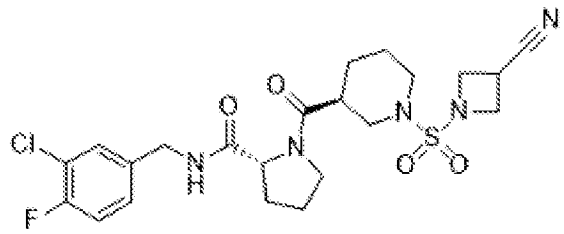
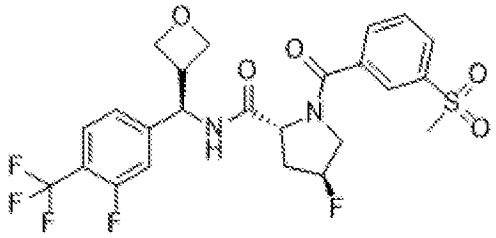
			H), 2,61-2,73 (m, 1 H), 1,91 (dd, 1 H), 1,77-1,86 (m, 1 H), 1,29 (td, J=2,7, 5,3 Гц, 1 H), 0,91 (dtd, J=1,0, 5,7, 9,0 Гц, 1 H).	
265	 (2R)-N-((1S)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 513,2 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 7,84-8,02 (m, 4 H), 7,69-7,84 (m, 2 H), 7,33 (d, J=4,6 Гц, 7 H), 5,23 (s, 1 H), 5,06 (d, J=7,3 Гц, 2 H), 4,10 (td, J=2,8, 8,9 Гц, 4 H), 3,78-3,98 (m, 4 H), 3,49 (s, 4 H), 2,12-2,34 (m, 2 H), 1,82-2,00 (m, 1 H), 1,61-1,82 (m, 4 H), 1,40-1,61 (m, 9 H).	Q
266	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,1 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 9,14 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,96 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,78 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,66 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 8,14 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,81 (dd, J=9,5, 6,2 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=9,4, 6,3	Q

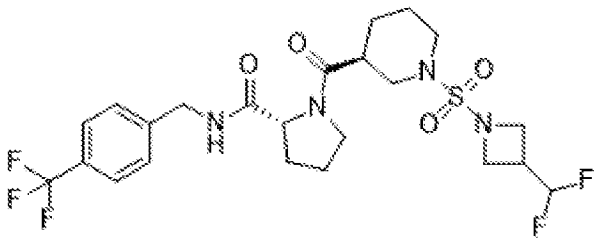
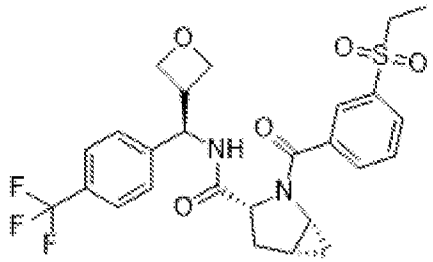
			Гц, 1H), 7,69 (dd, J=9,9, 6,3 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=9,9, 6,3 Гц, 1H), 5,62 (dd, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 5,10 (dd, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 4,69 (t, J=7,9 Гц, 2H), 4,29 (t, J=8,5 Гц, 2H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,00 (td, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 2,01 (dd, J=13,4, 2,9 Гц, 2H), 1,91 (dd, J=13,3, 3,2 Гц, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,43-1,32 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 2H), 0,86-0,79 (m, 1H), 0,72 (d, J=9,0 Гц, 1H), 0,64 (t, J=8,6 Гц, 1H), 0,53 (s, 1H), 0,49 (d, J=8,1 Гц, 2H)	
267	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 598,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,81 (d, J=0,7, 5,0 Гц, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,87 (ddt, J=0,9, 1,7, 5,1 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J=6,1, 9,5 Гц, 1 H), 7,27 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 6,82 (t, J=55,1 Гц, 1 H), 5,57 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,96 (dd,	A

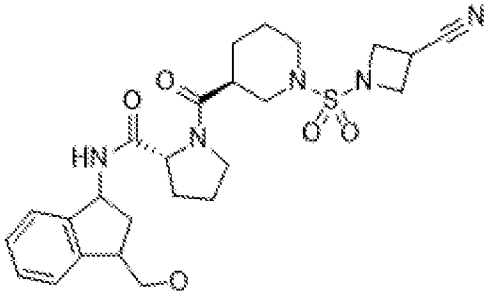
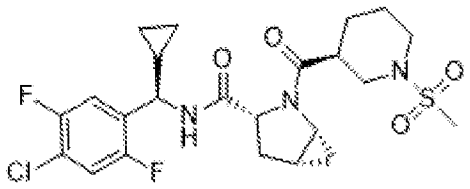
			J=4,1, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,7 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=6,5, 7,8 Гц, 1 H), 4,61 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 3,46-3,56 (m, 1 H), 3,29 (ddd, J=2,6, 5,9, 6,6 Гц, 1 H), 2,68 (td, J=6,3, 12,4 Гц, 1 H), 1,90 (dd, J=4,1, 13,5 Гц, 1 H), 1,77-1,84 (m, 1 H), 1,26 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,88 (ddd, J=5,0, 6,1, 8,3 Гц, 1 H).
268	 (2R)-N-((4-хлорфенил)(фенил)метил)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 570,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,65-9,10 (m, 1 H), 7,17-7,46 (m, 9 H), 6,02-6,14 (m, 1 H), 4,38-4,55 (m, 1 H), 3,87-4,11 (m, 4 H), 3,72-3,83 (m, 1 H), 3,33-3,65 (m, 4 H), 2,59-2,88 (m, 3 H), 2,03-2,30 (m, 1 H), 1,68-1,95 (m, 5 H), 1,32-1,55 (m, 2 H)	A

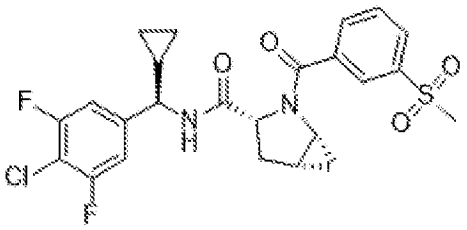
269	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,85-9,03 (m, 1 H), 8,67-8,81 (m, 1 H), 8,16-8,28 (m, 1 H), 8,02-8,11 (m, 1 H), 7,36-7,66 (m, 2 H), 4,55-5,42 (m, 2 H), 3,90-4,21 (m, 2 H), 3,61-3,76 (m, 1 H), 3,38-3,39 (m, 3 H), 2,56-2,67 (m, 1 H), 1,82-2,05 (m, 1 H), 1,00-1,25 (m, 1 H), 0,31-0,62 (m, 3 H), -0,17-0,11 (m, 1 H)	C
270	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,09 (d, J=7,88 Гц, 1 H), 8,01 (d, J=7,67 Гц, 1 H), 7,71 (t, J=7,77 Гц, 1 H), 7,62 (br d, J=7,46 Гц, 1 H), 7,28-7,48 (m, 3 H), 5,11 (br d, J=9,12 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=7,98 Гц, 1 H), 3,22-3,29 (m, 1 H), 3,11 (s, 3 H), 2,61 (br d, J=13,27 Гц, 1 H), 2,29 (td, J=11,82, 6,22 Гц, 1 H), 1,66-1,78 (m, 1 H), 1,10-1,33 (m, 3 H), 0,83-	C

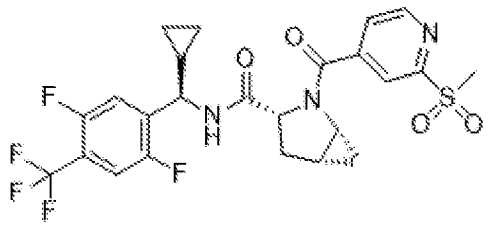
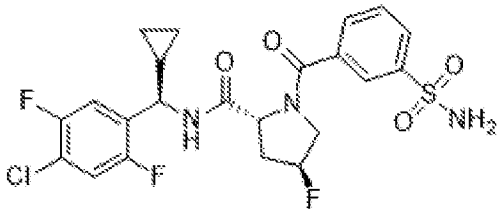
				0,89 (m, 1 H), 0,46-0,61 (m, 2 H), 0,33-0,43 (m, 2 H)
271	 1-(((2S,3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-метил-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	M	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,56 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,43 (br t, J=5,58 Гц, 1 H), 7,35 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 4,40-4,56 (m, 3 H), 4,24 (quin, J=6,10 Гц, 1 H), 3,98-4,16 (m, 4 H), 3,60-3,75 (m, 3 H), 3,34-3,43 (m, 1 H), 2,99-3,08 (m, 1 H), 2,88-2,96 (m, 1 H), 2,41 (ddd, J=9,02, 6,42, 3,24 Гц, 1 H), 2,12-2,28 (m, 1 H), 1,88-2,09 (m, 3 H), 1,75 (br d, J=13,49 Гц, 1 H), 1,49-1,68 (m, 2 H), 1,19-1,29 (m, 3 H)

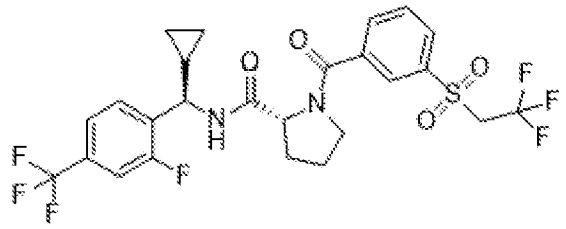
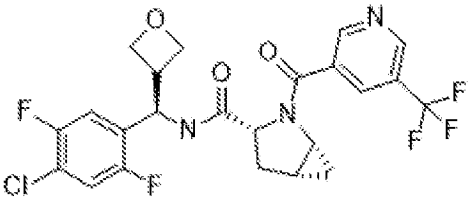
272	 N-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 7,18-7,51 (m, 3 H), 5,85-5,85 (m, 1 H), 4,17-4,49 (m, 3 H), 4,00-4,14 (m, 2 H), 3,87-4,00 (m, 2 H), 3,73-3,86 (m, 1 H), 3,50-3,73 (m, 3 H), 3,33-3,49 (m, 1 H), 2,61-2,91 (m, 3 H), 2,04-2,33 (m, 1 H), 1,65-1,98 (m, 5 H), 1,34-1,59 (m, 2 H)	A
273	 (4S)-4-фтор-N-((R)-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 547,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,25 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 8,11-8,16 (m, 1 H), 7,98 (dt, J=1,3, 7,7 Гц, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,70 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,35 (d, J=10,6 Гц, 2 H), 5,47-5,52 (m, 1 H), 5,33-5,41 (m, 1 H), 5,18-5,28 (m, 1 H), 4,77 (dd, J=7,5, 10,2 Гц, 1 H), 4,65-4,71 (m, 2 H), 4,49 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 3,91-4,07 (m, 1 H), 3,72 (ddd, J=2,2, 12,7, 19,9 Гц, 1 H), 3,54 (dddd, J=1,7,	A

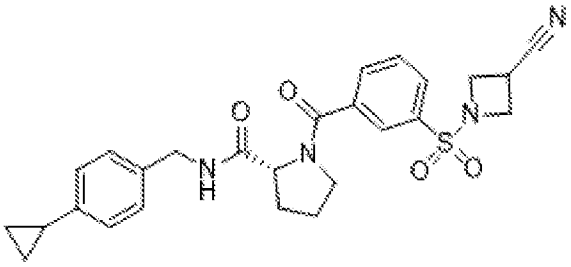
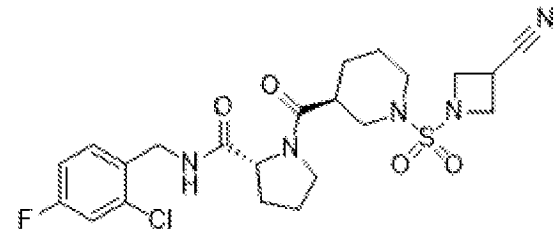
				6,0, 7,7, 10,1 Гц, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,19 (s, 4 H), 2,53-2,67 (m, 1 H), 2,04-2,23 (m, 1 H).	
274	 1-(((3S)-1-((3-(дифторметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 553,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22-8,80 (m, 1 H), 7,57-7,82 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 6,06-6,46 (m, 1 H), 4,26-4,56 (m, 3 H), 3,37-3,99 (m, 8 H), 3,03-3,24 (m, 1 H), 2,59-2,93 (m, 3 H), 1,67-2,40 (m, 6 H), 1,32-1,58 (m, 2 H)	M
275	 (1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 537,2 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,76 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,35 (t, J=1,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=7,9, 1,9, 1,2 Гц, 1H), 7,79 (t, J=8,1, 7,6 Гц, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,47-5,37 (m, 1H), 5,01 (dd, J=11,4, 4,2 Гц, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H),	C

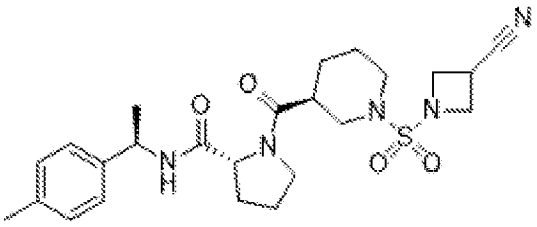
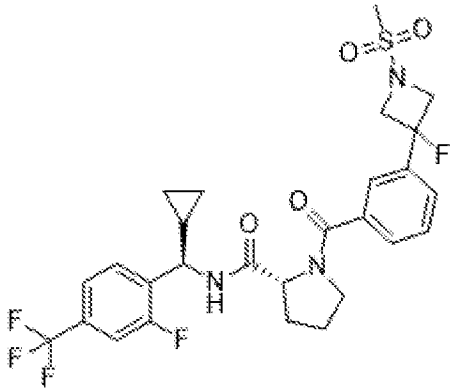
			4,72-4,57 (m, 2H), 4,44 (t, J=6,3 Гц, 1H), 3,59-3,41 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 3H), 2,68 (td, J=12,7, 6,6 Гц, 2H), 1,92 (dd, J=13,5, 4,2 Гц, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H), 0,97-0,83 (m, 2H)	
276	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(3-(гидроксиметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,93-8,51 (m, 1 H), 6,98-7,46 (m, 4 H), 5,14-5,35 (m, 1 H), 4,67-4,88 (m, 1 H), 4,20-4,51 (m, 1 H), 3,85-4,13 (m, 4 H), 3,69-3,84 (m, 2 H), 3,41-3,70 (m, 5 H), 3,10-3,21 (m, 1 H), 2,60-2,97 (m, 4 H), 1,33-2,30 (m, 9 H)	A
277	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(((3S)-1-(метилсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,69 (br d, J=6,62 Гц, 1 H), 7,05-7,18 (m, 2 H), 4,85 (br d, J=10,12 Гц, 1 H), 4,42-4,51 (m, 1 H), 3,97 (br d, J=11,42 Гц, 1 H), 3,89 (br d, J=11,29 Гц, 1 H), 3,41-3,55 (m, 1 H), 2,99-3,17 (m, 1 H), 2,88-2,98	M

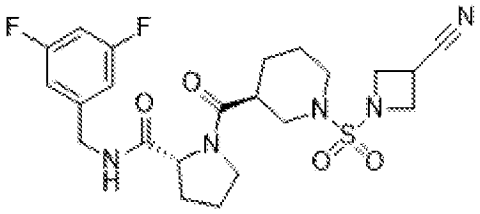
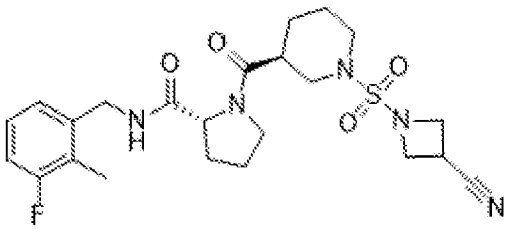
			(m, 1 H), 2,77-2,87 (m, 3 H), 2,69 (br t, J=11,35 Гц, 1 H), 2,48-2,63 (m, 1 H), 2,12-2,30 (m, 2 H), 1,93 (br d, J=13,49 Гц, 1 H), 1,77-1,86 (m, 1 H), 1,70-1,77 (m, 1 H), 1,60-1,69 (m, 1 H), 1,14 (br dd, J=7,66, 3,89 Гц, 1 H), 0,89-0,97 (m, 1 H), 0,83 (br d, J=7,79 Гц, 1 H), 0,48-0,68 (m, 2 H), 0,34 (br d, J=3,24 Гц, 1 H), 0,26-0,43 (m, 1 H)	
278	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 509,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,37-8,70 (m, 1 H) 7,90-8,21 (m, 3 H) 7,68-7,81 (m, 1 H) 7,14-7,33 (m, 2 H) 4,65-4,99 (m, 1 H) 3,79-4,27 (m, 1 H) 3,24-3,28 (m, 4 H) 2,54-2,62 (m, 1 H) 1,55-1,82 (m, 2 H) 0,69-1,17 (m, 3 H) 0,09-0,56 (m, 4 H)	C

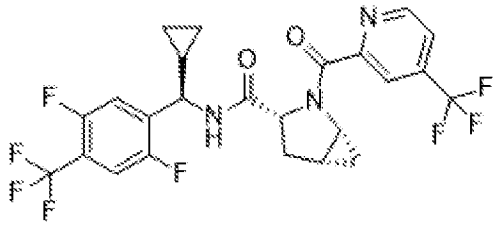
279	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,94 (d, J=4,80 Гц, 1 H), 8,75 (d, J=7,40 Гц, 1 H), 7,83-8,27 (m, 2 H), 7,69-7,81 (m, 1 H), 7,59 (dd, J=11,03, 5,45 Гц, 1 H), 4,11-5,04 (m, 2 H), 3,19-3,37 (m, 4 H), 2,54-2,76 (m, 1 H), 1,53-1,83 (m, 2 H), -0,22-1,30 (m, 7 H)	C
280	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-(3-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 8,06 (d, J=7,98 Гц, 1 H), 7,76 (d, J=7,77 Гц, 1 H), 7,50-7,66 (m, 2 H), 7,03-7,20 (m, 2 H), 5,42-6,13 (m, 2 H), 5,12-5,31 (m, 1 H), 4,92 (t, J=8,40 Гц, 1 H), 4,42-4,53 (m, 1 H), 3,68-3,94 (m, 2 H), 2,41-2,62 (m, 2 H), 0,88-1,27 (m, 1 H), -0,11-0,63 (m, 4 H)	C

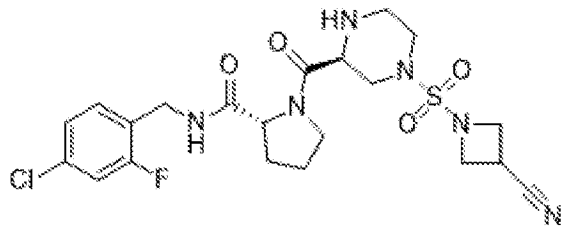
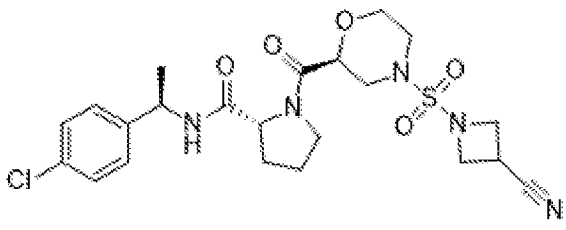
281	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-((2,2,2-трифторэтил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 581,1 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,43-8,79 (m, 1 H), 7,50-8,21 (m, 7 H), 4,87-5,24 (m, 2 H), 4,12-4,70 (m, 2 H), 3,33-3,70 (m, 2 H), 2,14-2,31 (m, 1 H), 1,57-2,01 (m, 3 H), 0,76-1,37 (m, 1 H), -0,16-0,76 (m, 4 H)	C
282	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,12-9,18 (m, 1 H), 8,53 (dd, J=8,0, 113,7 Гц, 1 H), 8,24-8,37 (m, 1 H), 7,65 (ddd, J=6,2, 9,4, 18,7 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J=6,3, 9,7 Гц, 1 H), 5,41 (t, J=8,9 Гц, 1 H), 4,90 (dd, J=3,8, 11,4 Гц, 1 H), 4,63 (dd, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,37 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 4,20 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,37 (td, J=2,7, 6,3 Гц, 1 H), 2,54-2,64 (m, 1 H), 1,66-1,78 (m, 1 H), 1,11-1,20 (m, 1 H), 0,80 (dt, J=5,6, 9,9 Гц, 1 H).	Q

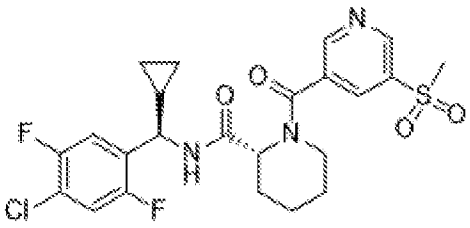
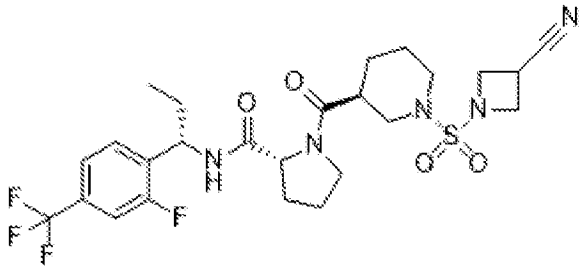
283	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-циклопропилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 493,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,98-8,06 (m, 1 H), 7,91-7,97 (m, 1 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 7,66-7,72 (m, 1 H), 7,15-7,22 (m, 2 H), 7,05 (s, 2 H), 6,96 (br t, J=5,05 Гц, 1 H), 4,66-4,76 (m, 1 H), 4,39-4,52 (m, 2 H), 4,10-4,20 (m, 2 H), 4,01-4,08 (m, 2 H), 3,60-3,68 (m, 1 H), 3,44-3,52 (m, 1 H), 3,35-3,38 (m, 1 H), 2,35-2,49 (m, 1 H), 2,12-2,23 (m, 2 H), 1,85-1,97 (m, 2 H), 0,94-1,03 (m, 2 H), 0,66-0,75 (m, 2 H)	A
284	 N-(2-хлор-4-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,18-8,70 (m, 1 H), 7,16-7,45 (m, 3 H), 4,18-4,54 (m, 3 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 3,89-3,98 (m, 2 H), 3,75-3,85 (m, 2 H), 3,41-3,59 (m, 3 H), 2,70-2,91 (m, 2 H), 2,58-2,68 (m, 1 H), 2,04-2,33 (m, 1 H), 1,62-2,00 (m, 5 H),	A

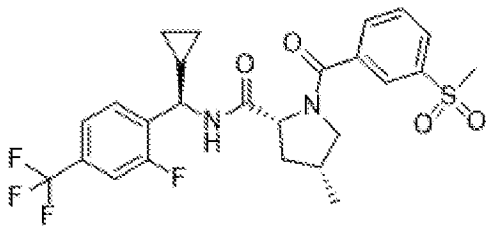
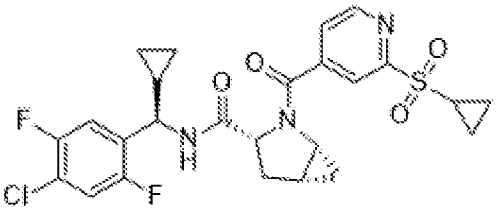
			1,31-1,55 (m, 2 H)	
285	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-метилфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 488,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,15-7,25 (m, 4 H), 7,04-7,14 (m, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,53 (dd, J=7,98, 2,79 Гц, 1 H), 4,08-4,20 (m, 4 H), 3,74-3,85 (m, 2 H), 3,59-3,71 (m, 2 H), 3,42-3,50 (m, 1 H), 2,97-3,08 (m, 1 H), 2,71-2,86 (m, 2 H), 2,34-2,41 (m, 3 H), 2,17-2,33 (m, 2 H), 1,82-2,12 (m, 4 H), 1,59-1,77 (m, 2 H), 1,39-1,51 (m, 3 H)	A
286	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 586,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,18-7,63 (m, 7 H), 4,12-4,47 (m, 6 H), 3,28-3,56 (m, 2 H), 2,87-2,91 (m, 3 H), 2,06-2,20 (m, 1 H), 1,60-1,82 (m, 3 H), 0,79-1,17 (m, 1 H), -	W

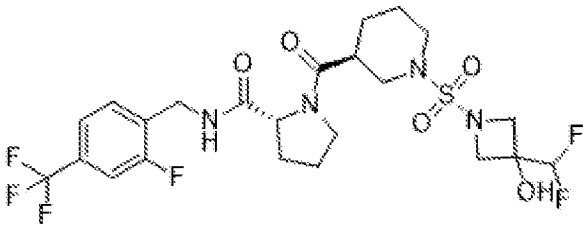
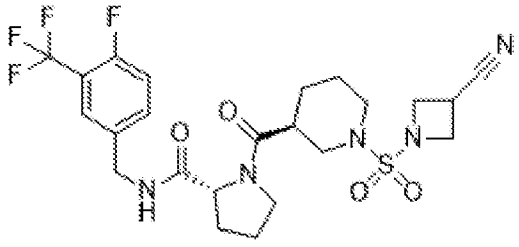
	фтор-1-(метилсульфонил)-3-азетидинил)бензоил)-D-пролинамид			0,22-0,57 (m, 4 H).
287	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,5-дифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,31-8,72 (m, 1 H), 7,02-7,19 (m, 1 H), 6,90-6,99 (m, 2 H), 4,22-4,54 (m, 3 H), 3,98-4,12 (m, 2 H), 3,86-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,42-3,72 (m, 4 H), 2,81 (q, J=11,16 Гц, 2 H), 2,61-2,75 (m, 1 H), 2,06-2,34 (m, 1 H), 1,67-2,01 (m, 5 H), 1,36-1,58 (m, 2 H)	A
288	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-2-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,15-8,56 (m, 1 H), 7,13-7,24 (m, 1 H), 6,99-7,10 (m, 2 H), 4,17-4,50 (m, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,33-3,68 (m, 4 H), 2,70-2,87 (m, 2 H),	A

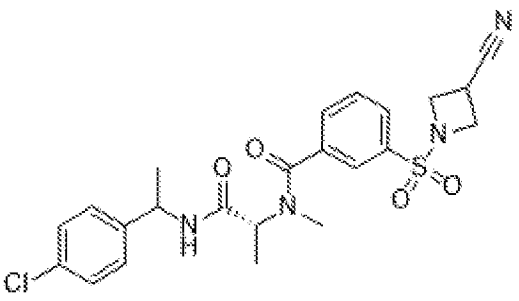
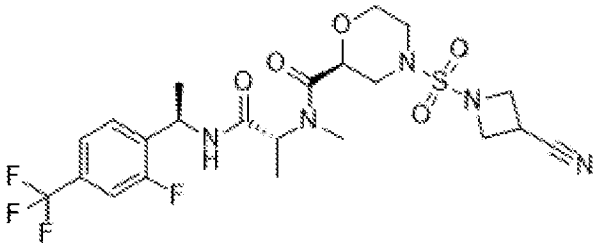
			2,59-2,69 (m, 1 H), 2,04-2,34 (m, 4 H), 1,66-2,00 (m, 5 H), 1,34-1,56 (m, 2 H)	
289	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 534,1 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,88 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,75 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,80 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51-7,36 (m, 3H), 7,30 (dd, J=10,7, 5,6 Гц, 1H), 5,64 (dd, J=11,7, 3,1 Гц, 1H), 5,01 (dd, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 4,48 (d, J=9,1 Гц, 1H), 4,09 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 2,91-2,73 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,31-1,16 (m, 2H), 1,16-1,00 (m, 2H), 0,93-0,79 (m, 2H), 0,79-0,61 (m, 2H), 0,61-0,51 (m, 1H), 0,51-0,40 (m, 3H), 0,19-0,06	Q

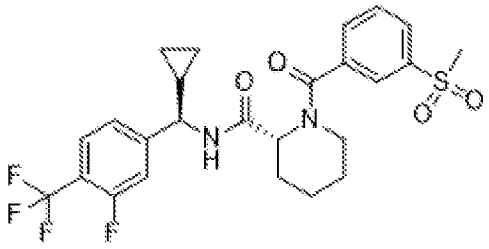
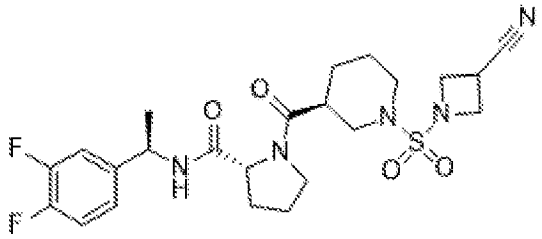
			(m, 1H), 0,04 - -0,07 (m, 1H)	
290	 N-(4-хлор-2-фторбензил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,2 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,22-7,30 (m, 2 H), 7,05-7,16 (m, 2 H), 4,33-4,57 (m, 3 H), 4,09-4,17 (m, 4 H), 3,75-3,84 (m, 1 H), 3,64-3,70 (m, 2 H), 3,40-3,61 (m, 3 H), 3,08-3,15 (m, 1 H), 2,73-2,95 (m, 3 H), 2,38-2,45 (m, 1 H), 2,00-2,21 (m, 2 H), 1,80-1,96 (m, 3 H)	M
291	 N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,29-7,34 (m, 2H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,93-7,05 (m, 1H), 4,91-5,16 (m, 1H), 4,49-4,76 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 5H), 3,91-4,05 (m, 1H), 3,77-3,89 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 2H), 3,42-3,57 (m, 3H),	C

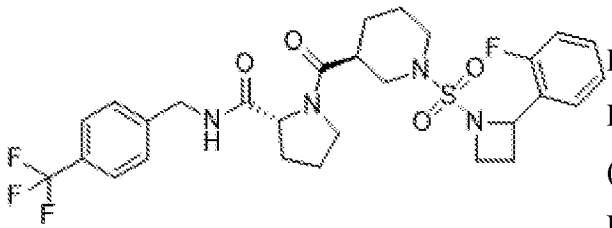
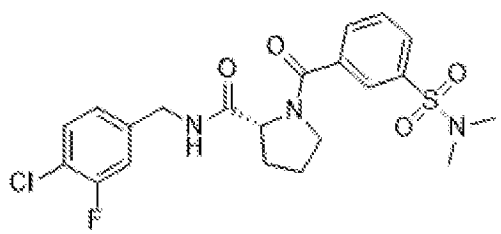
			3,21 (br dd, J=9,69, 12,28 Гц, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 1H), 1,85-2,03 (m, 2H), 1,44 (br d, J=6,84 Гц, 3H)	
292	 (2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,08-9,23 (m, 1 H), 8,80-9,00 (m, 1 H), 8,56-8,73 (m, 1 H), 8,16-8,40 (m, 1 H), 7,42-7,72 (m, 2 H), 4,23-5,23 (m, 2 H), 3,26-3,41 (m, 4 H), 2,17 (br s, 1 H), 1,66-1,80 (m, 1 H), 1,12-1,64 (m, 6 H), 0,23-0,59 (m, 4 H)	C
293	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 574,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,27 (d, J=8,04 Гц, 1 H), 7,53-7,69 (m, 3 H), 4,86-5,04 (m, 1 H), 4,31-4,49 (m, 1 H), 4,01-4,11 (m, 2 H), 3,90-3,96 (m, 2 H), 3,74-3,82 (m, 1 H), 3,36-3,66 (m, 4 H), 2,69-2,86 (m, 2 H), 2,63 (tt, J=11,24, 3,49 Гц, 1 H), 2,07-2,21 (m, 1 H), 1,82-	A

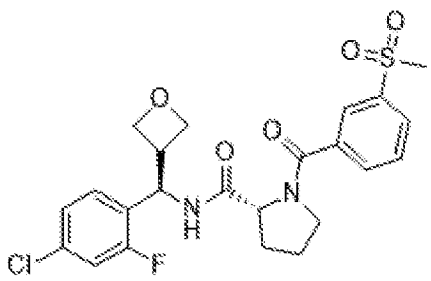
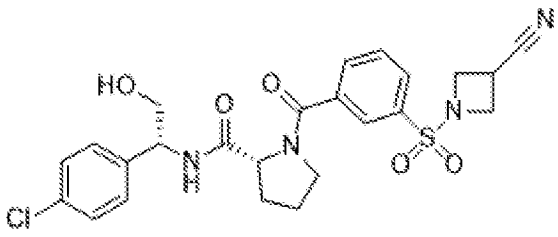
			1,97 (m, 3 H), 1,61-1,79 (m, 4 H), 1,25-1,52 (m, 2 H), 0,81-0,92 (m, 3 H)	
294	 (4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,73 (d, J=7,53 Гц, 1 H), 7,45-8,10 (m, 7 H), 4,01-4,67 (m, 2 H), 3,42-3,52 (m, 1 H), 3,23-3,33 (m, 3 H), 2,83-3,19 (m, 1 H), 2,09-2,40 (m, 2 H), 1,16-1,36 (m, 2 H), 0,80-1,04 (m, 3 H), -0,26-0,63 (m, 4 H)	C
295	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(циклопропилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 536,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38-9,05 (m, 2 H), 7,69-8,23 (m, 2 H), 7,28-7,68 (m, 2 H), 4,60-4,99 (m, 1 H), 4,04-4,57 (m, 1 H), 3,23-3,88 (m, 1 H), 2,91-3,12 (m, 1 H), 2,53-2,79 (m, 1 H), 1,53-1,83 (m, 2 H), 1,04-1,31 (m, 5 H), -0,23-0,97 (m, 5 H)	H

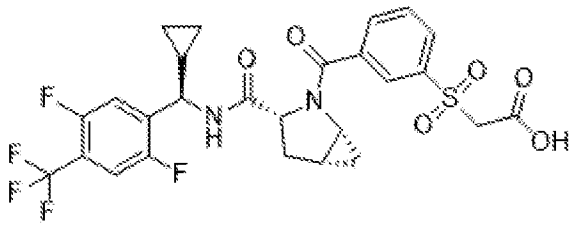
296	 1-(((3S)-1-((3-(дифторметил)-3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 587,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,41-7,47 (m, 1 H), 7,28-7,41 (m, 3 H), 5,72-6,04 (m, 1 H), 4,42-4,61 (m, 3 H), 3,99-4,05 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 3,69-3,80 (m, 2 H), 3,53-3,66 (m, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 3,01 (dd, J=12,75, 10,57 Гц, 1 H), 2,78-2,87 (m, 1 H), 2,67-2,77 (m, 1 H), 2,41 (ddt, J=12,50, 6,34, 2,97, 2,97 Гц, 1 H), 2,11-2,24 (m, 1 H), 1,98-2,09 (m, 1 H), 1,78-1,97 (m, 3 H), 1,63-1,73 (m, 1 H), 1,50-1,58 (m, 1 H)	J
297	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,34-8,77 (m, 1 H), 7,41-7,68 (m, 3 H), 4,21-4,52 (m, 3 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 3,87-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,35-3,69 (m, 4 H), 2,67-2,91 (m, 2 H), 1,62-2,33 (m, 7 H), 1,31-1,56 (m, 2 H)	A

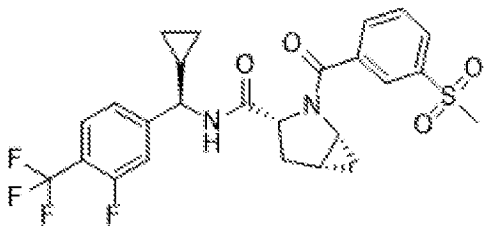
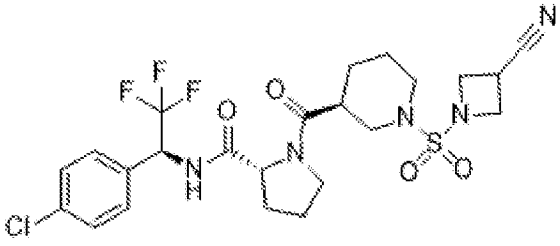
298	 N-((2R)-1-((1-(4-хлорфенил)этил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)-N-метилбензамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 511,0 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,58-7,99 (m, 4 H), 7,23-7,37 (m, 4 H), 6,75-6,99 (m, 1 H), 5,02-5,25 (m, 2 H), 4,12-4,24 (m, 2 H), 3,97-4,08 (m, 2 H), 3,32-3,43 (m, 1 H), 2,92-3,01 (m, 2 H), 2,75-3,01 (m, 1 H), 1,44-1,55 (m, 6 H)	C
299	 (2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)амино)-1-оксо-2-пропанил)-N-метил-2-морфолинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 550,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,45-8,62 (m, 1 H), 7,54-7,70 (m, 3 H), 5,07-5,22 (m, 1 H), 4,62-4,90 (m, 1 H), 4,26-4,41 (m, 1 H), 4,08-4,19 (m, 2 H), 3,97-4,07 (m, 2 H), 3,78-3,96 (m, 2 H), 3,58-3,76 (m, 1 H), 3,35-3,55 (m, 2 H), 3,04 (ddd, J=19,11, 12,16, 9,99 Гц, 1 H), 2,65-2,99 (m, 4 H), 1,33-1,43 (m, 3 H), 1,25 (dd, J=14,34, 6,94 Гц, 3 H)	C

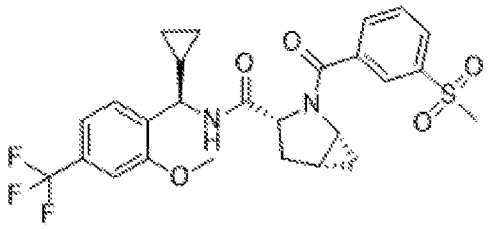
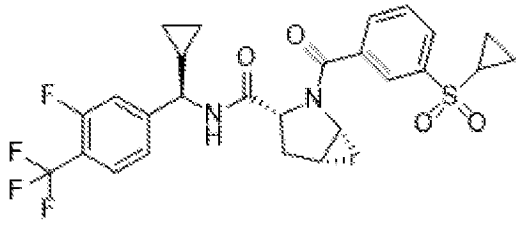
300	 (2R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,71 (br d, J=2,85 Гц, 1 H), 7,98-8,04 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,64-7,81 (m, 3 H), 7,48 (br d, J=10,64 Гц, 1 H), 7,36-7,44 (m, 1 H), 2,94-5,28 (m, 7 H), 2,04-2,27 (m, 1 H), 1,46-1,81 (m, 3 H), 1,33-1,45 (m, 1 H), 1,08-1,25 (m, 2 H), 0,46-0,65 (m, 3 H), 0,31-0,43 (m, 1 H)	C
301	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,4-дифторфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,58* (d, J=7,66 Гц, 1 H), 8,18 (d, J=7,91 Гц, 1 H), 7,27-7,40 (m, 2 H), 7,08-7,14 (m, 1 H), 4,82-4,95 (m, 1 H), 4,46* (dd, J=8,30, 2,72 Гц, 1 H), 4,27 (dd, J=8,50, 4,09 Гц, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,89-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,51-3,64 (m, 3 H), 3,27-3,43 (m, 1 H), 2,71-2,85 (m, 2 H), 2,60-2,68 (m, 1 H), 2,30* (br t, J=10,70 Гц, 1	C

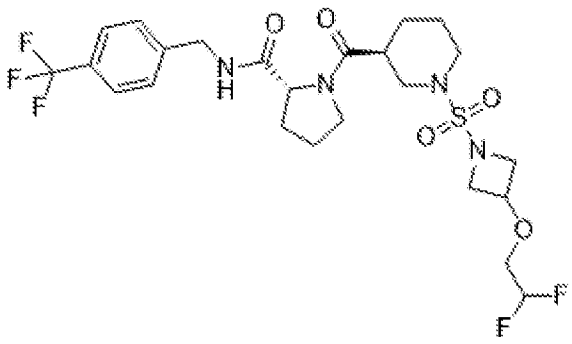
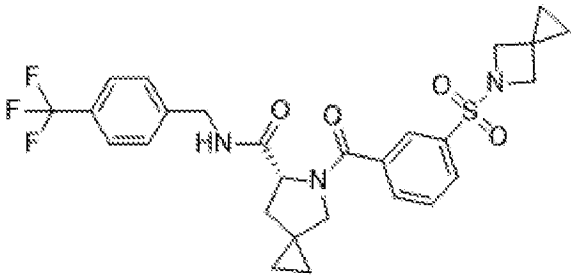
			H), 2,17-2,26* (m, 1 H), 2,03-2,12 (m, 1 H), 1,64-1,93 (m, 5 H), 1,38-1,55 (m, 2 H), 1,36* (d, J=7,01 Гц, 3 H), 1,33 (d, J=7,01 Гц, 3 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.	
302	 (2R)-1-((3S)-1-((2-(2-фторфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 595,2 (M−H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,27-8,76 (m, 1H), 7,61-7,77 (m, 3H), 7,12-7,51 (m, 5H), 5,25-5,42 (m, 1H), 4,22-4,47 (m, 3H), 3,83-3,98 (m, 1H), 3,33-3,78 (m, 7H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,01-2,38 (m, 3H), 1,52-2,01 (m, 5H), 1,06-1,45 (m, 2H)	J
303	 N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 468,0	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (t, J=5,97 Гц, 1 H), 7,11-7,96 (m, 7 H), 4,01-4,52 (m, 3 H), 3,42-3,68 (m, 2 H), 3,25-3,39 (m, 3	C

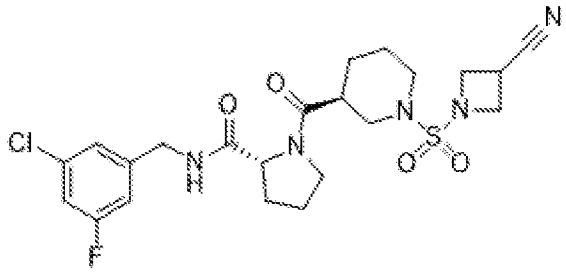
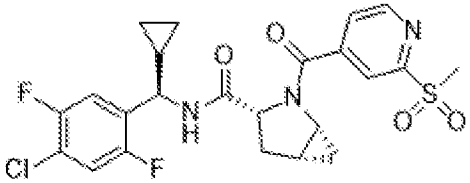
	пролинамид	(M+H)+	H), 2,54-2,67 (m, 6 H), 2,18-2,33 (m, 1 H), 1,75-1,99 (m, 3 H)	
304	 N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 595,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,22 (t, 1 H), 8,04-8,12 (m, 2 H), 7,96 (dt, J=1,3, 7,8 Гц, 1 H), 7,73-7,79 (m, 1 H), 7,37 (t, J=8,2 Гц, 1 H), 7,18-7,27 (m, 3 H), 5,65 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 4,68 (td, 2 H), 4,44-4,59 (m, 2 H), 4,40 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,70-3,78 (m, 1 H), 3,65 (dt, J=7,2, 10,2 Гц, 1 H), 3,49-3,60 (m, 2 H), 2,26-2,38 (m, 1 H), 1,94-2,05 (m, 1 H), 1,80-1,93 (m, 3 H).	A
305	 N-((1R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,16-8,47 (m, 1 H), 6,99-8,08 (m, 8 H), 4,82-4,89 (m, 1 H), 4,56-4,58 (m, 1 H), 4,35-4,41 (m, 1 H), 3,79-4,03 (m, 4 H), 3,42-3,72 (m, 5 H), 2,24 (br d, J=2,59 Гц, 1 H), 1,73-2,00 (m, 3	A

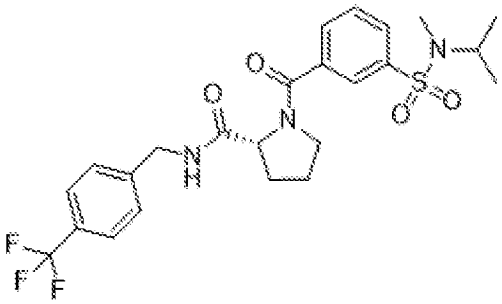
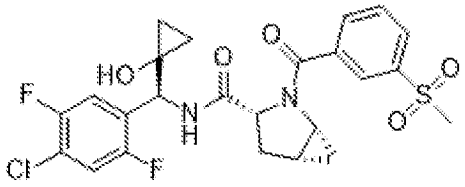
			H)	
306	 ((3-(((1R,3R,5R)-3-(((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)карбамоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)карбонил)фенил)сульфонил)уксусная кислота	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 587,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 13,28 (br d, J=1,30 Гц, 1 H), 8,71 (d, J=7,27 Гц, 1 H), 8,39 (br d, J=7,01 Гц, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,95-8,12 (m, 2 H), 7,19-7,83 (m, 4 H), 4,95 (dd, J=11,29, 3,50 Гц, 1 H), 4,43-4,68 (m, 4 H), 4,02-4,16 (m, 1 H), 3,72-3,77 (m, 1 H), 3,22 (td, J=6,16, 2,47 Гц, 1 H), 2,52-2,77 (m, 2 H), 1,62-1,79 (m, 2 H), 1,51 (s, 1 H), 1,12-1,32 (m, 1 H), 1,00-1,12 (m, 1 H), 0,66-0,80 (m, 1 H), 0,23-0,64 (m, 4 H)	O

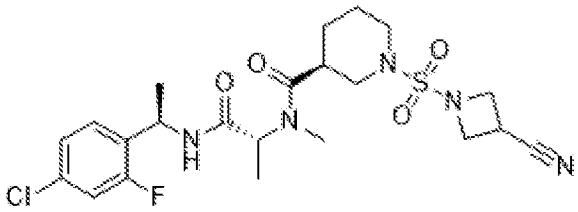
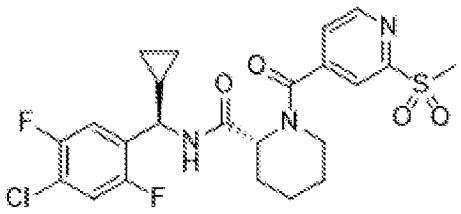
307	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,42-8,73 (m, 1 H) 7,89-8,22 (m, 3 H) 7,20-7,82 (m, 4 H) 4,66-5,02 (m, 1 H) 3,82-4,34 (m, 1 H) 3,23-3,28 (m, 4 H) 2,55 (s, 1 H) 1,79 (dd, J=13,30, 3,70 Гц, 1 H) 1,52-1,73 (m, 1 H) 0,67-1,18 (m, 3 H) -0,30-0,58 (m, 4 H)	A
308	 N-((1S)-1-(4-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 562,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,97-9,58 (m, 1 H), 7,41-7,63 (m, 4 H), 5,72-5,86 (m, 1 H), 4,36-4,64 (m, 1 H), 4,01-4,11 (m, 2 H), 3,88-4,01 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,31-3,65 (m, 4 H), 2,72-2,92 (m, 2 H), 2,59-2,70 (m, 1 H), 2,02-2,21 (m, 1 H), 1,57-1,97 (m, 5 H), 1,31-1,56 (m, 2 H)	A

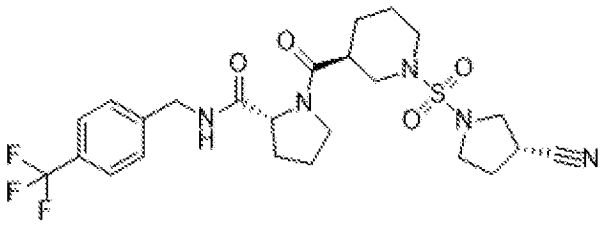
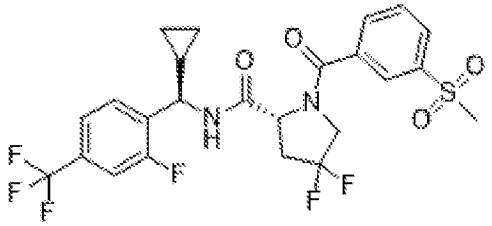
309	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 537,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,25-8,43 (m, 1 H), 8,10 (br d, J=7,78 Гц, 1 H), 8,04 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,66-7,81 (m, 2 H), 7,32 (br d, J=7,78 Гц, 1 H), 7,21 (br d, J=7,53 Гц, 1 H), 7,03-7,13 (m, 1 H), 5,10 (dd, J=10,38, 1,95 Гц, 1 H), 4,64 (br t, J=8,50 Гц, 1 H), 3,78-4,01 (m, 3 H), 3,25 (td, J=6,07, 2,40 Гц, 1 H), 3,13 (s, 3 H), 2,63 (dd, J=13,17, 2,01 Гц, 1 H), 2,20-2,36 (m, 1 H), 1,68-1,83 (m, 1 H), 1,22-1,35 (m, 1 H), 1,09-1,21 (m, 1 H), 0,72-0,93 (m, 1 H), 0,36-0,60 (m, 3 H), 0,23-0,36 (m, 1 H)	A
310	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(циклопропилсульфонил)бензоил)-2-	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 551,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,23-8,29 (m, 1 H), 7,96-8,08 (m, 2 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 7,48-7,59 (m, 2 H), 7,14-7,25 (m, 2 H), 5,13-5,22 (m, 1	H

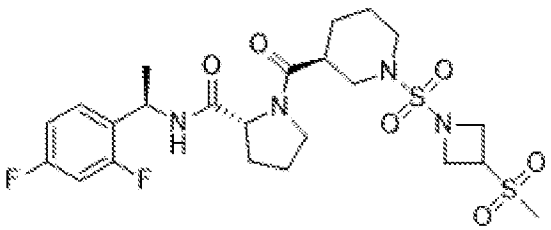
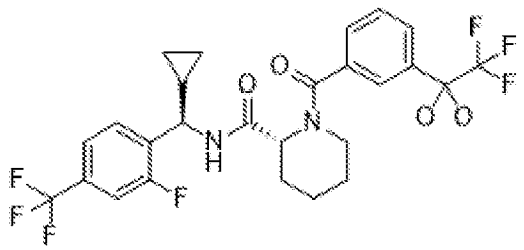
	азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		Н), 4,26-4,39 (m, 1 Н), 3,24-3,32 (m, 1 Н), 2,54-2,63 (m, 1 Н), 2,47-2,54 (m, 1 Н), 2,35-2,45 (m, 1 Н), 1,72-1,85 (m, 1 Н), 1,32-1,44 (m, 2 Н), 1,03-1,26 (m, 4 Н), 0,85-0,96 (m, 1 Н), 0,52-0,71 (m, 2 Н), 0,31-0,46 (m, 2 Н)	
311	 1-(((3S)-1-((3-(2,2-дифторэтокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 583,2 (M+Na)+	1Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22-8,86 (m, 1 Н), 7,56-7,83 (m, 2 Н), 7,45 (br d, J=7,79 Гц, 2 Н), 5,95-6,33 (m, 1 Н), 4,25-4,53 (m, 5 Н), 3,91-4,07 (m, 2 Н), 3,51-3,84 (m, 9 Н), 2,60-2,93 (m, 3 Н), 1,30-2,42 (m, 10 Н)	M
312	 (6R)-5-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 548,2 (M+H)+	1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,16 (t, J=1,7 Гц, 1 Н), 7,97-8,00 (m, 2 Н), 7,73-7,80 (m, 1 Н), 7,60-7,67 (m, 2 Н), 7,54 (d, J=8,2 Гц, 2 Н), 4,80 (t, J=7,5 Гц, 1 Н), 4,61 (dd, J=4,6, 15,7 Гц, 1 Н), 4,44-4,55 (m, 1 Н),	Q

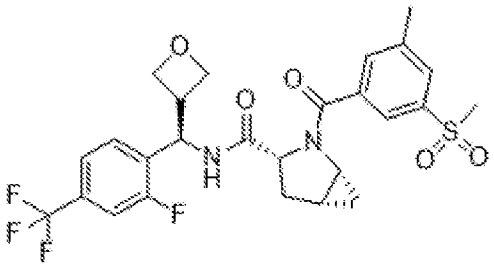
			3,88 (s, 4 H), 3,78 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 2,06-2,26 (m, 2 H), 0,60 (dddd, J=3,1, 6,1, 14,3, 25,3 Гц, 4 H), 0,47 (s, 4 H).	
313	 N-(3-хлор-5-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,35 (br t, J=5,97 Гц, 1 H), 6,99-7,35 (m, 3 H), 4,32-4,36 (m, 1 H), 4,24-4,29 (m, 2 H), 3,98-4,12 (m, 2 H), 3,85-3,97 (m, 2 H), 3,78 (tt, J=8,69, 6,16 Гц, 1 H), 3,28-3,69 (m, 4 H), 2,71-2,88 (m, 2 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 2,06-2,31 (m, 1 H), 1,63-1,98 (m, 5 H), 1,35-1,56 (m, 2 H)	A
314	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,79-8,99 (m, 1 H), 8,39-8,71 (m, 1 H), 7,70-8,24 (m, 2 H), 7,55-7,67 (m, 1 H), 7,30-7,53 (m, 1 H), 4,58-4,97 (m, 1 H), 4,08-4,54 (m, 1 H), 3,26-3,34 (m, 4 H), 2,54-2,72 (m, 1 H),	C

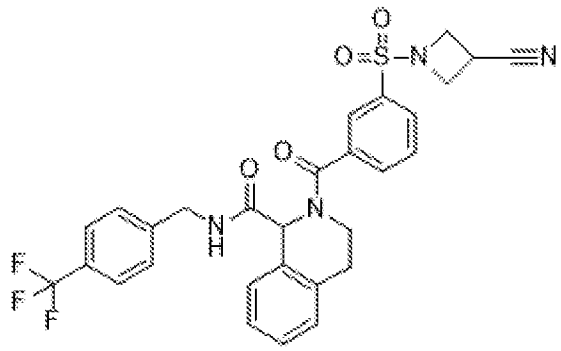
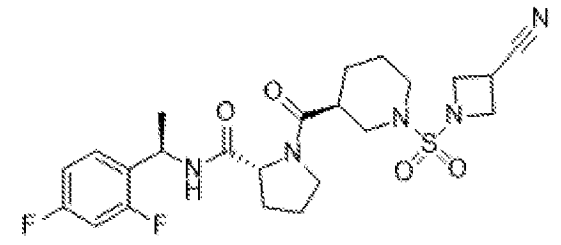
			1,55-1,79 (m, 2 H), -0,24-1,25 (m, 7 H)	
315	 1-(3-(метил(2-пропанил)сульфамоил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,62 (s, 1 H), 7,14-7,96 (m, 8 H), 4,13-4,53 (m, 3 H), 3,99-4,10 (m, 1 H), 3,54-3,64 (m, 1 H), 2,58-2,71 (m, 3 H), 2,14-2,36 (m, 1 H), 1,67-1,99 (m, 3 H), 0,85-1,01 (m, 7 H)	C
316	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(1-гидроксициклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,54 (d, J=8,29 Гц, 1 H), 8,15-8,19 (m, 1 H), 7,99-8,09 (m, 2 H), 7,75-7,82 (m, 1 H), 7,60-7,66 (m, 1 H), 7,44-7,52 (m, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 4,97 (dd, J=11,30, 3,63 Гц, 1 H), 4,88 (d, J=8,19 Гц, 1 H), 3,23-3,28 (m, 4 H), 2,52-2,62 (m, 1 H), 1,65-1,75 (m, 2 H), 1,10-1,15 (m, 1 H),	A

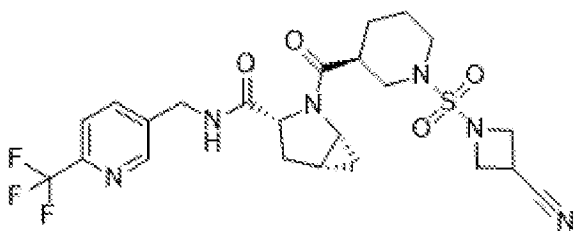
			0,62-0,79 (m, 4 H), 0,51-0,58 (m, 1 H)	
317	 (3S)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-1-оксо-2-пропанил)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-3-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,24-8,53 (m, 1 H), 7,33-7,44 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 5,00-5,17 (m, 1 H), 4,57-4,92 (m, 1 H), 4,02-4,12 (m, 2 H), 3,90-3,99 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,51-3,66 (m, 2 H), 2,67-2,97 (m, 6 H), 1,66-1,89 (m, 2 H), 1,39-1,61 (m, 2 H), 1,29-1,38 (m, 4 H), 1,22 (d, J=7,14 Гц, 2 H)	B
318	 (2R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 534,0 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,82-8,94 (m, 1 H), 8,53-8,76 (m, 1 H), 7,95 (br d, J=6,49 Гц, 1 H), 7,43-7,81 (m, 3 H), 5,14 (br d, J=4,54 Гц, 1 H), 4,33-4,47 (m, 1 H), 3,28-3,37 (m, 4 H), 2,05 (br d,	C

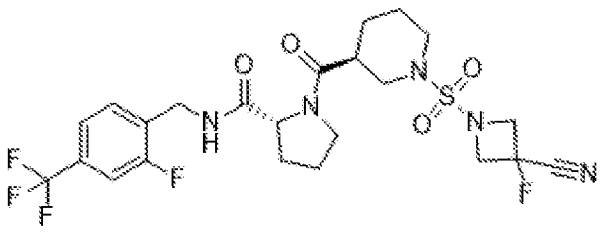
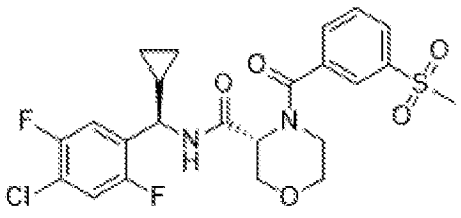
			J=12,46 Гц, 1 H), 1,06-1,78 (m, 7 H), 0,25-0,66 (m, 4 H)	
319	 1-(((3S)-1-(((3R)-3-циано-1-пирролидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (m, J=8,09 Гц, 2 H), 7,42 (t, J=6,07 Гц, 1 H), 7,35 (m, J=8,09 Гц, 2 H), 4,47-4,63 (m, 2 H), 4,38-4,46 (m, 1 H), 3,79 (br d, J=12,85 Гц, 2 H), 3,43-3,67 (m, 6 H), 3,11-3,20 (m, 1 H), 3,01 (dd, J=12,75, 11,09 Гц, 1 H), 2,70-2,86 (m, 2 H), 2,15-2,43 (m, 4 H), 1,88-2,09 (m, 3 H), 1,62-1,84 (m, 2 H), 1,46-1,57 (m, 1 H)	M
320	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4,4-дифтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 549,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,06-8,16 (m, 2 H), 7,78-7,86 (m, 1 H), 7,69-7,78 (m, 1 H), 7,40-7,54 (m, 3 H), 7,36 (d, J=10,26 Гц, 1 H), 5,01 (br t, J=8,14 Гц, 1 H), 4,57 (br t, J=8,03 Гц, 1 H), 3,88-4,04 (m, 1 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 2,94-3,20 (m, 4	C

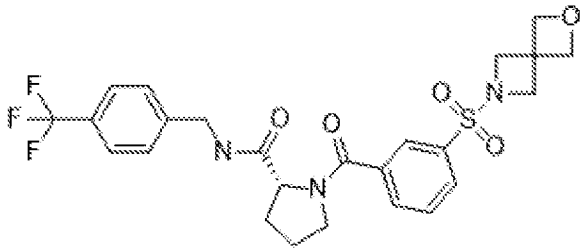
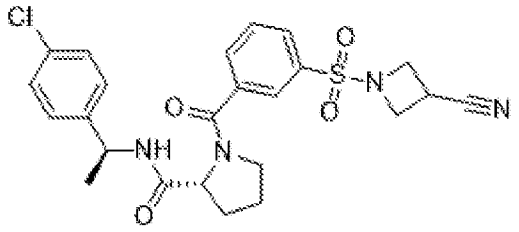
			H), 2,48-2,66 (m, 1 H), 1,20-1,34 (m, 1 H), 0,50-0,67 (m, 2 H), 0,33-0,49 (m, 2 H)	
321	 N-((1R)-1-(2,4-дифторфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 563,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,22-7,28 (m, 2H), 6,75-6,89 (m, 2H), 5,08-5,23 (m, 1H), 4,56-4,79 (m, 2H), 4,47-4,56 (m, 1H), 4,16-4,28 (m, 4H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 2H), 3,58-3,67 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 2,93-2,97 (m, 3H), 2,81-2,91 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 1,94-2,06 (m, 2H), 1,58-1,72 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 3H)	A
322	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2,2,2-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 585,2	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,62-8,92 (m, 1 H), 7,30-8,14 (m, 9 H), 4,36-5,27 (m, 2 H), 3,33-3,43 (m, 1 H), 1,94-2,26 (m, 1 H),	P

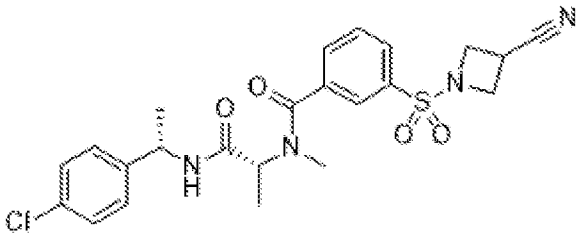
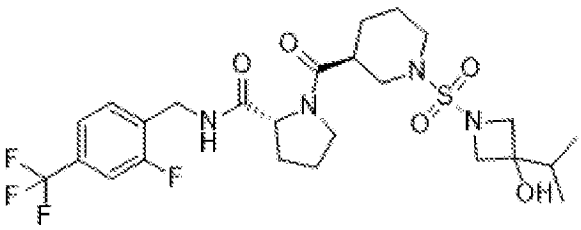
	трифтор-1,1-дигидроксиэтил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	(M+Na)+	1,07-1,84 (m, 7 H), 0,24-0,74 (m, 4 H)	
323	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-метил-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 555,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,76 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,95-8,03 (m, 1 H), 7,90 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 7,81 (d, J=1,7 Гц, 1 H), 7,68-7,75 (m, 1 H), 7,55-7,65 (m, 2 H), 5,49 (dd, J=8,1, 9,6 Гц, 1 H), 4,90 (dd, J=3,7, 11,3 Гц, 1 H), 4,65 (dd, J=6,3, 7,8 Гц, 1 H), 4,52 (dd, J=6,1, 7,9 Гц, 1 H), 4,41 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 4,23 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,41 (q, J=7,2, 7,7 Гц, 1 H), 3,22-3,27 (m, 4 H), 2,57 (dd, J=6,2, 12,5 Гц, 1 H), 1,61-1,78 (m, 3 H), 1,15 (td, J=2,6, 5,1 Гц, 1 H), 0,76 (dt, J=5,3, 10,0 Гц, 1 H).	Q

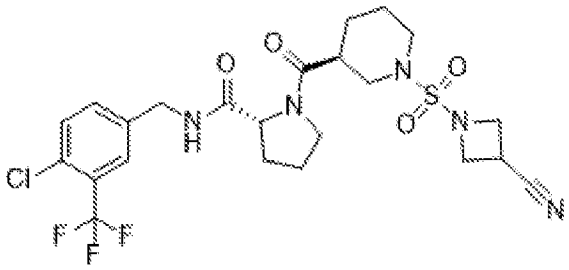
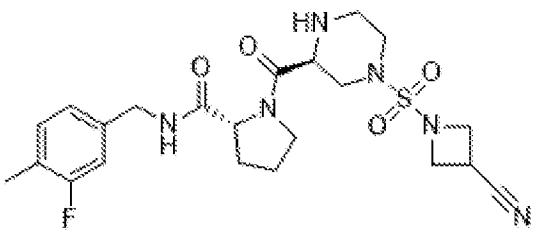
324	 2-(3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 583,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,10 (br s, 1 H), 7,98 (br d, J=7,01 Гц, 1 H), 7,90-7,95 (m, 1 H), 7,78-7,89 (m, 1 H), 7,71 (br d, J=7,79 Гц, 1 H), 7,65 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 7,59 (br d, J=4,80 Гц, 1 H), 7,46 (br d, J=7,27 Гц, 1 H), 7,25-7,30 (m, 2 H), 7,10-7,25 (m, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 4,42 (br d, J=5,32 Гц, 1 H), 3,97-4,10 (m, 2 H), 3,77-3,94 (m, 2 H), 3,63-3,76 (m, 1 H), 3,53-3,63 (m, 1 H), 3,08-3,23 (m, 2 H), 2,93-3,06 (m, 1 H), 2,71-2,93 (m, 1 H)	I
325	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2,4-дифторфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,65* (d, J=7,40 Гц, 1 H), 8,30 (d, J=7,53 Гц, 1 H), 7,32-7,39 (m, 1 H), 7,14-7,21 (m, 1 H), 7,02-7,10 (m, 1 H), 5,11* (quin, J=7,04 Гц, 1 H), 5,03 (quin, J=7,20 Гц, 1 H), 4,46* (dd, J=8,43,	C

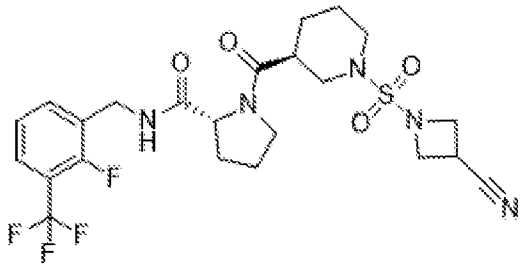
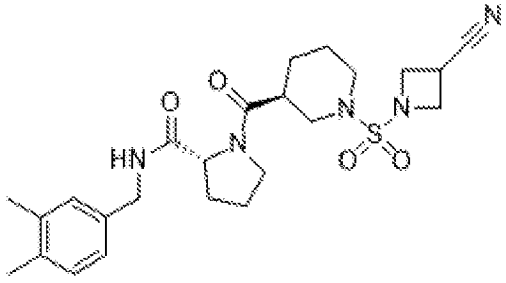
			2,72 Гц, 1 H), 4,29 (dd, J=8,56, 4,02 Гц, 1 H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 3,91-3,97 (m, 2 H), 3,79 (dtt, J=9,23, 9,12, 9,12, 6,11, 6,11 Гц, 1 H), 3,28-3,61 (m, 4 H), 2,71-2,85 (m, 2 H), 2,63 (tt, J=11,13, 3,34 Гц, 1 H), 2,28-2,35* (m, 1 H), 2,15-2,23* (m, 1 H), 2,02-2,10 (m, 1 H), 1,63-1,92 (m, 5 H), 1,37-1,54 (m, 2 H), 1,36* (d, J=7,01 Гц, 3 H), 1,32 (d, J=7,01 Гц, 3 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.
326	 (1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-2-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 541,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,60-8,83 (m, 1 H), 8,54 (t, J=5,97 Гц, 1 H), 7,80-7,98 (m, 2 H), 4,27-4,83 (m, 4 H), 4,00-4,13 (m, 2 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 3,72-3,85 (m, 1	C

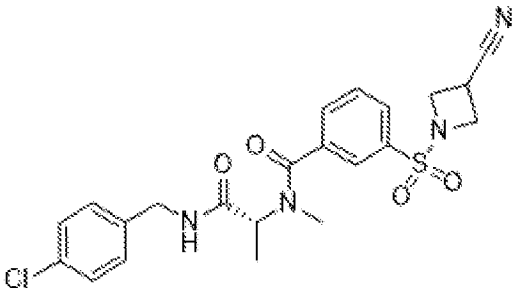
	азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		H), 3,42-3,72 (m, 3 H), 2,57-3,03 (m, 3 H), 1,97-2,19 (m, 1 H), 1,06-1,88 (m, 6 H), 0,55-0,83 (m, 1 H)	
327	 1-(((3S)-1-((3-циано-3-фтор-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 564,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,36-7,48 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 1H), 4,58-4,62 (m, 1H), 4,42-4,58 (m, 2H), 4,24-4,38 (m, 4H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,52-3,64 (m, 2H), 3,00 (dd, J=10,99, 12,75 Гц, 1H), 2,80 (dt, J=2,85, 12,41 Гц, 1H), 2,71 (tt, J=3,58, 11,20 Гц, 1H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 3H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,49-1,56 (m, 1H)	J
328	 (3R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)бензоил)-3-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,0	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,58-8,80 (m, 1 H), 8,03 (dd, J=8,82, 1,82 Гц, 1 H), 7,82-7,92 (m, 1 H), 7,56-7,79 (m, 3 H), 7,43-	C

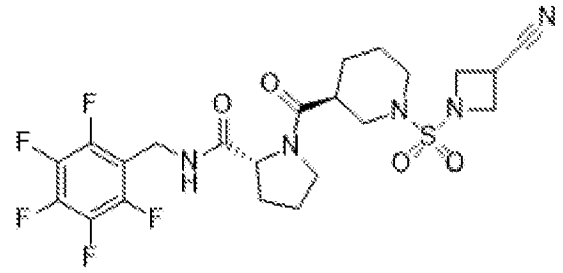
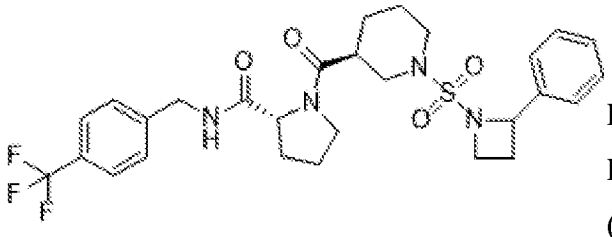
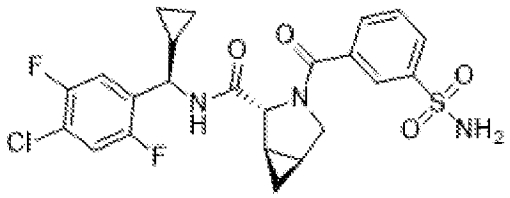
	морфолинкарбоксамид	(M+H)+	7,55 (m, 1 H), 3,35-5,01 (m, 7 H), 3,18-3,28 (m, 4 H), 1,09-1,29 (m, 1 H), 0,41-0,66 (m, 2 H), 0,22-0,40 (m, 2 H)	
329	 1-((3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гепт-6-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 538,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,50-8,72 (m, 1 H), 7,60-8,03 (m, 6 H), 7,11-7,55 (m, 2 H), 4,13-4,54 (m, 7 H), 3,81-4,02 (m, 4 H), 3,50-3,67 (m, 2 H), 2,22-2,35 (m, 1 H), 1,74-2,01 (m, 3 H)	C
330	 N-((1S)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 499,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,09 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 7,95-7,99 (m, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,37-7,46 (m, 2 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 5,03 (q, J=7,3 Гц, 1 H), 4,60 (dd, J=6,1, 8,0 Гц, 1 H), 4,09 (t, J=8,7 Гц, 2 H), 3,92 (dt, J=6,2, 8,5 Гц, 2 H), 3,64 (dt, J=6,9, 10,3 Гц, 1 H), 3,46-3,59 (m, 2 H), 2,31-2,42 (m, 1 H), 1,96-2,07 (m, 2 H), 1,83-1,94 (m, 1 H), 1,47 (d, J=7,0 Гц, 3 H).	A

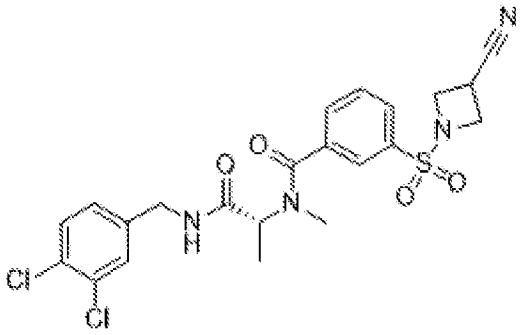
331	 N-((1R)-2-(((1S)-1-(4-хлорфенил)этил)амино)-1-метил-2-оксоэтил)-3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метилбензамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 511,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,88-8,01 (m, 2 H), 7,63-7,85 (m, 2 H), 7,26-7,39 (m, 4 H), 6,70-6,91 (m, 1 H), 5,11-5,21 (m, 1 H), 5,03-5,11 (m, 1 H), 4,14-4,23 (m, 1 H), 4,11-4,29 (m, 1 H), 3,96-4,08 (m, 2 H), 3,33-3,46 (m, 1 H), 2,89-3,13 (m, 3 H), 1,41-1,53 (m, 6 H)	C
332	 N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-(2-пропанил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 579,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,44 (br t, J=7,62 Гц, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,31 (d, J=9,85 Гц, 1H), 4,59 (dd, J=2,13, 8,03 Гц, 1H), 4,43-4,56 (m, 2H), 3,72-3,88 (m, 6H), 3,55-3,63 (m, 2H), 2,92-3,15 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,09-2,24 (m, 2H), 1,62-2,06 (m, 7H), 0,96 (d, J=6,84 Гц, 6H)	J

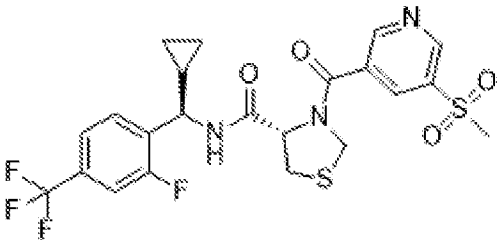
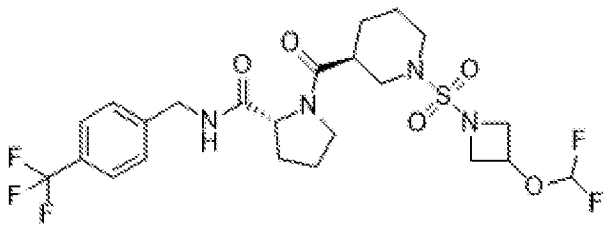
333	 N-(4-хлор-3-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 562,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,53-7,56 (m, 1 H), 7,50 (br t, J=5,44 Гц, 1 H), 7,44-7,48 (m, 1 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 4,60 (dd, J=7,98, 2,07 Гц, 1 H), 4,54 (dd, J=15,50, 6,79 Гц, 1 H), 4,32 (dd, J=15,50, 5,44 Гц, 1 H), 4,07-4,16 (m, 4 H), 3,73-3,80 (m, 2 H), 3,54-3,63 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,68, 6,56 Гц, 1 H), 2,90-3,03 (m, 1 H), 2,65-2,81 (m, 2 H), 2,42-2,51 (m, 1 H), 2,12-2,26 (m, 1 H), 2,01-2,11 (m, 1 H), 1,85-1,96 (m, 2 H), 1,77-1,85 (m, 1 H), 1,61-1,73 (m, 1 H), 1,42-1,55 (m, 1 H)	A
334	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(3-фтор-4-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 493,2 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,10-7,23 (m, 2 H), 6,89-6,97 (m, 2 H), 4,58 (dd, J=8,09, 1,87 Гц, 1 H), 4,30-4,49 (m, 2 H), 4,10-4,18 (m, 4 H), 3,77-3,96 (m, 1 H), 3,65-	M

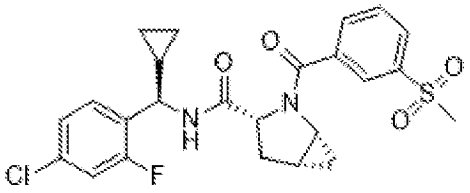
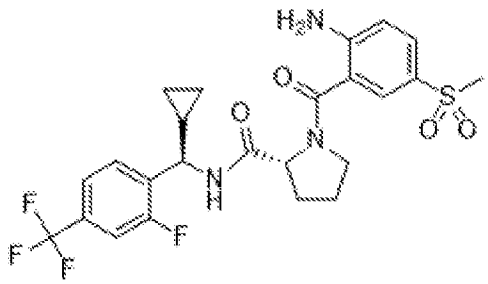
			3,71 (m, 2 H), 3,41-3,63 (m, 3 H), 3,13 (br d, J=13,48 Гц, 1 H), 2,73-2,95 (m, 3 H), 2,39-2,49 (m, 1 H), 2,12-2,28 (m, 3 H), 2,01-2,09 (m, 2 H), 1,80-1,97 (m, 2 H)	
335	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38 (br s, 1 H), 7,31-7,75 (m, 3 H), 4,25-4,44 (m, 3 H), 3,89-4,12 (m, 4 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,50-3,70 (m, 1 H), 3,26-3,48 (m, 3 H), 2,62-2,89 (m, 3 H), 2,17-2,32 (m, 1 H), 1,67-1,97 (m, 5 H), 1,35-1,57 (m, 2 H)	A
336	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,4-диметилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 488,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,11-8,56 (m, 1 H), 7,02-7,10 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,89-6,97 (m, 1 H), 4,11-4,47 (m, 3 H), 3,99-4,10 (m, 2 H), 3,86-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,82 (m, 1 H), 3,34-3,68 (m, 4 H), 2,66-2,85 (m, 2 H), 1,71-2,32 (m, 13 H), 1,36-	A

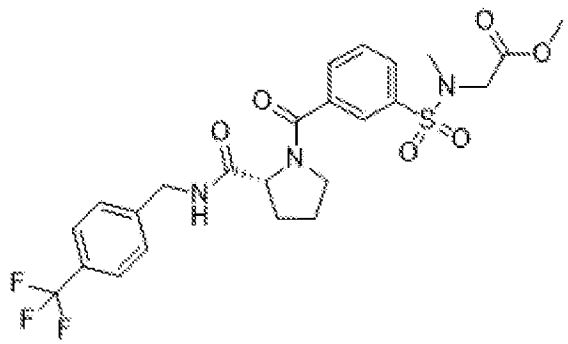
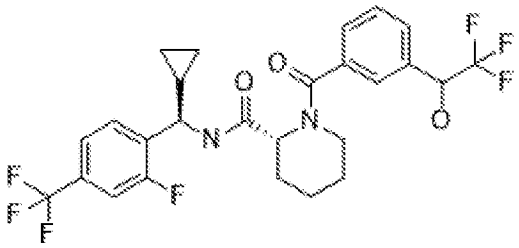
				1,55 (m, 2 H)
337	 N-((1R)-2-((4-хлорбензил)амино)-1-метил-2-оксоэтил)-3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метилбензамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 475,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,06 (br d, J=12,33 Гц, 1 H), 7,86-7,96 (m, 2 H), 7,61-7,73 (m, 2 H), 7,32 (d, J=8,30 Гц, 2 H), 7,22 (d, J=8,24 Гц, 2 H), 6,90 (br s, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 5,20 (br d, J=6,23 Гц, 1 H), 4,49 (br dd, J=14,69, 5,81 Гц, 1 H), 4,39 (dd, J=14,86, 5,64 Гц, 1 H), 4,05-4,23 (m, 3 H), 3,97-4,05 (m, 2 H), 3,29-3,42 (m, 1 H), 3,06 (br s, 1 H), 2,92 (br s, 1 H), 2,83-3,10 (m, 1 H), 2,01 (s, 1 H), 1,60 (s, 2 H), 1,51 (br d, J=6,94 Гц, 3 H), 1,32 (br dd, J=14,69, 6,58 Гц, 1 H), 0,96-0,96 (m, 1 H)	C

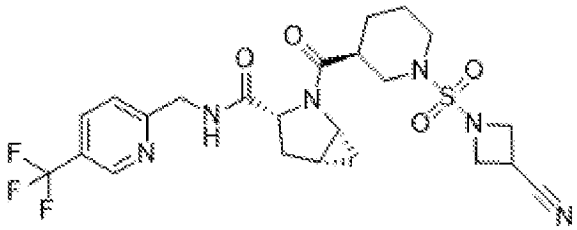
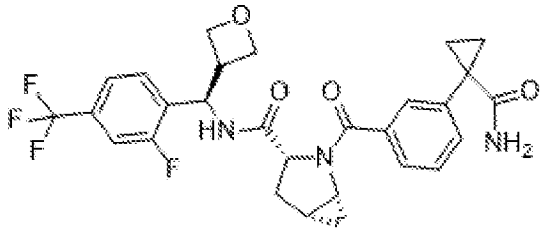
338	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(пентафторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 550,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,29-8,80 (m, 1 H), 4,16-4,47 (m, 3 H), 3,98-4,10 (m, 2 H), 3,86-3,96 (m, 2 H), 3,78 (tq, J=8,80, 5,90 Гц, 1 H), 3,45-3,64 (m, 3 H), 3,36-3,44 (m, 1 H), 2,58-2,83 (m, 3 H), 1,63-2,18 (m, 6 H), 1,29-1,56 (m, 2 H)	A
339	 1-(((3S)-1-(((2R)-2-фенил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид, 1-(((3S)-1-(((2S)-2-фенил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 579,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,77 (m, 1 H), 7,58-7,87 (m, 2 H), 7,06-7,55 (m, 7 H), 4,93-5,29 (m, 1 H), 4,19-4,53 (m, 3 H), 3,89 (q, J=8,56 Гц, 1 H), 3,37-3,79 (m, 4 H), 2,52-2,82 (m, 2 H), 0,91-2,45 (m, 11 H)	M
340	 (1R,2R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-3-(3-сульфамоилбензоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,09 (t, J=1,45 Гц, 1 H), 8,02 (dt, J=7,77, 1,50 Гц, 1 H), 7,62-7,69 (m, 1 H), 7,55-7,62 (m, 1 H), 7,40-7,48 (m, 1 H), 7,08-7,22 (m, 2	C

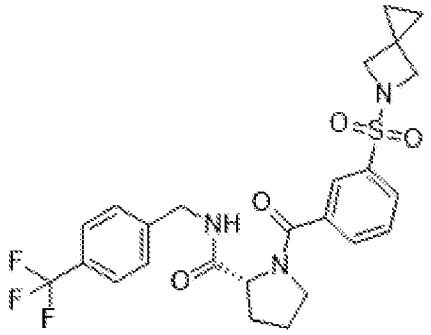
			H), 5,41-5,69 (m, 2 H), 4,29-4,55 (m, 1 H), 3,89-4,27 (m, 1 H), 3,46-3,82 (m, 2 H), 1,70-1,79 (m, 1 H), 1,66 (dquin, J=7,28, 3,86, 3,86, 3,86, 3,86 Гц, 1 H), 1,21-1,33 (m, 1 H), 0,78-0,87 (m, 1 H), 0,52-0,72 (m, 2 H), 0,29-0,49 (m, 2 H), 0,11-0,29 (m, 1 H)	
341	 3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-((1R)-2-((3,4-дихлорбензил)амино)-1-метил-2-оксоэтил)-N-метилбензамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 509,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,89-7,97 (m, 2 H), 7,70 (br s, 2 H), 7,58-7,66 (m, 1 H), 7,42 (d, J=8,24 Гц, 1 H), 7,28-7,36 (m, 1 H), 7,09-7,26 (m, 1 H), 7,03 (br s, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 5,19 (br d, J=6,49 Гц, 1 H), 4,48 (br dd, J=15,02, 6,00 Гц, 1 H), 4,36 (dd, J=15,18, 5,71 Гц, 1 H), 4,15 (t, J=8,43 Гц, 2 H), 4,02 (br s, 2 H), 3,31-3,43 (m, 1 H), 3,08 (br s, 1 H), 2,94 (br s, 3 H), 2,01 (s, 1 H), 1,62 (br s, 1 H), 1,52 (br d, J=6,88 Гц, 4 H)	C

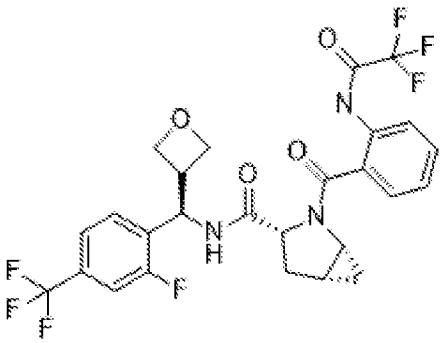
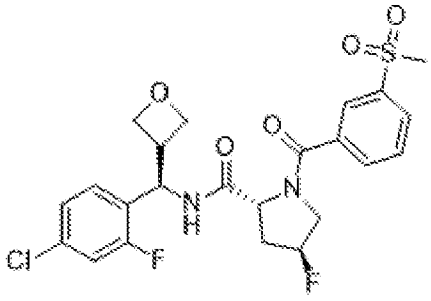
342	 (4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-1,3-тиазолидин-4-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,19-9,36 (m, 1 H), 8,97-9,14 (m, 1 H), 8,34-8,48 (m, 1 H), 7,40-7,50 (m, 2 H), 7,33-7,40 (m, 1 H), 7,08-7,18 (m, 1 H), 4,97-5,23 (m, 1 H), 4,62-4,73 (m, 1 H), 4,41-4,60 (m, 2 H), 3,48-3,74 (m, 1 H), 3,27-3,38 (m, 1 H), 3,06-3,25 (m, 3 H), 1,27-1,37 (m, 1 H), 0,53-0,77 (m, 2 H), 0,33-0,51 (m, 2 H)	C
343	 1-(((3S)-1-((3-(дифторметокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 569,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,28-8,77 (m, 1H), 7,39-7,79 (m, 4H), 6,49-6,95 (m, 1H), 4,86-5,02 (m, 1H), 4,26-4,52 (m, 3H), 4,01-4,17 (m, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,51-3,70 (m, 4H), 2,69-2,90 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,03-2,38 (m, 1H), 1,65-2,03 (m, 5H), 1,34-1,57 (m, 2H)	J

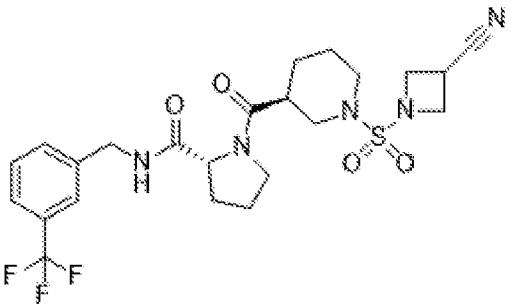
344	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 491,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,29-8,68 (m, 1 H) 7,87-8,20 (m, 3 H) 7,23-7,81 (m, 4 H) 4,59-4,99 (m, 1 H) 4,06-4,58 (m, 1 H) 3,20-3,27 (m, 4 H) 2,51-2,59 (m, 1 H) 1,51-1,74 (m, 2 H) 0,77-1,19 (m, 2 H) 0,67-0,76 (m, 1 H) 0,48-0,56 (m, 1 H) 0,38-0,46 (m, 1 H) 0,19-0,37 (m, 2 H)	A
345	 1-(2-амино-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,90 (s, 1 H), 7,41-7,78 (m, 5 H), 6,79 (d, J=8,69 Гц, 1 H), 6,04-6,66 (m, 2 H), 4,18-4,67 (m, 2 H), 3,53-3,60 (m, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 2,97-3,15 (m, 3 H), 2,17-2,30 (m, 1 H), 1,60-1,90 (m, 3 H), 0,86-1,29 (m, 1 H), 0,00-0,69 (m, 4 H)	C

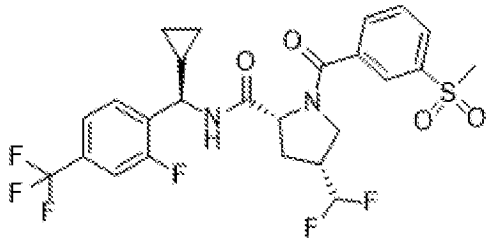
346	 метил-N-метил-N-((3-(((2R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1-пирролидинил)карбонил)фенил)сульфонил)глицинат	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,27-7,92 (m, 9 H), 7,24-7,25 (m, 1 H), 4,62-4,76 (m, 1 H), 4,38-4,54 (m, 2 H), 3,92-4,01 (m, 2 H), 3,45-3,59 (m, 4 H), 3,30-3,43 (m, 1 H), 2,74-2,90 (m, 3 H), 2,35-2,47 (m, 1 H), 1,98-2,12 (m, 2 H), 1,96-2,13 (m, 2 H), 1,73-1,89 (m, 1 H)	B
347	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)пиперидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 569,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,32-7,67 (m, 9 H), 7,24 (br s, 1 H), 4,20-5,36 (m, 3 H), 3,69 (br d, J=13,23 Гц, 1 H), 3,13 (br t, J=12,85 Гц, 1 H), 2,35-2,77 (m, 6 H), 2,25 (br d, J=13,49 Гц, 1 H), 1,10-1,97 (m, 8 H), 0,32-0,75 (m, 5 H)	C

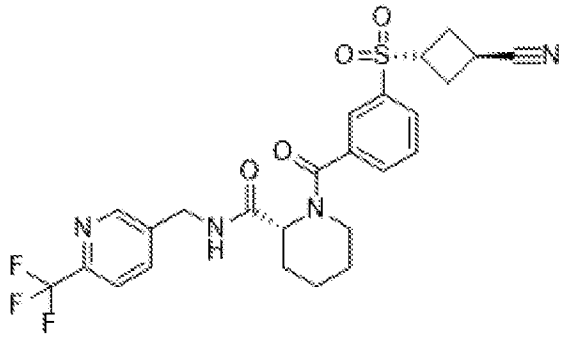
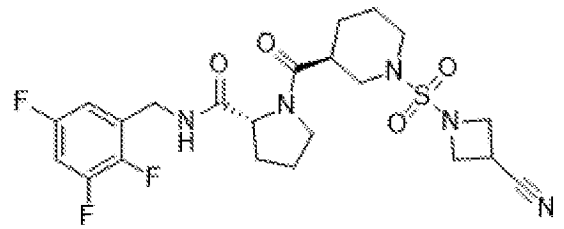
348	 (1R,3R,5R)-2-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 541,3 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,88 (s, 1 H), 8,51-8,81 (m, 1 H), 8,11-8,21 (m, 1 H), 7,42-7,58 (m, 1 H), 4,62-4,90 (m, 2 H), 4,36-4,52 (m, 3 H), 4,00-4,14 (m, 2 H), 3,86-4,00 (m, 2 H), 3,79 (tt, J=8,89, 6,03 Гц, 1 H), 3,46-3,72 (m, 3 H), 2,64-2,98 (m, 3 H), 2,02-2,18 (m, 1 H), 1,86 (dd, J=13,49, 3,37 Гц, 1 H), 1,60-1,82 (m, 2 H), 1,26-1,60 (m, 2 H), 0,98-1,17 (m, 1 H), 0,57-0,85 (m, 1 H)	C
349	 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-карбамоилциклопропил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,85 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 7,72 (dt, J=1,5, 7,6 Гц, 1 H), 7,59 (dt, J=1,4, 7,8 Гц, 1 H), 7,54-7,57 (m, 2 H), 7,48-7,53 (m, 2 H), 5,65 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 5,00 (dd, J=4,1, 11,4 Гц, 1 H), 4,83-4,86 (m, 1 H), 4,61-4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J=6,2 Гц, 1	V

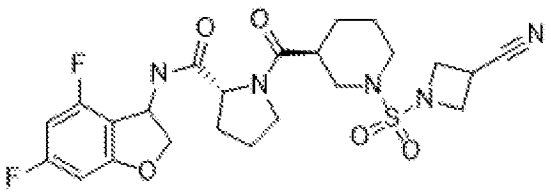
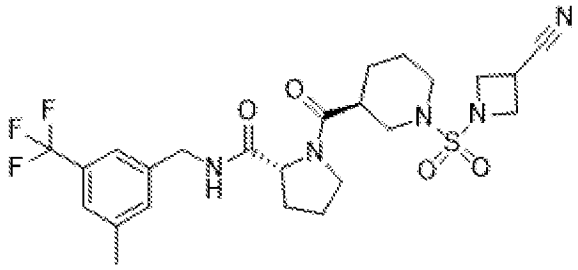
			H), 3,52-3,61 (m, 1 H), 3,35-3,40 (m, 2 H), 2,59-2,69 (m, 1 H), 1,92 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,73-1,80 (m, 1 H), 1,56 (td, J=2,0, 3,0, 3,5 Гц, 2 H), 1,22 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 1,10-1,20 (m, 2 H), 0,85 (dt, J=5,9, 9,1 Гц, 1 H).	
350	 1-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 522,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,15 (q, J=1,5 Гц, 1 H), 7,92-8,06 (m, 2 H), 7,71-7,83 (m, 1 H), 7,58-7,66 (m, 2 H), 7,54 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 4,55-4,67 (m, 2 H), 4,47 (dd, J=5,1, 15,9 Гц, 1 H), 3,88 (s, 4 H), 3,69 (dt, J=6,9, 10,3 Гц, 1 H), 3,55 (ddd, J=4,4, 6,8, 10,4 Гц, 1 H), 2,38 (ddd, J=5,5, 8,2, 11,9 Гц, 1 H), 2,04 (ddq, J=5,9, 6,4, 12,5, 18,8 Гц, 2 H), 1,93 (ddt, J=5,6, 7,6, 10,8 Гц, 1 H), 0,47 (d, J=1,1 Гц, 4 H).	Q

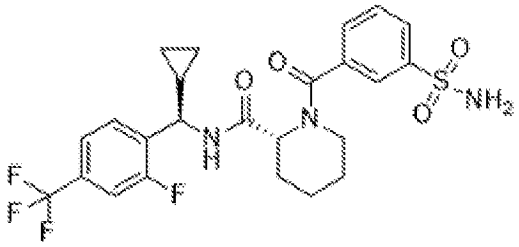
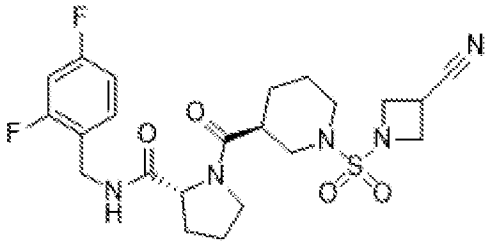
351	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 574,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 11,18 (s, 1 H), 8,76 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,64-7,75 (m, 2 H), 7,49-7,64 (m, 2 H), 7,35-7,49 (m, 1 H), 5,49 (t, J=8,9 Гц, 1 H), 4,87 (dd, J=9,0 Гц, 1 H), 4,64 (t, 1 H), 4,51 (t, 1 H), 4,40 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,22 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,15-3,23 (m, 1 H), 1,73 (dd, J=14,4 Гц, 1 H), 1,59-1,70 (m, 1 H), 0,62-0,74 (m, 1 H).	Q
352	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,25 (t, 1 H), 8,13 (ddd, J=1,1, 1,9, 7,9 Гц, 1 H), 7,95-7,99 (m, 1 H), 7,79 (td, J=0,5, 7,8 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=8,2 Гц, 1 H), 7,22-7,27 (m, 2 H), 5,67 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 5,27 (d, J=52,0 Гц, 1 H), 4,72-4,78 (m, 1 H), 4,68 (td, J=0,9, 6,7 Гц, 2 H), 4,39 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,98 (ddd, J=2,8, 12,6,	A

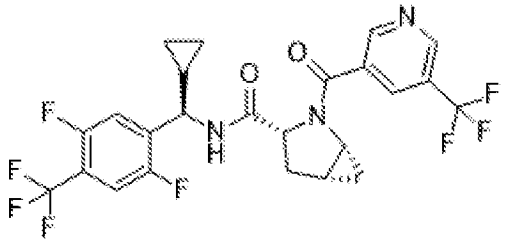
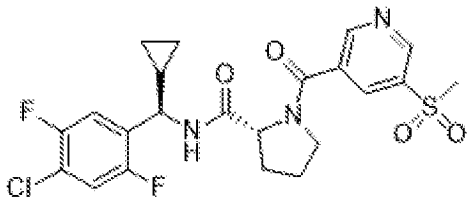
			37,4 Гц, 1 H), 3,52-3,75 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,20 (d, J=4,1 Гц, 4 H), 2,57 (td, J=7,6, 15,9, 16,4 Гц, 1 H), 2,01-2,20 (m, 1 H).	
353	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,41-7,53 (m, 4 H), 4,53-4,63 (m, 2 H), 4,37 (dd, J=15,44, 5,45 Гц, 1 H), 4,05-4,14 (m, 4 H), 3,69-3,79 (m, 2 H), 3,51-3,64 (m, 2 H), 3,42 (tt, J=8,68, 6,57 Гц, 1 H), 2,95 (dd, J=12,59, 11,16 Гц, 1 H), 2,65-2,79 (m, 2 H), 2,44-2,44 (m, 1 H), 2,39-2,49 (m, 1 H), 2,12-2,30 (m, 1 H), 2,00-2,08 (m, 1 H), 1,83-1,94 (m, 2 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,58-1,74 (m, 1 H), 1,42-1,55 (m, 1 H), 1,36-1,97 (m, 1 H)	A

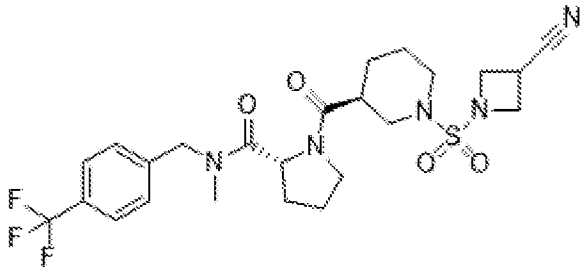
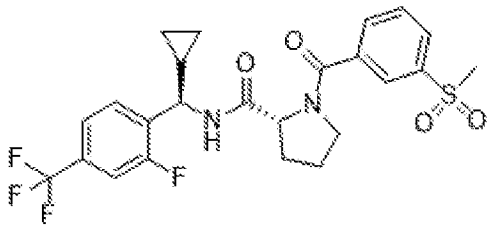
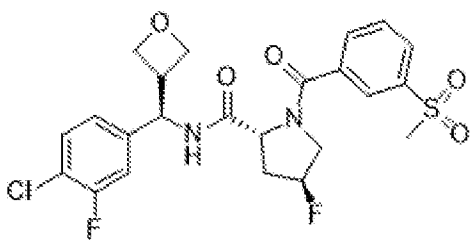
354	 (4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(дифторметил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 563,0 (M+H)+	Примечание: циклопропилметин затемнен неспецифическим пятном 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,12-8,19 (m, 1 H), 8,10 (br d, J=7,79 Гц, 1 H), 7,82 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,42 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 7,35 (br d, J=10,25 Гц, 1 H), 5,66-5,98 (m, 1 H), 4,85 (t, J=7,59 Гц, 1 H), 4,57 (br t, J=7,98 Гц, 1 H), 3,53-3,70 (m, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 2,63-2,78 (m, 1 H), 2,43-2,54 (m, 1 H), 2,31 (dt, J=13,56, 8,34 Гц, 1 H), 1,02-1,17 (m, 1 H), 0,59-0,66 (m, 1 H), 0,51-0,58 (m, 1 H), 0,34-0,48 (m, 2 H)	C

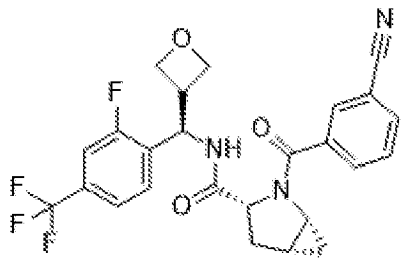
355	 (2R)-1-((3-((транс-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 535,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,51-8,93 (m, 2H), 7,56-8,08 (m, 6H), 3,88-5,31 (m, 5H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,17-3,29 (m, 1H), 2,56-2,65 (m, 4H), 2,06-2,28 (m, 1H), 1,26-1,78 (m, 5H)	L
356	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3,5-трифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,34-8,74 (m, 1 H), 7,34-7,47 (m, 1 H), 6,91-7,04 (m, 1 H), 4,25-4,55 (m, 3 H), 3,99-4,11 (m, 2 H), 3,86-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,40-3,72 (m, 4 H), 2,75-2,87 (m, 2 H), 2,61-2,71 (m, 1 H), 2,11 (dq, J=12,25, 8,11 Гц, 1 H), 1,87-2,33 (m, 3 H), 1,69-1,85 (m, 2 H), 1,35-1,57 (m, 2 H)	A

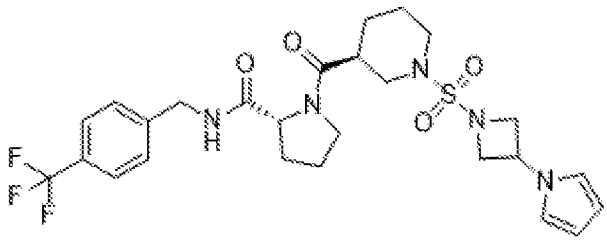
357	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4,6-дифтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38-8,97 (m, 1 H), 6,61-6,82 (m, 2 H), 5,51-5,70 (m, 1 H), 4,69-4,86 (m, 1 H), 4,16-4,45 (m, 2 H), 4,00-4,12 (m, 2 H), 3,87-3,99 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 1 H), 3,41-3,66 (m, 4 H), 2,59-2,89 (m, 3 H), 2,01-2,30 (m, 1 H), 1,64-1,99 (m, 5 H), 1,30-1,58 (m, 2 H)	A
358	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-метил-5-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28-8,75 (m, 1 H), 7,30-7,51 (m, 3 H), 4,27-4,52 (m, 3 H), 4,08 (br d, J=2,08 Гц, 2 H), 3,91-3,96 (m, 2 H), 3,73-3,81 (m, 1 H), 3,29-3,68 (m, 4 H), 2,73-2,89 (m, 2 H), 2,61-2,73 (m, 1 H), 2,31-2,42 (m, 3 H), 1,64-2,17 (m, 6 H), 1,31-1,57 (m, 2 H)	A

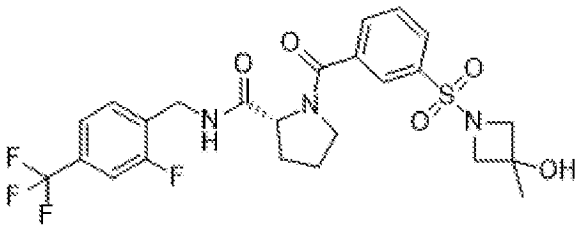
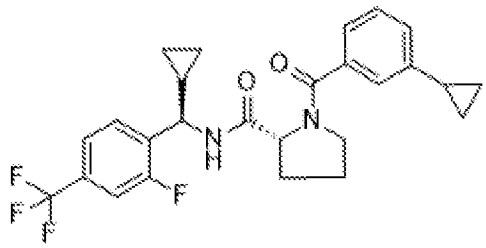
359	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-сульфамоилбензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 526,2 (M-H)-	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,91-8,08 (m, 2 H), 7,55-7,68 (m, 2 H), 7,45-7,53 (m, 1 H), 7,39-7,45 (m, 1 H), 7,35 (d, J=10,47 Гц, 1 H), 7,01-7,17 (m, 1 H), 4,63-5,30 (m, 3 H), 4,35-4,62 (m, 1 H), 3,53-3,68 (m, 1 H), 3,13-3,31 (m, 1 H), 2,17-2,33 (m, 1 H), 1,64-1,91 (m, 4 H), 1,42-1,59 (m, 1 H), 1,19-1,37 (m, 1 H), 0,52-0,76 (m, 2 H), 0,34-0,49 (m, 2 H)	C
360	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,4-дифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,66 (m, 1 H), 7,26-7,37 (m, 1 H), 7,14-7,24 (m, 1 H), 7,04 (td, J=8,30, 2,98 Гц, 1 H), 4,17-4,54 (m, 3 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,79 (tq, J=8,81, 5,94 Гц, 1 H), 3,34-3,68 (m, 4 H), 2,71-2,87 (m, 2 H), 1,85-2,32 (m, 4 H), 1,31-1,84 (m, 5 H)	A

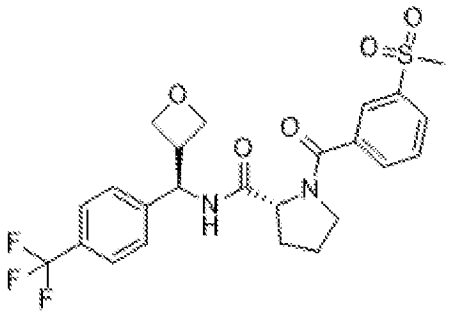
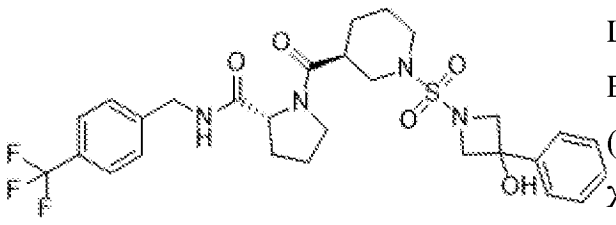
361	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 534,1 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 9,20-9,14 (m, 2H), 8,78 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,42-8,35 (m, 1H), 7,81 (dd, J=9,5, 5,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=11,0, 5,6 Гц, 1H), 4,99 (dd, J=11,4, 3,6 Гц, 1H), 4,56 (t, J=7,9 Гц, 1H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,33-1,18 (m, 2H), 1,18-1,10 (m, 1H), 0,88-0,74 (m, 2H), 0,68-0,58 (m, 1H), 0,58-0,48 (m, 1H), 0,41 (s, 1H)	Q
362	 N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 498,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,11-9,22 (m, 1 H), 8,79-9,09 (m, 1 H), 8,46-8,65 (m, 1 H), 8,26-8,46 (m, 1 H), 7,31-7,63 (m, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 3,51-3,61 (m, 2 H), 3,33-3,36 (m, 3 H), 2,14-2,31 (m, 1 H), 1,65-1,90 (m, 3 H), 0,84-1,24 (m, 1 H), -0,18-0,62 (m, 4 H)	C

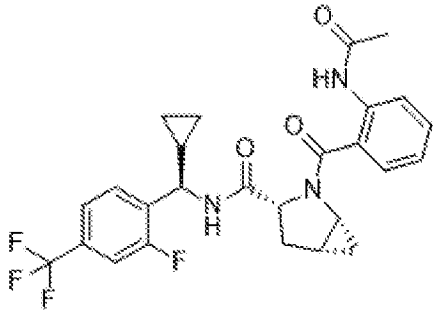
363	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-метил-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,58-7,69 (m, 3 H), 7,46 (d, J=7,88 Гц, 1 H), 7,35 (d, J=7,78 Гц, 2 H), 4,87 (dd, J=7,88, 4,56 Гц, 1 H), 4,68-4,78 (m, 2 H), 4,53-4,66 (m, 1 H), 4,05-4,15 (m, 6 H), 3,63-3,86 (m, 6 H), 3,38-3,49 (m, 1 H), 2,88-3,13 (m, 6 H), 2,69-2,83 (m, 3 H), 2,18-2,30 (m, 2 H), 1,91-2,16 (m, 5 H), 1,77-1,88 (m, 2 H), 1,55-1,74 (m, 3 H)	M
364	 (R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,49-8,76 (m, 1 H), 7,51-8,10 (m, 7 H), 4,17-4,67 (m, 2 H), 3,35-3,64 (m, 3 H), 3,24-3,30 (m, 3 H), 2,13-2,31 (m, 1 H), 1,62-1,94 (m, 3 H), 0,86-1,31 (m, 1 H), -0,06-0,65 (m, 4 H)	C
365		LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/за	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,13 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,01 (ddd, J=1,1, 1,9, 7,9 Гц, 1 H),	A

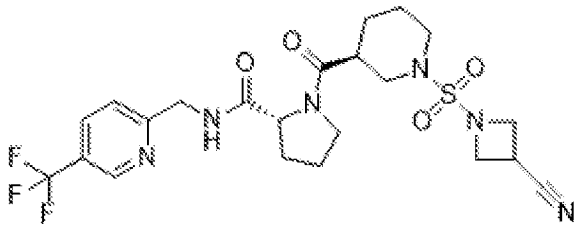
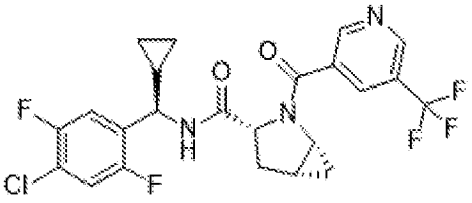
	(4S)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	ряд: 513,1 (M+H)+	7,86 (dt, J=1,4, 7,7 Гц, 1 H), 7,67 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,36 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,13 (dd, J=2,0, 10,1 Гц, 1 H), 7,05 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1 H), 5,30 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 5,07-5,24 (m, 1 H), 4,62 (dt, J=6,7, 8,7 Гц, 1 H), 4,51-4,58 (m, 2 H), 4,33 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,93 (dt, J=2,9, 12,5 Гц, 1 H), 3,59 (ddd, J=2,3, 12,7, 19,9 Гц, 1 H), 3,34-3,43 (m, 1 H), 3,25 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,42-2,53 (m, 1 H), 1,93-2,11 (m, 1 H).	
366	 (1R,3R,5R)-2-(3-цианобензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 488,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,06-8,12 (m, 2 H), 7,89 (dt, 1 H), 7,70 (td, J=0,7, 7,8 Гц, 1 H), 7,48-7,58 (m, 3 H), 5,65 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,99 (dd, J=4,1, 11,4 Гц, 1 H), 4,83-4,87 (m, 1 H), 4,60-4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, 1 H), 3,51-3,61 (m, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,30 (td,	Q

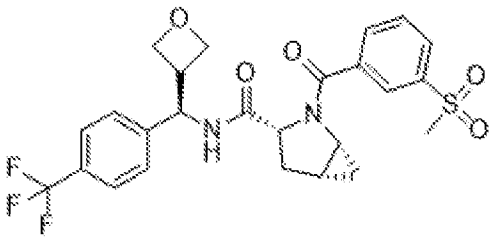
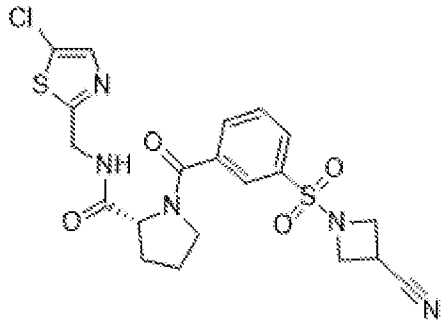
			J=3,1, 6,2 Гц, 1 H), 2,60-2,71 (m, 1 H), 1,90 (dd, J=4,1, 13,5 Гц, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,23 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,88 (ddd, J=5,4, 7,3, 8,8 Гц, 1 H).
367	 1-(((3S)-1-((3-(1H-пиррол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 568,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,34-7,49 (m, 3 H), 6,87 (t, J=1,95 Гц, 2 H), 6,22 (t, J=1,95 Гц, 2 H), 4,82 (quin, J=7,07 Гц, 1 H), 4,60 (dd, J=8,04, 1,56 Гц, 1 H), 4,39-4,54 (m, 2 H), 4,21-4,28 (m, 2 H), 4,10-4,19 (m, 2 H), 3,83 (br d, J=12,46 Гц, 2 H), 3,55-3,63 (m, 2 H), 2,92-2,99 (m, 1 H), 2,69-2,82 (m, 2 H), 2,44 (ddd, J=9,28, 6,42, 3,50 Гц, 1 H), 2,13-2,31 (m, 1 H), 2,01-2,08 (m, 1 H), 1,76-1,95 (m, 3 H), 1,43-1,72 (m, 2 H), 1,19-1,34 (m, 2 H)

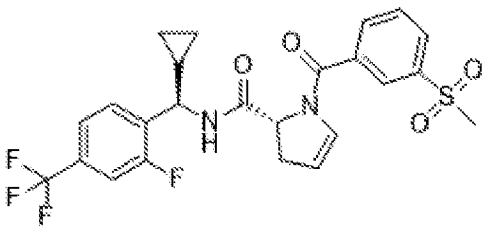
368	 N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(3-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,88 Гц, 1H), 7,79 (br d, J=7,77 Гц, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,40 (br d, J=8,09 Гц, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 4,75 (dd, J=5,18, 7,05 Гц, 1H), 4,58 (br d, J=5,91 Гц, 2H), 3,57-3,76 (m, 5H), 3,40-3,51 (m, 1H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 3H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,42-1,48 (m, 3H)	C
369	 1-(3-циклопропилбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 475,2 (M+H)+	1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,80 (m, 1 H), 7,53-7,74 (m, 3 H), 6,96-7,40 (m, 4 H), 4,23-4,66 (m, 2 H), 3,42-3,65 (m, 2 H), 2,08-2,23 (m, 1 H), 1,15-2,05 (m, 5 H), 0,06-1,09 (m, 9 H)	C

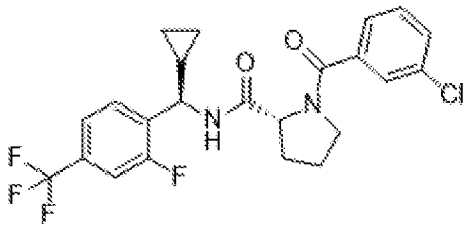
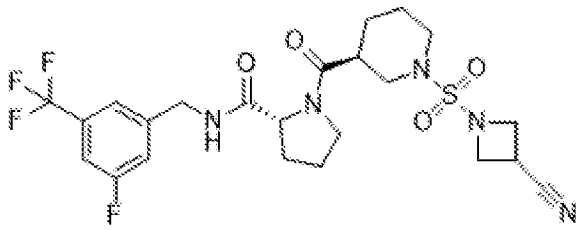
370	 1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 511,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,20 (s, 1 H), 8,09 (d, J=7,9 Гц, 2 H), 7,94 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,75 (t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,67 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,53 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 5,48 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,88 (t, J=7,1 Гц, 1 H), 4,47 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,97-4,17 (m, 1 H), 3,76 (s, 1 H), 3,60-3,69 (m, 1 H), 3,49-3,60 (m, 2 H), 2,25-2,39 (m, 2 H), 1,78-2,07 (m, 5 H).	A
371	 1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-фенил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 595,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,52-7,66 (m, 4 H), 7,34-7,45 (m, 5 H), 4,47-4,64 (m, 2 H), 4,36-4,47 (m, 1 H), 4,10-4,30 (m, 4 H), 3,81 (br t, J=14,92 Гц, 2 H), 3,55-3,68 (m, 2 H), 2,94-3,14 (m, 2 H), 2,80-2,92 (m, 1 H), 2,74 (br t, J=10,90 Гц, 1 H), 2,31-2,45 (m, 1 H), 2,12-2,31 (m, 1 H), 2,00-2,09	M

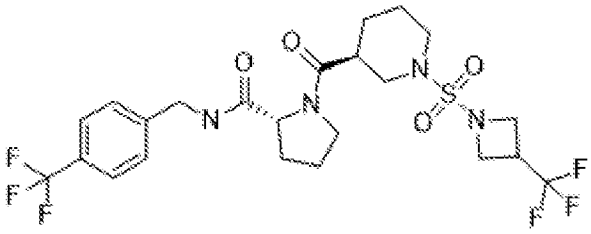
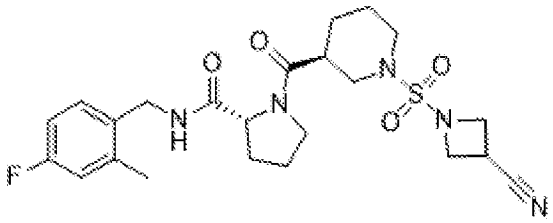
			(m, 1 H), 1,86-1,98 (m, 2 H), 1,82 (br d, J=13,49 Гц, 1 H), 1,67 (q, J=12,46 Гц, 1 H), 1,42-1,61 (m, 1 H)	
372	 (1R,3R,5R)-2-(2-ацетамидобензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 504,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,58 (s, 1 H), 9,02 (d, J=6,9 Гц, 1 H), 8,18 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,60-7,72 (m, 2 H), 7,32-7,42 (m, 2 H), 7,15 (td, J=1,1, 7,4 Гц, 1 H), 4,98 (dd, J=2,9, 11,4 Гц, 1 H), 4,46-4,54 (m, 1 H), 4,36 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 3,40-3,46 (m, 1 H), 3,00 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,56-2,65 (m, 1 H), 1,94 (s, 2 H), 1,86 (dd, J=3,0, 13,7 Гц, 1 H), 1,48-1,61 (m, 1 H), 1,18-1,29 (m, 1 H), 1,06 (t, J=7,0 Гц, 1 H), 0,57-0,67 (m, 2 H), 0,46-0,57 (m, 2 H), 0,30-0,46 (m, 2 H).	Q

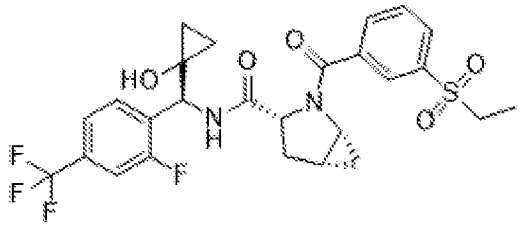
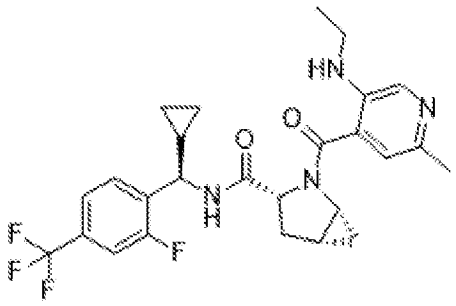
373	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,72-8,88 (m, 1H), 7,84-8,01 (m, 1H), 7,50-7,64 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 3H), 4,05-4,19 (m, 4H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,57-3,69 (m, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 2,94-3,06 (m, 1H), 2,68-2,84 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,56-1,88 (m, 4H)	A
374	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,1 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 9,17-9,11 (m, 2H), 8,65 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,50 (dd, J=9,8, 6,4 Гц, 1H), 4,94 (dd, J=11,4, 3,6 Гц, 2H), 4,50 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,04 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,81-1,64 (m, 3H), 1,28-1,06 (m, 5H), 0,82-0,67 (m, 2H), 0,59-0,49 (m, 1H), 0,45 (t, J=9,1 Гц, 2H), 0,38-0,27 (m, 2H)	Q

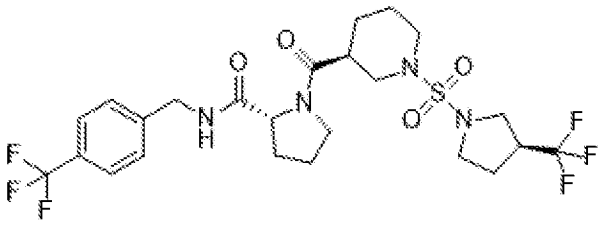
375	 (1R,3R,5R)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 523,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,40 (td, J=0,5, 1,8 Гц, 1 H), 8,13 (dddd, J=1,1, 1,8, 4,1, 7,9 Гц, 2 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 5,41 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 5,02 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,85 (dd, J=6,5, 7,7 Гц, 1 H), 4,60-4,69 (m, 2 H), 4,44 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 3,46-3,55 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,63-2,72 (m, 1 H), 1,92 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,76-1,85 (m, 1 H), 1,29 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,87-0,95 (m, 1 H).	A
376	 N-((5-хлор-1,3-тиазол-2-ил)метил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 492,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,12 (d, J=1,7 Гц, 1 H), 7,94-8,03 (m, 2 H), 7,80 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,50 (d, J=1,1 Гц, 1 H), 4,55 (t, J=2,6 Гц, 3 H), 4,07-4,17 (m, 2 H), 3,93 (dt, J=5,8, 8,6 Гц, 2 H), 3,68 (dt, J=6,9, 10,4 Гц, 1 H), 3,45-3,60 (m, 2 H), 2,28-	A

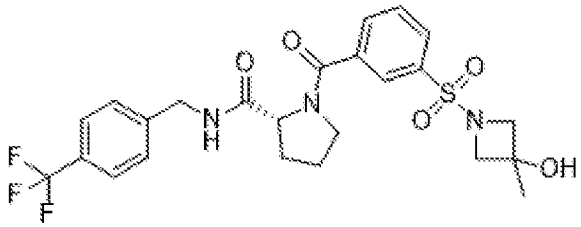
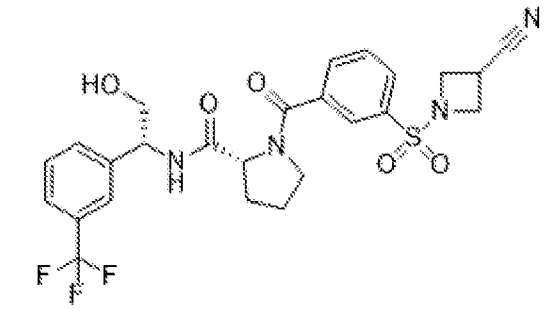
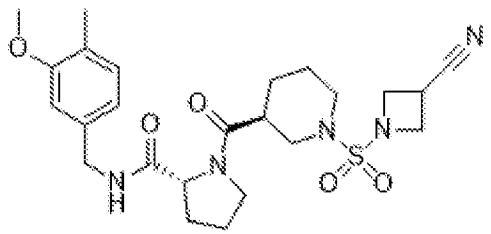
			2,40 (m, 1 H), 1,88-2,07 (m, 3 H).	
377	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2,3-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 511,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,16 (s, 1H), 8,11 (br d, J=7,79 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,66 Гц, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,43 (d, J=8,04 Гц, 1H), 7,36 (d, J=10,38 Гц, 1H), 6,31-6,37 (m, 1H), 5,33-5,39 (m, 1H), 5,10 (dd, J=3,70, 10,45 Гц, 1H), 4,61 (t, J=7,98 Гц, 1H), 3,21 (br dd, J=1,43, 17,26 Гц, 1H), 3,10-3,14 (m, 3H), 2,76-2,98 (m, 1H), 1,26-1,35 (m, 1H), 0,61-0,69 (m, 1H), 0,54-0,61 (m, 1H), 0,44-0,50 (m, 1H), 0,37-0,44 (m, 1H)	K

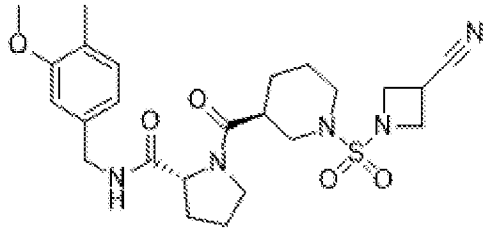
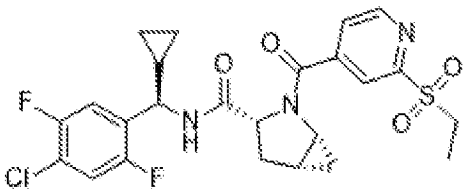
378	 1-(3-хлорбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 469,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,52-8,72 (m, 1 H), 7,27-7,74 (m, 7 H), 4,23-4,64 (m, 2 H), 3,50-3,62 (m, 1 H), 3,45-3,49 (m, 1 H), 2,13-2,22 (m, 1 H), 1,66-1,92 (m, 3 H), 0,96-1,29 (m, 1 H), 0,03-0,64 (m, 4 H)	C
379	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38-8,80 (m, 1 H), 7,46-7,56 (m, 2 H), 7,41 (br d, J=9,73 Гц, 1 H), 4,32-4,55 (m, 2 H), 4,28 (dd, J=8,50, 4,22 Гц, 1 H), 3,99-4,09 (m, 2 H), 3,87-3,96 (m, 2 H), 3,75-3,83 (m, 1 H), 3,61-3,71 (m, 1 H), 3,33-3,61 (m, 3 H), 2,73-2,85 (m, 2 H), 2,62-2,69 (m, 1 H), 2,06-2,28 (m, 1 H), 1,63-1,97 (m, 5 H), 1,35-1,57 (m, 2 H)	A

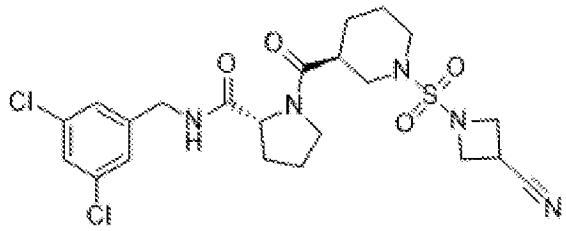
380	 1-(((3S)-1-((3-(трифторметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 571,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (m, J=8,04 Гц, 2 H), 7,41 (br s, 1 H), 7,28-7,37 (m, 2 H), 4,47-4,66 (m, 2 H), 4,37-4,47 (m, 1 H), 4,22 (quin, J=7,01 Гц, 1 H), 3,75-3,85 (m, 6 H), 3,56-3,65 (m, 2 H), 2,89 (t, J=11,81 Гц, 1 H), 2,67-2,78 (m, 2 H), 2,57 (ddd, J=10,06, 6,94, 2,98 Гц, 2 H), 2,38-2,46 (m, 1 H), 2,02-2,24 (m, 4 H), 1,85-1,98 (m, 2 H), 1,78 (br d, J=13,75 Гц, 1 H), 1,57-1,70 (m, 1 H), 1,36-1,57 (m, 2 H)	M
381	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-2-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,10-8,50 (m, 1 H), 7,16-7,24 (m, 1 H), 6,99-7,05 (m, 1 H), 6,91-6,99 (m, 1 H), 4,11-4,49 (m, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,37-3,68 (m, 4 H), 2,71-2,87 (m, 2 H), 2,59-2,69 (m, 1 H),	A

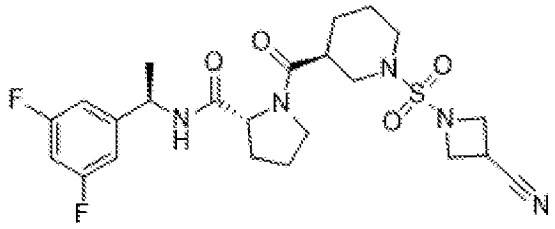
			2,16-2,33 (m, 3 H), 1,66-2,13 (m, 6 H), 1,32-1,56 (m, 2 H)	
382	 (1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-((S)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(1-гидроксициклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 555,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (br d, J=8,04 Гц, 1 H) 8,10-8,14 (m, 1 H) 8,02 (dd, J=7,72, 1,62 Гц, 2 H) 7,79 (t, J=7,79 Гц, 1 H) 7,51-7,75 (m, 4 H) 5,27-5,55 (m, 1 H) 5,00 (dd, J=11,35, 3,57 Гц, 1 H) 4,96 (d, J=7,91 Гц, 1 H) 3,32-3,38 (m, 2 H) 3,23 (td, J=6,16, 2,47 Гц, 1 H) 1,07-1,16 (m, 5 H) 0,52-0,78 (m, 6 H)	C
383	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(этиламино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 505,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d2) δ ppm 8,07 (s, 1 H), 7,43-7,56 (m, 2 H), 7,38 (d, J=10,8 Гц, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 5,09 (dd, J=10,4 Гц, 1 H), 4,58 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 3,19-3,35 (m, 3 H), 2,49 (s, 3	S

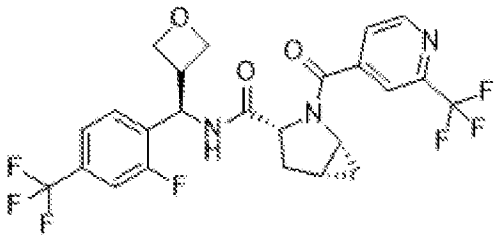
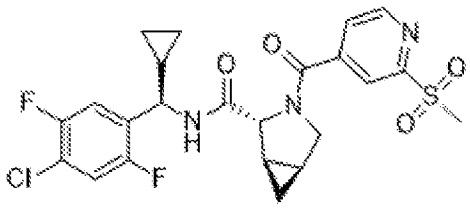
	азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		H), 2,29-2,40 (m, 1 H), 1,67-1,75 (m, 1 H), 1,39-1,56 (m, 3 H), 1,30 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 1,17-1,27 (m, 2 H), 0,92-1,00 (m, 1 H), 0,77-0,84 (m, 1 H), 0,51-0,66 (m, 2 H), 0,36-0,46 (m, 2 H).
384	 N-(4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-(((3S)-3-(трифторметил)-1-пирролидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 585,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,42 (br s, 1 H), 7,35 (d, J=7,50 Гц, 2 H), 4,57-4,67 (m, 1 H), 4,53 (dd, J=15,31, 6,49 Гц, 1 H), 4,41 (dd, J=15,31, 5,71 Гц, 1 H), 3,72-3,89 (m, 2 H), 3,52-3,66 (m, 3 H), 3,33-3,45 (m, 3 H), 2,87-3,09 (m, 2 H), 2,62-2,84 (m, 3 H), 2,44 (ddd, J=9,34, 6,36, 3,50 Гц, 1 H), 2,01-2,24 (m, 4 H), 1,85-1,98 (m, 2 H), 1,76-1,83 (m, 1 H), 1,62-1,75 (m, 1 H), 1,39-1,60 (m, 1 H)

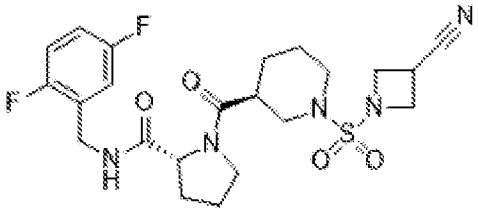
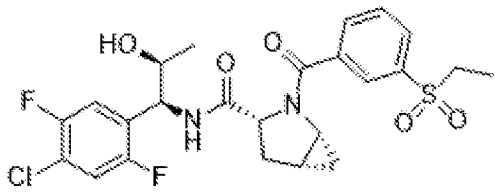
385	 1-(3-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 562,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,33-8,07 (m, 8H), 7,16-7,26 (m, 1H), 4,54-4,78 (m, 2H), 4,06-4,20 (m, 2H), 3,72-3,77 (m, 2H), 3,57-3,69 (m, 3H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,12-2,26 (m, 2H), 1,58-1,99 (m, 1H), 1,43-1,53 (m, 3H)	C
386	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-2-гидрокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 551,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,48 (s, 1 H), 7,20-8,02 (m, 8 H), 4,74-5,06 (m, 2 H), 4,25-4,67 (m, 1 H), 3,78-4,10 (m, 4 H), 3,43-3,71 (m, 5 H), 2,16-2,31 (m, 1 H), 1,73-2,01 (m, 3 H)	A
387	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-метокси-4-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 504,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,18-8,60 (m, 1 H), 7,00-7,12 (m, 1 H), 6,77-6,88 (m, 1 H), 6,66-6,75 (m, 1 H), 4,19-4,50 (m, 3 H), 3,99-4,13 (m, 2 H), 3,85-3,98 (m, 2 H), 3,71-3,84 (m, 4 H), 3,46-3,69 (m, 4 H),	A

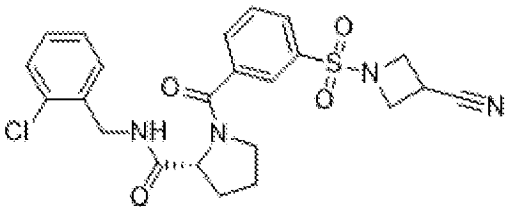
			2,60-2,83 (m, 3 H), 2,02-2,38 (m, 4 H), 1,66-2,01 (m, 5 H), 1,31-1,56 (m, 2 H)	
388	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2-метокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид, 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2-метокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 572,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,81 (m, 1 H), 7,49-7,82 (m, 4 H), 5,00-5,22 (m, 1 H), 4,32-4,59 (m, 1 H), 4,06 (br t, J=8,24 Гц, 2 H), 3,88-3,99 (m, 2 H), 3,74-3,86 (m, 1 H), 3,47-3,67 (m, 6 H), 3,21-3,27 (m, 3 H), 2,59-2,90 (m, 3 H), 2,02-2,34 (m, 1 H), 1,62-2,00 (m, 5 H), 1,30-1,57 (m, 2 H)	A
389	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(этилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,1 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,83-8,99 (m, 1 H), 8,39-8,74 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,95 (dd, J=4,80, 1,43 Гц, 1 H), 7,31-7,79 (m, 2 H), 4,56-5,03 (m, 2 H), 4,02-4,54 (m, 2 H), 3,76 (td, J=6,23, 2,34 Гц, 1 H), 3,40-3,54 (m, 2 H), 3,29 (td, J=6,16, 2,47 Гц, 1 H), 2,53-2,77 (m, 1 H), 1,54-1,81 (m, 2	H

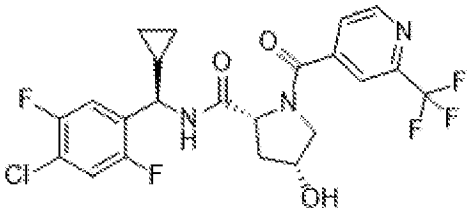
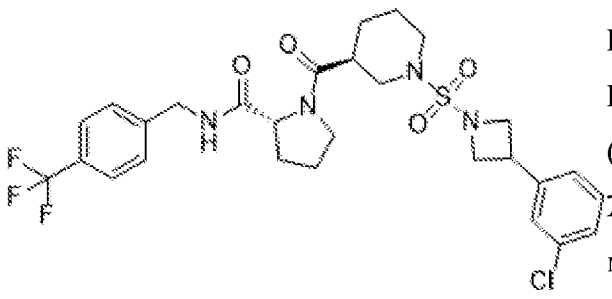
			H), 1,05-1,31 (m, 5 H), 0,41-0,99 (m, 3 H), -0,25-0,40 (m, 3 H)	
390	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,5-дихлорбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,54 (br t, J=5,86 Гц, 1 H), 7,25 (t, J=1,87 Гц, 1 H), 7,11 (d, J=1,87 Гц, 2 H), 4,63 (dd, J=7,98, 2,07 Гц, 1 H), 4,52 (dd, J=15,65, 7,05 Гц, 1 H), 4,23 (dd, J=15,65, 5,18 Гц, 1 H), 4,06-4,16 (m, 4 H), 3,73-3,82 (m, 2 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,68, 6,56 Гц, 1 H), 2,99 (dd, J=12,75, 10,99 Гц, 1 H), 2,66-2,83 (m, 2 H), 2,48 (ddt, J=12,44, 6,63, 2,75, 2,75 Гц, 1 H), 2,13-2,27 (m, 1 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 1,98 (br d, J=12,96 Гц, 1 H), 1,79-1,94 (m, 2 H), 1,62-1,74 (m, 1 H), 1,51-1,61 (m, 1	A

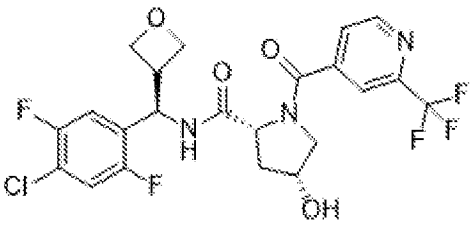
			H)	
391	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,5-дифторфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,16-8,65 (m, 1 H), 6,94-7,18 (m, 3 H), 4,84-4,98 (m, 1 H), 4,24-4,51 (m, 1 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 3,52-3,65 (m, 3 H), 3,32-3,51 (m, 1 H), 2,65-2,86 (m, 2 H), 2,19-2,35 (m, 1 H), 2,04-2,15 (m, 1 H), 1,62-1,96 (m, 5 H), 1,38-1,56 (m, 2 H), 1,08-1,36 (m, 3 H)	A

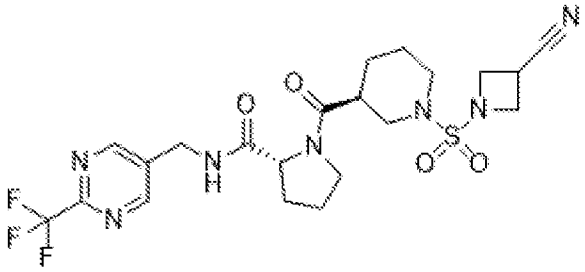
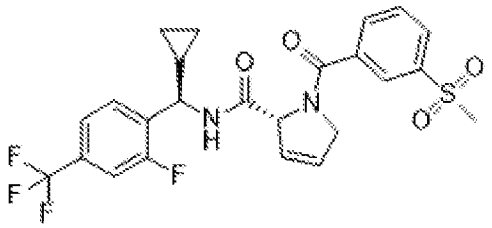
392	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 532,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,91 (d, 1 H), 8,63 (d, J=8,0, 125,8 Гц, 1 H), 7,85-8,04 (m, 2 H), 7,58-7,74 (m, 3 H), 7,37-7,58 (m, 1 H), 5,49 (t, 2 H), 4,90 (dd, J=3,6, 11,3 Гц, 1 H), 4,65 (dd, J=6,3, 7,7 Гц, 1 H), 4,52 (dd, J=6,2, 7,9 Гц, 1 H), 4,41 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 4,20-4,38 (m, 1 H), 3,59-3,88 (m, 1 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 3,29 (dd, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,56-2,76 (m, 1 H), 1,57-1,76 (m, 2 H), 1,14 (td, J=2,5, 5,1 Гц, 1 H), 0,66-0,80 (m, 1 H).	Q
393	 (1R,2R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-3-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,74-8,89 (m, 1 H), 8,01-8,14 (m, 1 H), 7,49-7,63 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H), 7,06 (br d, J=6,95 Гц, 1 H), 4,79-5,35 (m, 1 H), 4,21-4,52 (m, 1 H), 3,82-4,19 (m, 1 H), 3,39 (d, J=10,26 Гц, 1 H),	C

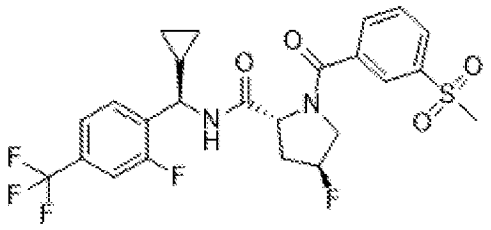
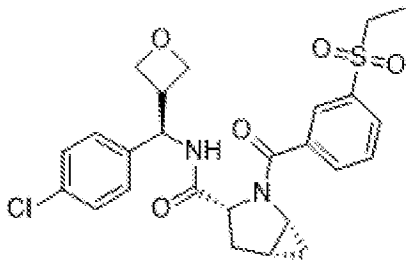
			3,21-3,32 (m, 3 H), 1,85 (td, J=7,44, 4,09 Гц, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,11-1,29 (m, 1 H), 0,87 (td, J=7,67, 6,01 Гц, 1 H), 0,51-0,70 (m, 2 H), 0,33-0,49 (m, 2 H), 0,19-0,33 (m, 1 H)	
394	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,5-дифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28-8,70 (m, 1 H), 7,17-7,28 (m, 1 H), 7,01-7,17 (m, 2 H), 4,19-4,56 (m, 3 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 3,87-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,38-3,70 (m, 4 H), 2,68-2,91 (m, 2 H), 1,88-2,33 (m, 4 H), 1,33-1,87 (m, 5 H)	A
395	 (1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2-гидроксипропил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,45 (d, J=8,43 Гц, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,00-8,06 (m, 2 H) 7,80 (t, J=7,79 Гц, 1 H) 7,62 (dd, J=9,41, 6,16 Гц, 1 H) 7,41 (dd, J=9,99, 6,10 Гц, 1 H) 5,09 (dd, J=11,29, 3,50 Гц, 1 H) 4,93-4,99 (m, 2 H) 3,79-	C

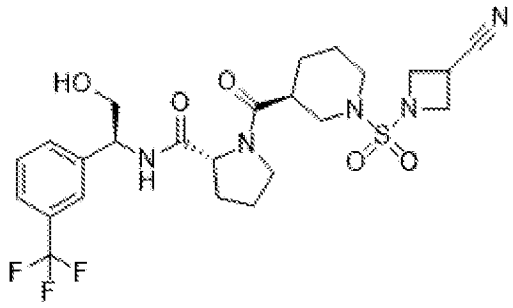
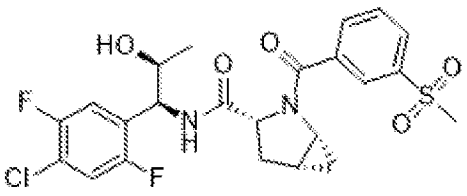
			3,86 (m, 1 H) 3,33-3,37 (m, 2 H) 3,25 (td, J=6,07, 2,40 Гц, 1 H) 2,54-2,62 (m, 1 H) 1,74-1,79 (m, 1 H) 1,65-1,72 (m, 1 H) 1,07-1,13 (m, 7 H) 0,71-0,78 (m, 1 H)	
396	 N-(2-хлорбензил)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 485,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,13 (q, J=2,0 Гц, 1 H), 7,99 (ddd, J=1,6, 3,1, 8,2 Гц, 2 H), 7,79 (dd, J=6,5, 9,1 Гц, 1 H), 7,50 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,34-7,41 (m, 1 H), 7,17-7,33 (m, 3 H), 4,64 (ddd, J=2,4, 6,1, 8,4 Гц, 1 H), 4,53 (d, J=2,3 Гц, 2 H), 4,11 (td, J=2,3, 8,8 Гц, 2 H), 3,92 (dtd, J=2,5, 5,6, 8,2 Гц, 3 H), 3,68 (dt, J=7,0, 9,7 Гц, 1 H), 3,48-3,61 (m, 2 H), 2,28-2,46 (m, 1 H), 2,00-2,07 (m, 2 H), 1,83-1,95 (m, 1 H).	A

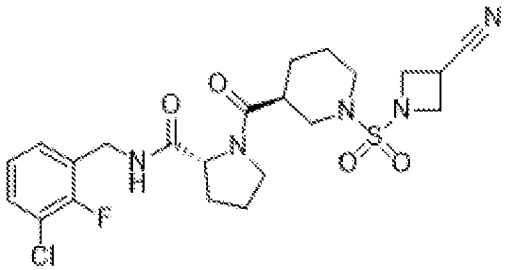
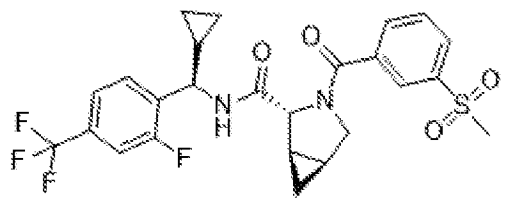
397	 (4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-гидрокси-1-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 504,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,01 (dd, J=4,9, 33,8 Гц, 1 H), 8,71 (dd, J=7,6, 67,9 Гц, 1 H), 8,04 (dt, J=1,2, 32,3 Гц, 1 H), 7,91 (ddd, J=1,1, 4,4, 61,1 Гц, 1 H), 7,74 (ddd, J=6,2, 9,4, 12,0 Гц, 1 H), 7,52-7,68 (m, 1 H), 5,28 (dd, J=5,4, 83,6 Гц, 1 H), 4,57-4,68 (m, 1 H), 4,41-4,57 (m, 1 H), 4,16-4,40 (m, 1 H), 3,85 (ddd, J=5,9, 11,0, 103,4 Гц, 1 H), 3,37-3,46 (m, 1 H), 2,56 (ddd, J=5,9, 9,1, 14,7 Гц, 1 H), 1,77-1,87 (m, 1 H), 1,35 (dq, J=3,6, 4,5, 8,2 Гц, 1 H), 0,58-0,75 (m, 1 H), 0,52 (s, 1 H), 0,40-0,49 (m, 1 H).	Q
398	 1-(((3S)-1-((3-(3-хлорфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 613,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,43 (t, J=6,76 Гц, 1 H), 7,24-7,36 (m, 5 H), 4,60 (br d, J=6,49 Гц, 1 H), 4,39-4,55 (m, 3 H), 4,17-4,23 (m, 3	M

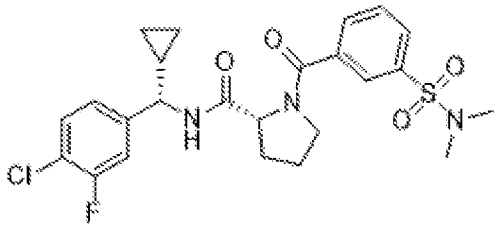
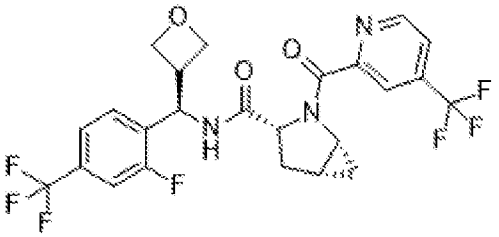
	(трифторметил)бензил)-D-пролинамид		Н), 3,97 (t, J=7,40 Гц, 3 Н), 3,84 (br d, J=12,20 Гц, 3 Н), 3,75 (quin, J=7,72 Гц, 1 Н), 3,56-3,65 (m, 3 Н), 2,96 (t, J=11,94 Гц, 1 Н), 2,68-2,84 (m, 3 Н), 2,44 (ddd, J=9,21, 6,36, 3,37 Гц, 1 Н), 2,14-2,31 (m, 1 Н), 2,00-2,09 (m, 1 Н), 1,85-1,95 (m, 3 Н), 1,76-1,84 (m, 1 Н), 1,61-1,74 (m, 1 Н), 1,53 (qd, J=12,72, 3,63 Гц, 1 Н)	
399	 (4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-гидрокси-1-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 520,1 (M+H)+	1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,88 (d, J=4,9 Гц, 1 Н), 8,02 (s, 1 Н), 7,84 (ddd, J=1,5, 4,3, 6,3 Гц, 1 Н), 7,35 (ddd, J=6,2, 9,5, 26,1 Гц, 2 Н), 5,64 (dd, J=5,2, 10,2 Гц, 1 Н), 4,70 (dd, J=6,4, 7,8 Гц, 1 Н), 4,58-4,66 (m, 2 Н), 4,39-4,50 (m, 1 Н), 4,31-4,39 (m, 1 Н), 3,68 (dd, J=5,3, 10,6 Гц, 1 Н), 3,52-3,59 (m, 1 Н), 3,47 (dd, J=4,6, 10,5 Гц, 1 Н), 2,43-2,59	Q

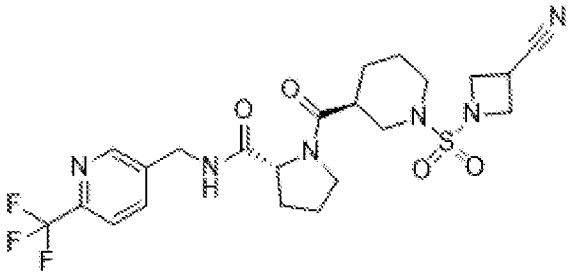
			(m, 1 H), 1,85-1,99 (m, 1 H).	
400	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((2-(трифторметил)-5-пиримидинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 530,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,86-8,98 (m, 2 H), 8,48-8,81 (m, 1 H), 4,33-4,58 (m, 2 H), 4,19-4,28 (m, 1 H), 4,01-4,11 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,31-3,70 (m, 4 H), 2,72-2,89 (m, 2 H), 2,58-2,70 (m, 1 H), 1,62-2,40 (m, 6 H), 1,33-1,56 (m, 2 H)	A
401	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 511,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,12-8,24 (m, 1 H), 7,96-8,12 (m, 1 H), 7,76-7,91 (m, 1 H), 7,67-7,76 (m, 1 H), 7,40-7,61 (m, 3 H), 7,32-7,39 (m, 1 H), 5,89-6,18 (m, 2 H), 5,44-5,61 (m, 1 H), 4,54-4,66 (m, 1 H), 4,34-4,53 (m, 1 H), 4,05-4,19 (m, 1	C

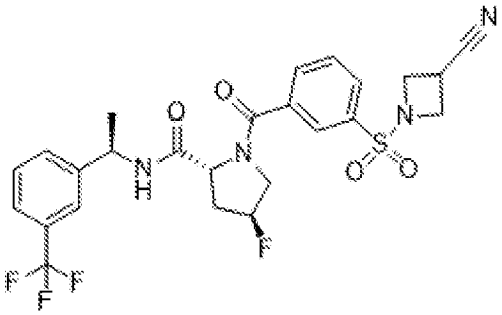
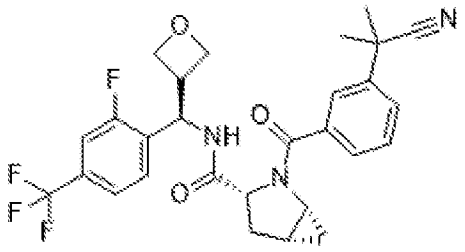
			H), 3,06-3,17 (m, 3 H), 1,07-1,36 (m, 1 H), 0,59-0,73 (m, 1 H), 0,52-0,59 (m, 1 H), 0,11-0,50 (m, 2 H)	
402	 (2R,4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,55-8,94 (m, 1 H), 7,44-8,13 (m, 7 H), 5,16-5,46 (m, 1 H), 4,56-4,80 (m, 2 H), 3,48-4,15 (m, 3 H), 3,26-3,31 (m, 3 H), 1,81-2,05 (m, 1 H), 0,80-1,27 (m, 1 H), -0,28-0,68 (m, 4 H)	C
403	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлорфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 503,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,35 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,13 (dt, J=1,3, 7,7 Гц, 1 H), 8,07 (ddd, J=1,1, 1,9, 7,9 Гц, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,35-7,41 (m, 2 H), 7,28-7,34 (m, 2 H), 5,33 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,99 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,83 (dd, J=6,4, 7,7 Гц, 1 H), 4,58-4,67 (m, 2 H), 4,40 (t, J=6,3 Гц, 1	A

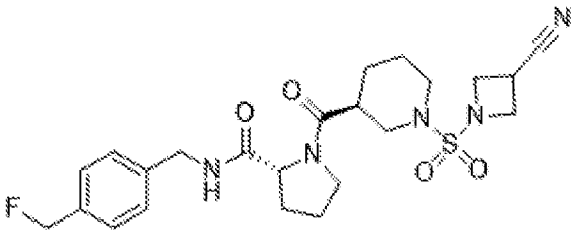
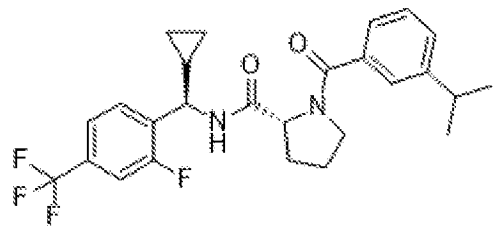
			H), 3,42-3,52 (m, 1 H), 3,23-3,38 (m, 7 H), 2,66 (dddd, J=1,1, 6,5, 11,4, 12,4 Гц, 1 H), 1,91 (dd, 1 H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 1,23-1,31 (m, 4 H), 0,90 (dtd, J=1,1, 5,6, 9,0 Гц, 1 H).	
404	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 558,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,13-8,81 (m, 1 H), 7,46-7,70 (m, 4 H), 4,82-5,00 (m, 2 H), 4,32-4,60 (m, 1 H), 4,01-4,15 (m, 2 H), 3,89-4,00 (m, 2 H), 3,75-3,85 (m, 1 H), 3,46-3,70 (m, 5 H), 3,35-3,42 (m, 1 H), 2,70-2,89 (m, 2 H), 2,62-2,70 (m, 1 H), 2,07-2,39 (m, 1 H), 1,60-1,98 (m, 5 H), 1,31-1,58 (m, 2 H)	A
405	 (1R,3R,5R)-N-((1S,2S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2-гидроксипропил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,21-8,49 (m, 1 H) 7,19-8,20 (m, 6 H) 4,64-5,12 (m, 3 H) 3,68-3,88 (m, 1 H) 3,22-3,28 (m, 4 H) 2,57 (td, J=12,52, 6,23 Гц, 1 H) 1,53-1,81 (m, 2 H) 0,41-	A

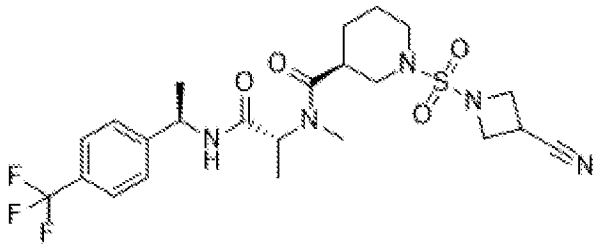
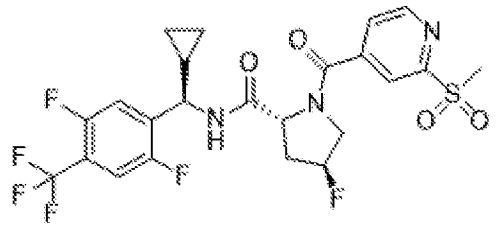
			1,16 (m, 5 H)	
406	 N-(3-хлор-2-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,79 (m, 1 H), 7,09-7,55 (m, 3 H), 4,21-4,51 (m, 3 H), 3,99-4,14 (m, 2 H), 3,88-3,99 (m, 2 H), 3,73-3,85 (m, 1 H), 3,34-3,69 (m, 4 H), 2,71-2,88 (m, 2 H), 2,61-2,71 (m, 1 H), 1,63-2,30 (m, 6 H), 1,32-1,55 (m, 2 H)	A
407	 (1R,2R,5S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,97-8,10 (m, 2 H), 7,72-7,80 (m, 1 H), 7,65-7,72 (m, 1 H), 7,46-7,53 (m, 1 H), 7,39-7,46 (m, 1 H), 7,30-7,39 (m, 1 H), 7,22-7,27 (m, 1 H), 4,85-4,97 (m, 1 H), 4,53-4,65 (m, 1 H), 3,87 (dd, J=10,31, 4,09 Гц, 1 H), 3,45 (d, J=10,37	C

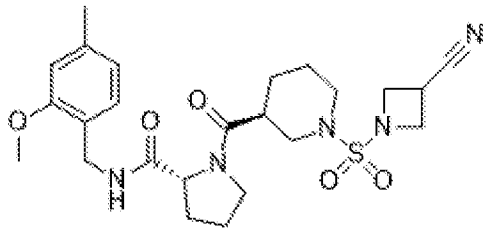
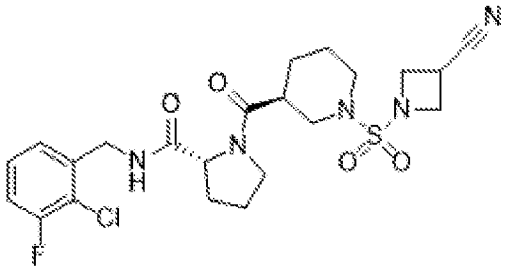
			Гц, 1 H), 3,10 (s, 2 H), 3,00-3,13 (m, 1 H), 1,83-1,91 (m, 1 H), 1,62-1,71 (m, 1 H), 1,21-1,34 (m, 1 H), 0,78-0,89 (m, 1 H), 0,50-0,69 (m, 2 H), 0,29-0,49 (m, 2 H), 0,19-0,27 (m, 1 H)	
408	 N-((S)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,56 (br d, J=8,04 Гц, 1 H), 6,65-7,92 (m, 7 H), 4,01-4,58 (m, 2 H), 3,43-3,72 (m, 2 H), 2,63 (s, 6 H), 2,25 (br s, 1 H), 1,71-2,01 (m, 3 H), 1,00-1,14 (m, 1 H), 0,18-0,62 (m, 4 H)	A
409	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,1 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,93 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,74 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8,23-8,13 (m, 2H), 7,85 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,77 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,62-7,36 (m, 5H), 5,72 (dd, J=11,7, 3,0 Гц, 1H), 5,67 (d, J=10,2 Гц, 1H), 5,32 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=11,5, 3,8 Гц, 1H), 4,72-4,61	Q

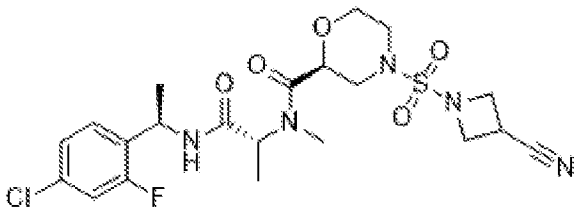
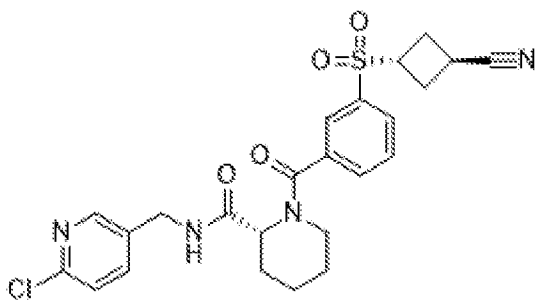
			(m, 2H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,42 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,16 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,04 (t, J=6,3 Гц, 1H), 3,97 (td, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 3,57 (d, J=15,6 Гц, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,99 (dd, J=13,4, 3,0 Гц, 1H), 1,92 (dd, J=13,5, 3,8 Гц, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,18-1,11 (m, 1H), 0,99-0,72 (m, 5H)
410	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,78* (t, J=5,77 Гц, 1 H), 8,62-8,68 (m, 1 H), 8,45 (t, J=5,97 Гц, 1 H), 7,90 (t, J=6,81 Гц, 1 H), 7,83-7,88 (m, 1 H), 4,24-4,52 (m, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,90-3,97 (m, 2 H), 3,79 (tq, J=8,85, 6,00 Гц, 1 H), 3,31-3,69 (m, 4 H), 2,73-2,89 (m, 2 H), 2,65 (tt, J=11,14, 3,39 Гц, 1 H), 2,26-2,34* (m, 1	C

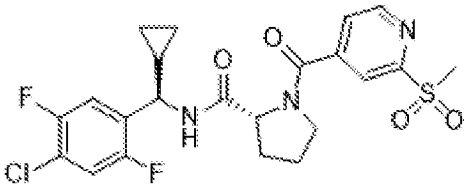
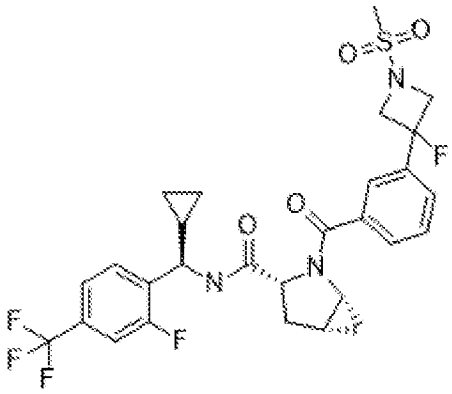
			Н), 2,17-2,26* (m, 1 Н), 2,07-2,15 (m, 1 Н), 1,66-1,99 (m, 5 Н), 1,36-1,55 (m, 2 Н). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 3:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.	
411	 (4S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-4-фтор-N-((1R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 530,2 (M+H)+	1Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38-8,76 (m, 1 Н), 7,72-8,04 (m, 4 Н), 7,43-7,67 (m, 4 Н), 5,21-5,47 (m, 1 Н), 4,56-5,09 (m, 2 Н), 3,60-4,07 (m, 7 Н), 2,53-2,61 (m, 1 Н), 1,90-2,08 (m, 1 Н), 0,96-1,48 (m, 3 Н)	C
412	 (1R,3R,5R)-2-(3-(2-циано-2-пропанил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 530,2 (M+H)+	1Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,00 (t, J=1,8 Гц, 1 Н), 7,75 (dt, J=1,4, 7,6 Гц, 1 Н), 7,71 (ddd, J=1,1, 2,1, 8,0 Гц, 1 Н), 7,54-7,59 (m, 3 Н), 7,49-7,54 (m, 1 Н), 5,66 (d, J=10,1 Гц, 1 Н), 5,00 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1	Q

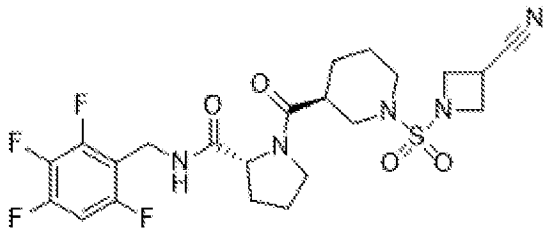
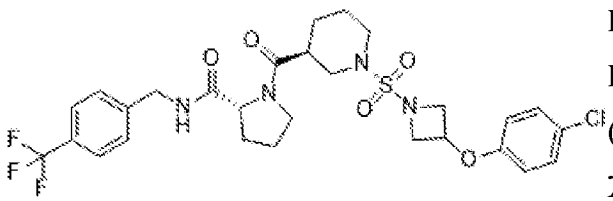
			H), 4,83-4,86 (m, 1 H), 4,62-4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,30 (dd, J=2,7, 6,3 Гц, 1 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 1,91 (dd, J=4,2, 13,6 Гц, 1 H), 1,78 (s, 8 H), 1,24 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,89 (dt, J=5,7, 8,6 Гц, 1 H).	
413	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(фторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 7,25-7,42 (m, 4 H), 5,40-5,44 (m, 1 H), 5,32-5,35 (m, 1 H), 4,25-4,50 (m, 3 H), 4,03-4,11 (m, 2 H), 3,90-3,97 (m, 2 H), 3,76-3,83 (m, 1 H), 3,34-3,69 (m, 4 H), 2,73-2,86 (m, 2 H), 2,61-2,70 (m, 1 H), 2,03-2,23 (m, 1 H), 1,66-1,96 (m, 5 H), 1,34-1,55 (m, 2 H)	F
414	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2-пропанил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 477,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,93 (br d, J=6,75 Гц, 1 H), 7,45-7,57 (m, 1 H), 7,29-7,44 (m, 7 H), 4,83 (dd, J=7,66, 4,80 Гц, 1 H), 4,65	C

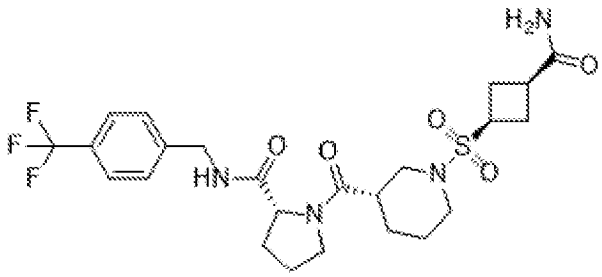
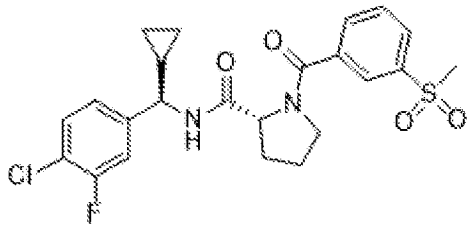
			(t, J=7,79 Гц, 1 H), 3,37-3,61 (m, 2 H), 2,97 (dt, J=13,75, 6,88 Гц, 1 H), 2,41-2,54 (m, 1 H), 1,93-2,19 (m, 2 H), 1,76-1,93 (m, 1 H), 1,29 (d, J=6,75 Гц, 7 H), 0,48-0,71 (m, 2 H), 0,33-0,48 (m, 2 H)	
415	 (3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-(((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)этил)-3-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 530,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,56 (m, 1 H), 7,68 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,47-7,57 (m, 2 H), 4,85-5,04 (m, 2 H), 4,01-4,12 (m, 2 H), 3,90-3,99 (m, 2 H), 3,48-3,84 (m, 3 H), 2,69-2,97 (m, 6 H), 1,65-1,91 (m, 2 H), 1,33-1,61 (m, 6 H), 1,23 (dd, J=9,34, 7,27 Гц, 2 H)	B
416	 (4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 550,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,67-8,99 (m, 2 H), 7,68-8,08 (m, 3 H), 7,37-7,60 (m, 1 H), 5,21-5,39 (m, 1 H), 4,52-4,68 (m, 2 H), 3,84-4,01 (m, 1 H), 3,55-3,71 (m, 1 H), 3,26-3,41 (m, 3 H), 2,53-2,63 (m, 1 H),	C

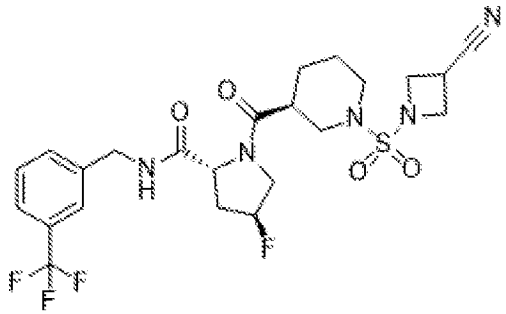
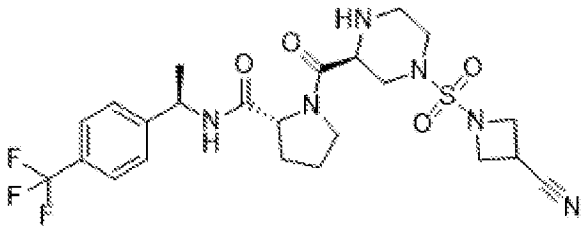
			1,90-2,11 (m, 1 H), 0,86-1,31 (m, 1 H), -0,26-0,69 (m, 4 H)	
417	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метокси-4-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 504,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,93-8,43 (m, 1 H), 6,92-7,15 (m, 1 H), 6,62-6,89 (m, 2 H), 4,11-4,53 (m, 3 H), 3,87-4,09 (m, 4 H), 3,71-3,82 (m, 4 H), 3,42-3,70 (m, 4 H), 2,61-2,90 (m, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 1,68-2,22 (m, 6 H), 1,33-1,56 (m, 1 H)	A
418	 N-(2-хлор-3-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28-8,76 (m, 1 H), 7,00-7,48 (m, 3 H), 4,24-4,38 (m, 3 H), 3,98-4,06 (m, 1 H), 3,85-3,97 (m, 2 H), 3,71-3,83 (m, 1 H), 3,31-3,67 (m, 4 H), 2,72-2,86 (m, 2 H), 2,62-2,70 (m, 1 H), 2,06-2,28 (m, 1 H), 1,67-1,98 (m, 5 H), 1,30-1,52 (m, 2 H),	A

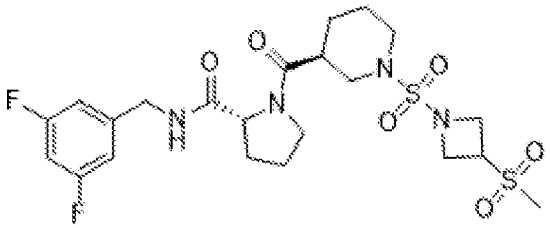
			1,20-2,03 (m, 1 H)	
419	 (2S)-N-((2R)-1-(((1R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-1-оксо-2-пропанил)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-2-морфолинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,34-8,53 (m, 1 H), 7,34-7,48 (m, 2 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 5,00-5,17 (m, 1 H), 4,59-4,88 (m, 1 H), 4,26-4,41 (m, 1 H), 4,08-4,18 (m, 2 H), 3,97-4,07 (m, 2 H), 3,79-3,96 (m, 2 H), 3,57-3,75 (m, 1 H), 3,34-3,54 (m, 2 H), 3,04 (ddd, J=16,84, 12,36, 9,99 Гц, 1 H), 2,64-2,99 (m, 4 H), 1,29-1,39 (m, 3 H), 1,24 (dd, J=17,19, 6,94 Гц, 3 H)	C
420	 (2R)-N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-((3-((транс-3-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 501,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,21-8,76 (m, 2H), 7,61-8,04 (m, 5H), 7,38-7,55 (m, 1H), 4,01-5,25 (m, 4H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 1H),	L

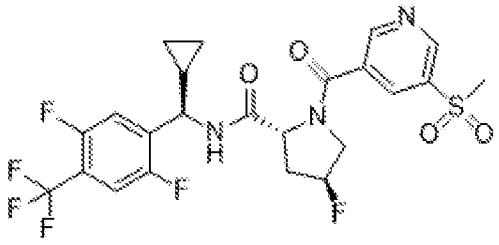
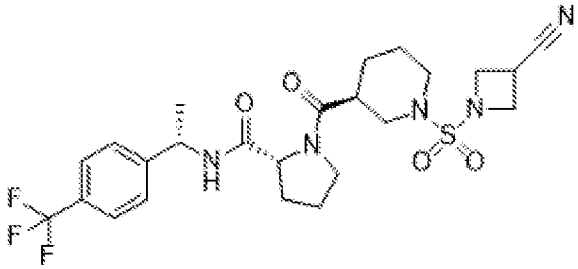
	цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид		2,55-2,66 (m, 4H), 2,04-2,28 (m, 1H), 1,20-1,77 (m, 5H)	
421	 N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 498,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,83-8,96 (m, 1 H), 8,64 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,76-8,12 (m, 2 H), 7,39-7,69 (m, 2 H), 4,09-4,55 (m, 2 H), 3,49-3,64 (m, 2 H), 3,32 (br d, J=15,05 Гц, 3 H), 2,10-2,32 (m, 1 H), 1,64-1,94 (m, 3 H), 0,86-1,24 (m, 1 H), 0,37 (br s, 4 H)	C
422	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(3-фтор-1-(метилсульфонил)-3-азетидинил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 598,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,80-8,86 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,81-7,86 (m, 1 H), 7,71-7,77 (m, 1 H), 7,58-7,70 (m, 2 H), 7,51-7,55 (m, 1 H), 7,43-7,49 (m, 1 H), 4,30-4,52 (m, 6 H), 3,06-3,12 (m, 3 H), 2,64-2,73 (m, 1 H), 1,91-1,97 (m, 1	W

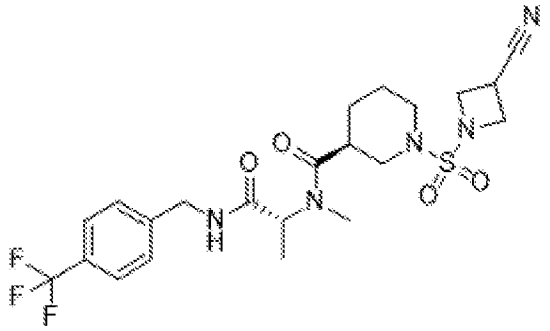
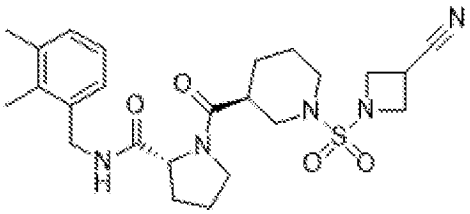
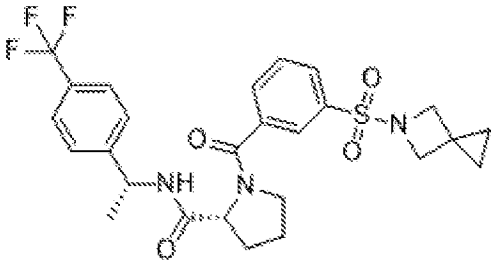
			H), 1,75-1,81 (m, 1 H), 1,24-1,35 (m, 2 H), 1,15-1,19 (m, 1 H), 0,82-0,89 (m, 1 H), 0,64-0,73 (m, 1 H), 0,41-0,60 (m, 3 H).	
423	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3,4,6-тетрафторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,21-8,67 (m, 1 H), 7,36-7,55 (m, 1 H), 4,15-4,44 (m, 3 H), 4,01-4,08 (m, 2 H), 3,86-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,36-3,62 (m, 4 H), 2,57-2,83 (m, 3 H), 1,81-2,25 (m, 4 H), 1,63-1,77 (m, 2 H), 1,32-1,57 (m, 2 H)	A
424	 1-(((3S)-1-((3-(4-хлорфенокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 629,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,44 (br s, 1 H), 7,28-7,40 (m, 2 H), 7,23-7,26 (m, 2 H), 6,64-6,70 (m, 2 H), 4,83-4,90 (m, 1 H), 4,56-4,68 (m, 1 H), 4,36-4,56 (m, 2 H), 4,11-4,29 (m, 2 H), 4,00 (dt, J=8,63, 4,12 Гц, 2 H), 3,81 (br d, J=12,72 Гц, 2	M

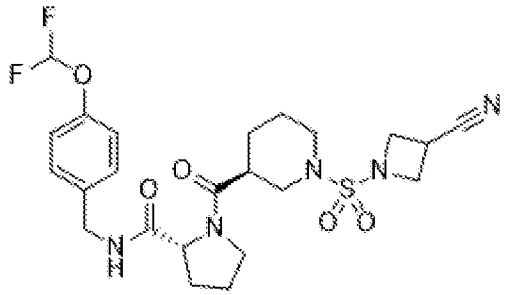
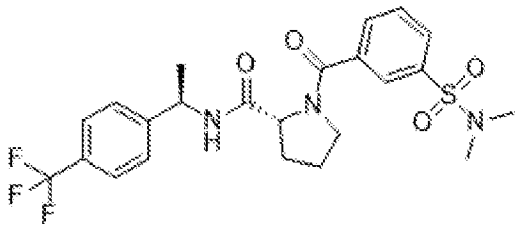
			H), 3,52-3,65 (m, 2 H), 2,89-2,99 (m, 1 H), 2,67-2,81 (m, 2 H), 2,42-2,62 (m, 1 H), 2,11-2,33 (m, 2 H), 1,97-2,09 (m, 1 H), 1,59-1,94 (m, 5 H), 1,44-1,59 (m, 2 H)	
425	 1-(((3S)-1-((цис-3-карбамоилциклобутил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 545,2 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,65 (dd, J=18,5, 7,9 Гц, 2H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 2H), 4,66-4,38 (m, 3H), 3,94-3,68 (m, 4H), 3,69-3,39 (m, 1H), 3,11 (p, J=9,1 Гц, 1H), 2,91 (q, J=11,7, 11,0 Гц, 1H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,62 (q, J=10,1 Гц, 2H), 2,54-2,41 (m, 2H), 2,41-2,21 (m, 1H), 2,16-1,89 (m, 4H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 2H)	R
426	 N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 479,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,37-8,60 (m, 1 H), 7,04-8,09 (m, 7 H), 3,82-4,56 (m, 2 H), 3,39-3,67 (m, 2 H), 3,21-3,31 (m, 3 H), 2,15-2,34 (m, 1 H),	C

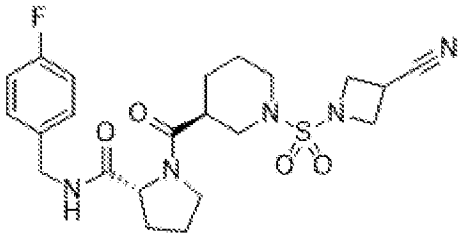
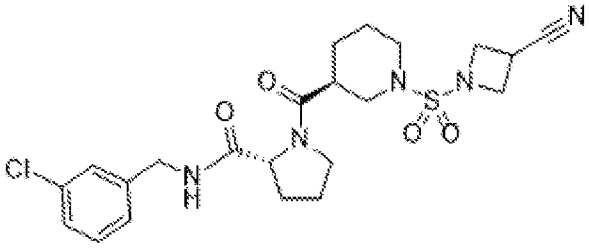
	пролинамид			1,68-1,93 (m, 3 H), -0,19-1,23 (m, 5 H)
427	 (4S)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-фтор-N-(3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,55-8,87 (m, 1 H), 7,61-7,67 (m, 1 H), 7,52-7,61 (m, 3 H), 5,23-5,49 (m, 1 H), 4,32-4,68 (m, 3 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,89-4,02 (m, 3 H), 3,70-3,88 (m, 2 H), 3,55 (br d, J=11,55 Гц, 2 H), 2,72-2,90 (m, 2 H), 2,61-2,72 (m, 1 H), 2,39-2,47 (m, 1 H), 1,94-2,21 (m, 1 H), 1,78-1,93 (m, 1 H), 1,72 (br d, J=13,36 Гц, 1 H), 1,45-1,57 (m, 1 H), 1,31-1,45 (m, 1 H)	C
428	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 543,2	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,53-7,65 (m, 2 H), 7,28-7,45 (m, 3 H), 5,03 (t, J=6,95 Гц, 1 H), 4,53 (br d, J=6,84 Гц, 1 H),	M

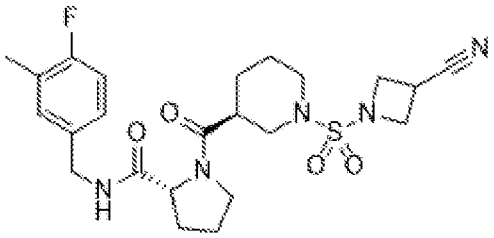
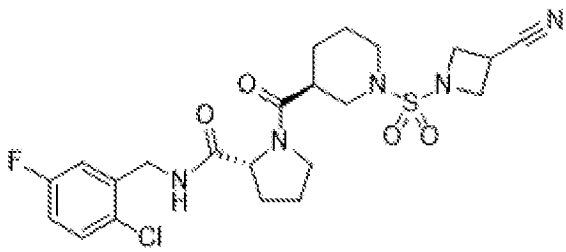
	(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	(M+Na)+	4,03-4,25 (m, 4 H), 3,83 (br t, J=7,46 Гц, 1 H), 3,66-3,78 (m, 2 H), 3,41-3,63 (m, 3 H), 3,15 (br d, J=13,68 Гц, 1 H), 2,76-2,99 (m, 3 H), 1,77-2,47 (m, 5 H), 1,40 (s, 3 H)	
429	 N-(3,5-дифторбензил)-1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 549,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,40-7,57 (m, 1H), 6,64-6,80 (m, 3H), 4,62 (dd, J=2,02, 8,03 Гц, 1H), 4,51 (dd, J=6,89, 15,70 Гц, 1H), 4,16-4,33 (m, 5H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,52-3,64 (m, 2H), 2,93-3,06 (m, 4H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 1H), 1,79-2,00 (m, 3H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,53-1,61 (m, 1H)	A

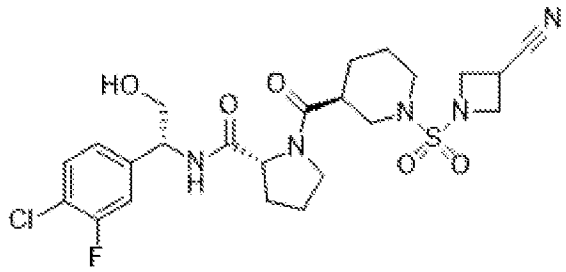
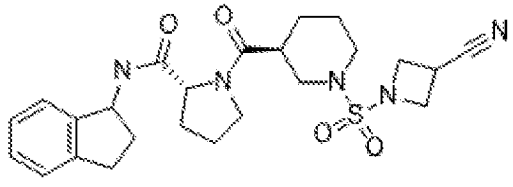
430	 (4S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 550,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,65-9,25 (m, 3 H), 8,27-8,45 (m, 1 H), 7,65-7,81 (m, 1 H), 7,37-7,62 (m, 1 H), 5,29-5,46 (m, 1 H), 4,49-4,72 (m, 2 H), 3,60-4,09 (m, 2 H), 3,34-3,48 (m, 3 H), 2,53-2,64 (m, 1 H), 1,86-2,09 (m, 1 H), 0,82-1,30 (m, 1 H), -0,31-0,67 (m, 4 H)	C
431	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22-8,69 (m, 1 H), 7,62-7,77 (m, 2 H), 7,48-7,60 (m, 2 H), 4,86-5,04 (m, 1 H), 4,28-4,45 (m, 1 H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,46-3,64 (m, 4 H), 2,73-2,91 (m, 2 H), 2,57-2,67 (m, 1 H), 2,02-2,23 (m, 1 H), 1,67-1,95 (m, 5 H), 1,33-1,56 (m, 5 H)	A

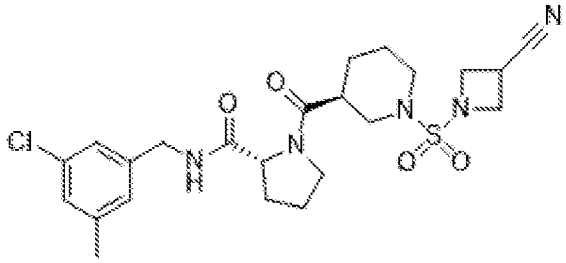
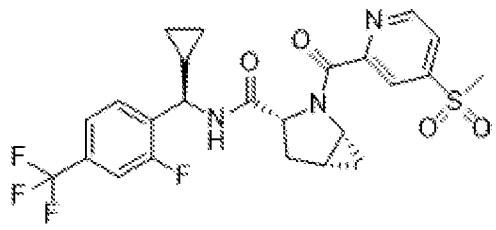
432	 (3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)этил)-3-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 515,2 (M-H)-	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,73 (m, 1 H), 7,68 (br t, J=6,62 Гц, 2 H), 7,38-7,51 (m, 2 H), 4,62-5,02 (m, 1 H), 4,27-4,43 (m, 2 H), 3,46-4,11 (m, 6 H), 2,66-2,98 (m, 6 H), 1,60-1,90 (m, 2 H), 1,29-1,59 (m, 3 H), 1,14-1,29 (m, 3 H)	C
433	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3-диметилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 487,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,04-8,46 (m, 1 H), 6,98-7,10 (m, 3 H), 4,14-4,49 (m, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,34-3,68 (m, 4 H), 2,67-2,89 (m, 2 H), 2,17-2,34 (m, 4 H), 2,09-2,15 (m, 3 H), 1,68-2,10 (m, 6 H), 1,31-1,54 (m, 2 H)	A
434	 1-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 534,2 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,12 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 7,97 (ddt, J=1,5, 7,8, 16,0 Гц, 2 H), 7,75-7,79 (m, 1 H), 7,63 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,52 (d, J=8,1 Гц,	A

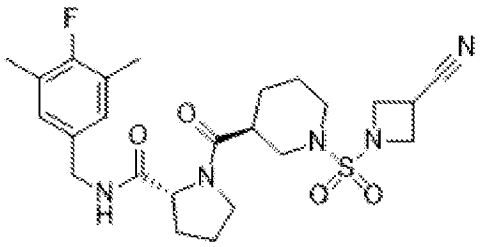
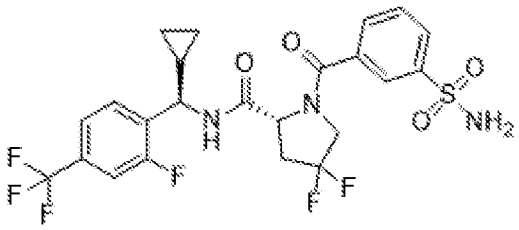
	пролинамид		2 H), 4,98-5,16 (m, 1 H), 4,61 (dd, J=5,9, 8,2 Гц, 1 H), 3,88 (s, 4 H), 3,63 (dt, J=7,0, 10,8 Гц, 1 H), 3,46-3,57 (m, 1 H), 2,27-2,39 (m, 1 H), 1,87-1,98 (m, 3 H), 1,53 (d, J=7,0 Гц, 3 H), 0,47 (s, 4 H).	
435	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(дифторметокси)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,18-8,68 (m, 1 H), 6,98-7,48 (m, 5 H), 4,19-4,50 (m, 3 H), 3,90-4,12 (m, 4 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 3,44-3,70 (m, 4 H), 2,62-2,90 (m, 3 H), 1,67-2,34 (m, 6 H), 1,34-1,56 (m, 2 H)	A
436	 1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 498,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,26-8,60 (m, 1 H), 7,78-7,91 (m, 1 H), 7,71-7,93 (m, 1 H), 7,36-7,98 (m, 1 H), 4,66-5,06 (m, 1 H), 4,25-4,55 (m, 1 H), 3,41-3,65 (m, 2 H), 3,32 (s, 4 H), 2,71-2,72 (m, 1 H), 2,57-2,70 (m, 6 H), 2,15-2,31 (m, 1 H), 1,71-1,96 (m, 3 H), 1,06-	D

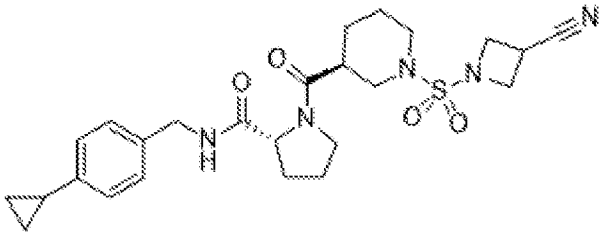
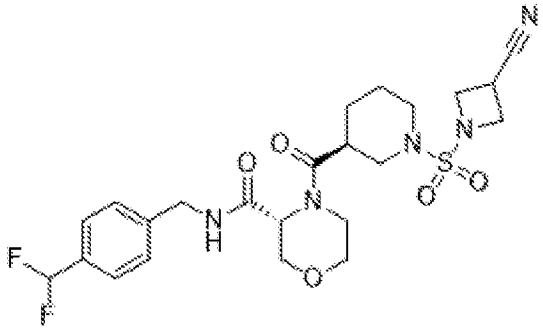
			1,47 (m, 3 H)	
437	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 478,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22-8,66 (m, 1 H), 7,22-7,30 (m, 2 H), 7,08-7,18 (m, 2 H), 4,17-4,48 (m, 3 H), 4,01-4,11 (m, 2 H), 3,88-3,99 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,34-3,70 (m, 4 H), 2,59-2,89 (m, 3 H), 2,03-2,32 (m, 1 H), 1,64-1,98 (m, 5 H), 1,34-1,56 (m, 2 H)	A
438	 N-(3-хлорбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 494,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,24-8,79 (m, 1 H), 7,20-7,38 (m, 3 H), 7,15 (br d, J=7,40 Гц, 1 H), 4,13-4,35 (m, 3 H), 3,94-4,08 (m, 2 H), 3,81-3,93 (m, 2 H), 3,69-3,80 (m, 1 H), 3,22-3,64 (m, 4 H), 2,67-2,84 (m, 2 H), 2,51-2,66 (m, 1 H), 2,03-2,31 (m, 1	A

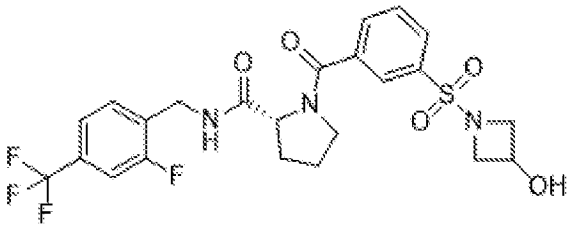
			H), 1,60-1,96 (m, 5 H), 1,26-1,54 (m, 2 H)	
439	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-3-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,17-8,61 (m, 1 H), 6,96-7,25 (m, 3 H), 4,18-4,51 (m, 3 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 3,86-4,00 (m, 2 H), 3,72-3,83 (m, 1 H), 3,41-3,70 (m, 4 H), 2,60-2,90 (m, 3 H), 2,16-2,34 (m, 3 H), 2,03-2,14 (m, 1 H), 1,65-2,03 (m, 5 H), 1,32-1,59 (m, 2 H)	A
440	 N-(2-хлор-5-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,39 (br t, J=5,97 Гц, 1 H), 7,05-7,59 (m, 3 H), 4,21-4,59 (m, 3 H), 4,00-4,14 (m, 2 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 3,37-3,73 (m, 4 H), 2,73-2,87 (m, 2 H), 2,61-2,71 (m, 1 H), 1,63-2,29 (m, 6 H), 1,32-1,56 (m, 2	A

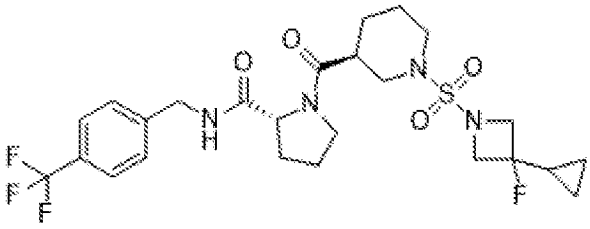
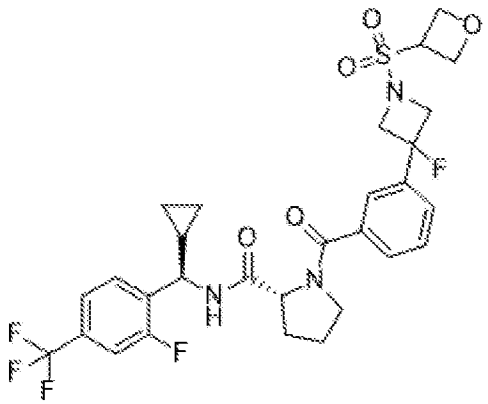
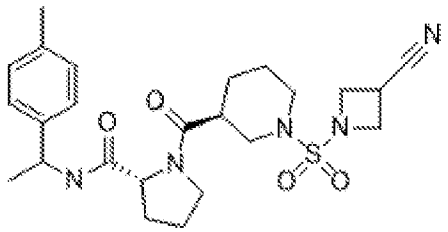
			H)	
441	 N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,19 (d, J=8,17 Гц, 1 H), 7,07-7,57 (m, 3 H), 5,23-5,24 (m, 1 H), 4,78 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 4,39 (dd, J=8,17, 3,50 Гц, 1 H), 3,70-4,11 (m, 5 H), 3,30-3,63 (m, 6 H), 3,24-4,17 (m, 1 H), 2,57-2,88 (m, 3 H), 1,72-2,27 (m, 6 H), 1,32-1,58 (m, 2 H)	A
442	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 486,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,96-8,58 (m, 1 H), 7,03-7,32 (m, 4 H), 5,20-5,40 (m, 1 H), 4,20-4,48 (m, 1 H), 3,87-4,14 (m, 4 H), 3,42-3,85 (m, 5 H), 2,60-2,97 (m, 5 H), 1,67-2,44 (m, 8 H), 1,31-1,58 (m, 2 H)	A

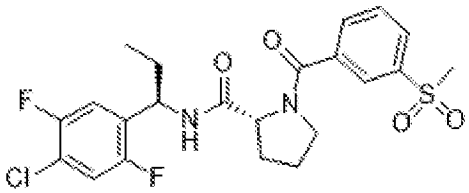
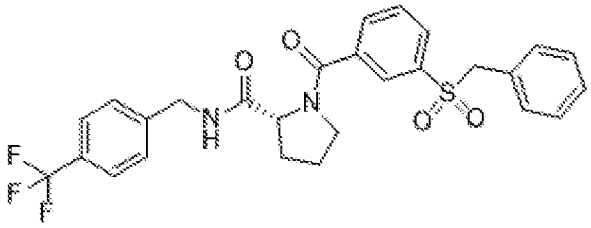
443	 N-(3-хлор-5-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,66 (m, 1 H), 6,94-7,19 (m, 3 H), 5,50-5,51 (m, 1 H), 4,14-4,54 (m, 3 H), 3,99-4,09 (m, 2 H), 3,86-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,40-3,71 (m, 4 H), 3,32-3,39 (m, 1 H), 2,71-2,90 (m, 2 H), 2,60-2,71 (m, 1 H), 2,02-2,25 (m, 1 H), 1,63-1,99 (m, 5 H), 1,33-1,59 (m, 2 H)	A
444	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(4-(метилсульфонил)пиколиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,77-9,05 (m, 1 H), 8,52-8,74 (m, 1 H), 8,12-8,25 (m, 1 H), 8,03 (ddd, J=13,88, 5,06, 1,82 Гц, 1 H), 7,55-7,75 (m, 3 H), 4,88-5,53 (m, 1 H), 4,14-4,65 (m, 1 H), 3,76-3,95 (m, 1 H), 3,40 (d, J=5,97 Гц, 4 H), 2,52-2,78 (m, 2 H), 1,50-1,92 (m, 2 H), 0,43-1,25 (m, 4 H), -0,19-0,42 (m, 3 H)	C

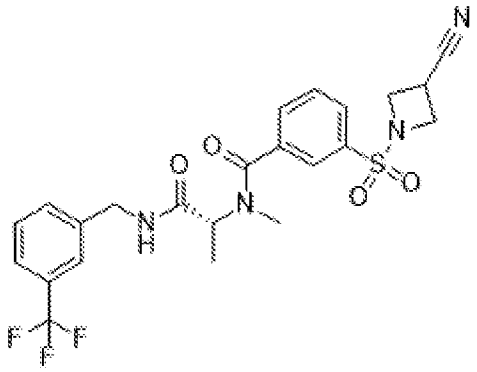
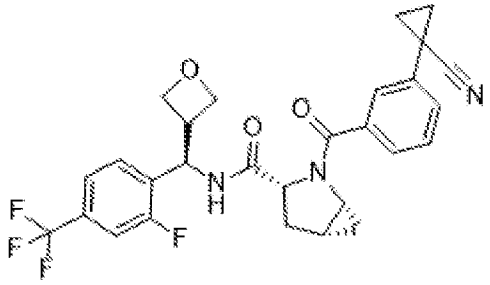
445	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-3,5-диметилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 506,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,15-8,56 (m, 1 H), 3,99-4,49 (m, 5 H), 3,86-3,97 (m, 2 H), 3,73-3,82 (m, 1 H), 3,40-3,72 (m, 4 H), 2,62-2,87 (m, 3 H), 2,18 (s, 7 H), 2,02-2,12 (m, 1 H), 1,85-1,98 (m, 3 H), 1,67-1,84 (m, 3 H), 1,35-1,54 (m, 2 H)	A
446	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4,4-дифтор-1-(3-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 550,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,04-8,14 (m, 2 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 7,61-7,69 (m, 1 H), 7,54 (br d, J=6,12 Гц, 1 H), 7,38-7,50 (m, 2 H), 7,35 (br d, J=10,47 Гц, 1 H), 5,32-5,67 (m, 2 H), 5,00 (br t, J=8,19 Гц, 1 H), 4,56 (br t, J=7,93 Гц, 1 H), 3,93-4,08 (m, 1 H), 3,72-3,85 (m, 1 H), 2,83-3,01 (m, 1 H), 2,51-2,68 (m, 1 H), 1,21-1,33 (m, 1 H), 0,49-0,66 (m, 2 H), 0,31-0,49 (m, 2 H)	C

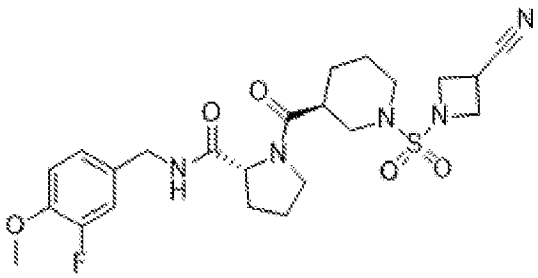
447	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-циклопропилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,08-7,15 (m, 2 H), 6,99-7,06 (m, 2 H), 4,56 (br dd, J=7,79, 2,60 Гц, 1 H), 4,29-4,45 (m, 2 H), 3,99-4,14 (m, 4 H), 3,69-3,78 (m, 2 H), 3,50-3,65 (m, 2 H), 3,39-3,47 (m, 1 H), 2,83-3,02 (m, 1 H), 2,65-2,83 (m, 2 H), 2,37-2,43 (m, 1 H), 2,16-2,22 (m, 1 H), 2,00-2,07 (m, 1 H), 1,86-1,95 (m, 3 H), 1,77-1,84 (m, 1 H), 1,40-1,71 (m, 3 H), 0,91-0,99 (m, 2 H), 0,62-0,72 (m, 2 H)	C
448	 (3R)-4-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(дифторметил)бензил)-3-морфолинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,40-8,75 (m, 1 H), 7,52 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 7,33-7,43 (m, 2 H), 6,87-7,16 (m, 1 H), 4,55-4,80 (m, 1 H), 4,30-4,45 (m, 3 H), 4,00-4,14 (m, 3 H), 3,87-3,98 (m, 2 H), 3,71-3,86 (m, 3 H), 3,50-3,68 (m, 1 H), 3,24-3,50 (m, 2	B

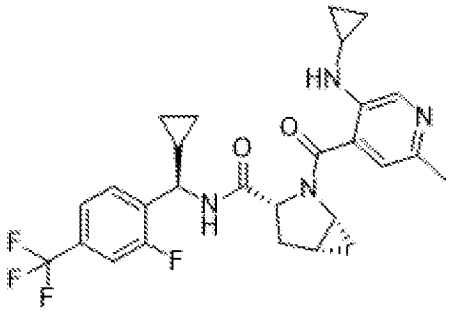
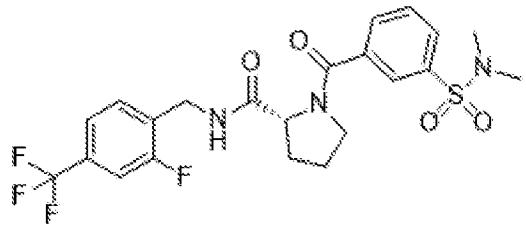
			H), 2,69-2,98 (m, 3 H), 1,78-1,95 (m, 1 H), 1,64-1,76 (m, 1 H), 1,46-1,62 (m, 1 H), 1,31-1,46 (m, 1 H), 1,31-1,46 (m, 1 H)	
449	 N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(3-((3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 530,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,90-8,03 (m, 2H), 7,75-7,86 (m, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 1H), 7,33 (br d, J=9,95 Гц, 1H), 7,22 (br t, J=5,60 Гц, 1H), 4,74 (dd, J=5,34, 7,20 Гц, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 4,50 (quin, J=5,96 Гц, 1H), 4,31-4,38 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,03-2,22 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 1H)	B

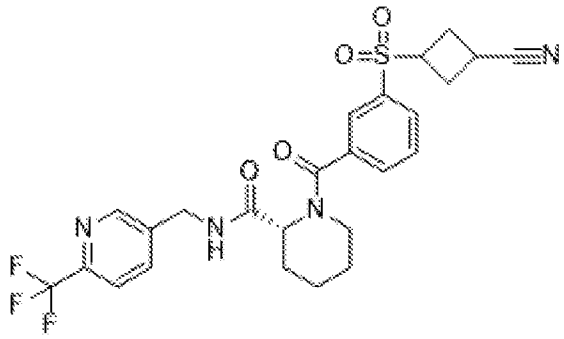
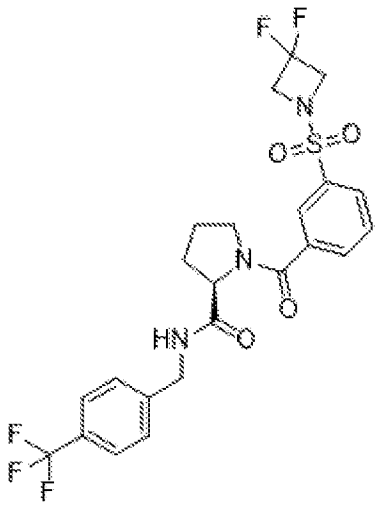
450	 Chiral 1-(((3S)-1-((3-циклопропил-3-фтор-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 561,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,29-8,76 (m, 1H), 7,60-7,75 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 2H), 4,26-4,51 (m, 3H), 3,49-3,93 (m, 8H), 2,60-2,87 (m, 3H), 2,05-2,36 (m, 1H), 1,66-2,03 (m, 5H), 1,29-1,57 (m, 3H), 0,55-0,71 (m, 2H), 0,36-0,55 (m, 2H)	J
451	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-фтор-1-(3-оксетанилсульфонил)-3-азетидинил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 628,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,36-7,80 (m, 7 H), 4,69-4,97 (m, 4 H), 4,09-4,65 (m, 6 H), 3,45-3,74 (m, 2 H), 2,24-2,38 (m, 1 H), 1,78-2,00 (m, 3 H), 1,21-1,36 (m, 1 H), 0,37-0,73 (m, 4 H).	W
452	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(п-толил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 488,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,99-8,53 (m, 1 H), 7,03-7,24 (m, 4 H), 4,78-4,97 (m, 1 H), 4,25-4,47 (m, 1 H), 4,01-4,13 (m, 2 H), 3,71-4,00 (m, 4 H), 3,47-3,66 (m, 4 H), 2,62-2,90 (m, 3 H),	A

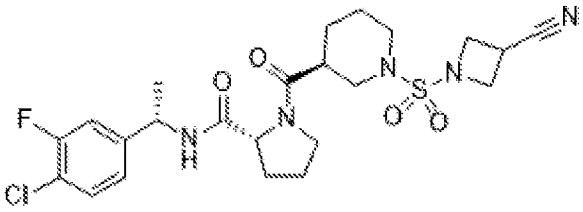
			2,02-2,39 (m, 4 H), 1,63-1,98 (m, 6 H), 1,34-1,55 (m, 3 H)	
453	 N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)пропил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 485,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,20-8,50 (m, 1 H), 7,59-8,11 (m, 1 H), 7,51-8,12 (m, 4 H), 7,19-7,48 (m, 1 H), 4,56-5,02 (m, 1 H), 4,29-4,54 (m, 1 H), 3,41-3,64 (m, 2 H), 3,20-3,36 (m, 3 H), 2,15-2,33 (m, 1 H), 1,32-1,96 (m, 5 H), 0,44-0,96 (m, 3 H)	A
454	 1-(3-(бензилсульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,42-8,73 (m, 1 H), 7,09-7,91 (m, 13 H), 4,56-4,79 (m, 2 H), 4,10-4,51 (m, 3 H), 3,35-3,68 (m, 1 H), 3,09-3,30 (m, 1 H), 2,16-2,35 (m, 1 H), 1,71-1,99 (m, 3 H)	C

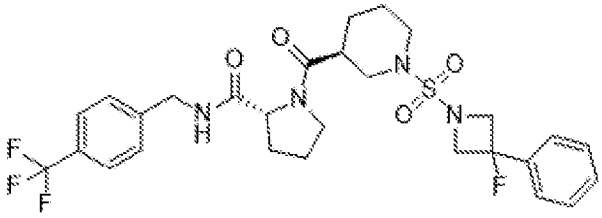
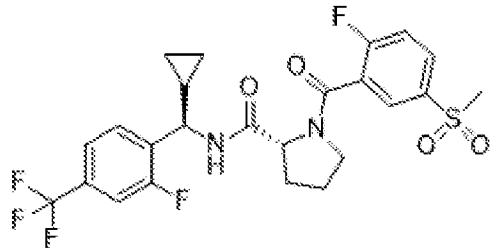
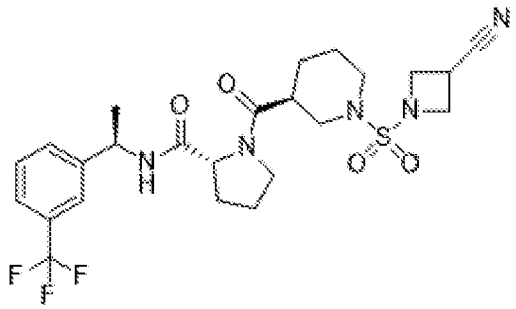
455	 3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-((3-(трифторметил)бензил)амино)этил)бензамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 509,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,87-7,95 (m, 2 H), 7,52-7,72 (m, 3 H), 7,44-7,51 (m, 3 H), 7,09 (br s, 1 H), 5,21 (br d, J=6,55 Гц, 1 H), 4,60 (br dd, J=15,02, 5,94 Гц, 1 H), 4,45 (dd, J=15,18, 5,71 Гц, 1 H), 4,13 (t, J=8,47 Гц, 2 H), 4,01 (br s, 2 H), 3,28-3,43 (m, 1 H), 2,89-3,07 (m, 3 H), 2,00 (s, 1 H), 1,71-1,94 (m, 1 H), 1,51 (br d, J=6,81 Гц, 3 H)	C
456	 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-цианоциклопропил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,77 (q, J=1,6 Гц, 1 H), 7,69-7,74 (m, 1 H), 7,48-7,59 (m, 5 H), 5,65 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 4,99 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,61-4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J=0,9, 12,5 Гц, 1 H), 3,50-3,61 (m, 1 H), 3,29 (dd, J=2,7, 6,3 Гц, 1 H), 2,60-2,69 (m, 1 H), 2,05 (s, 1 H), 1,91 (dd, J=4,2, 13,6 Гц, 1	Q

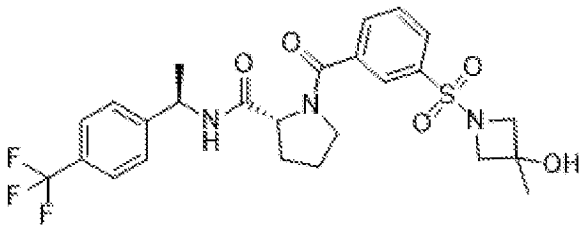
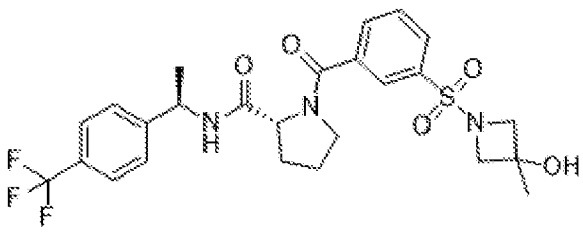
			Н), 1,75-1,82 (m, 3 Н), 1,51-1,63 (m, 2 Н), 1,23 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 Н), 0,84-0,91 (m, 1 Н).	
457	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-4-метоксибензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1Н ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 6,88-7,02 (m, 3 Н), 4,59 (dd, J=8,04, 1,82 Гц, 1 Н), 4,41 (dd, J=15,05, 6,49 Гц, 1 Н), 4,27 (dd, J=15,05, 5,45 Гц, 1 Н), 4,08-4,16 (m, 4 Н), 3,88-3,91 (m, 3 Н), 3,70-3,81 (m, 2 Н), 3,54-3,64 (m, 2 Н), 3,40-3,48 (m, 1 Н), 2,97 (dd, J=12,46, 11,16 Гц, 1 Н), 2,67-2,81 (m, 2 Н), 2,42-2,49 (m, 1 Н), 2,15-2,31 (m, 1 Н), 2,02-2,09 (m, 1 Н), 1,79-1,98 (m, 3 Н), 1,51-1,70 (m, 4 Н)	C

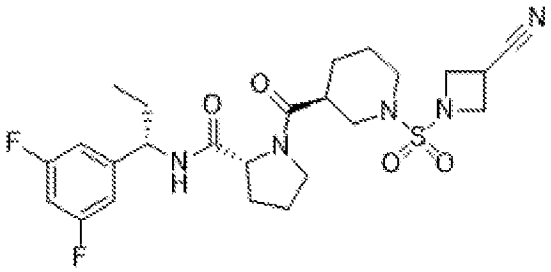
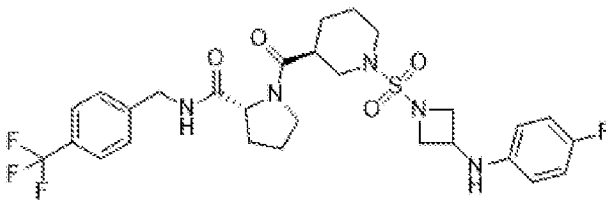
458	 (1R,3R,5R)-2-((5-(циклопропиламино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d2) δ ppm 8,49 (s, 1 H), 7,46-7,56 (m, 2 H), 7,40 (d, J=15,5 Гц, 2 H), 6,80 (d, J=7,0 Гц, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,03 (dd, J=2,8, 11,2 Гц, 1 H), 4,53 (dd, J=7,0, 9,0 Гц, 1 H), 3,12 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,69 (s, 3 H), 2,48-2,61 (m, 2 H), 2,19 (dd, J=2,8, 13,4 Гц, 1 H), 1,68-1,78 (m, 1 H), 1,25-1,35 (m, 1 H), 0,93-0,98 (m, 1 H), 0,85-0,93 (m, 2 H), 0,63-0,76 (m, 2 H), 0,59 (dddd, J=3,1, 4,6, 6,4, 9,9 Гц, 3 H), 0,36-0,51 (m, 2 H).	S
459	 1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 502,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,73 (m, 1 H), 7,90 (d, J=1,30 Гц, 7 H), 4,18-4,54 (m, 3 H), 3,44-3,65 (m, 2 H), 2,55-2,68 (m, 6 H), 2,21-2,33 (m, 1 H), 1,74-1,99 (m, 3 H)	A

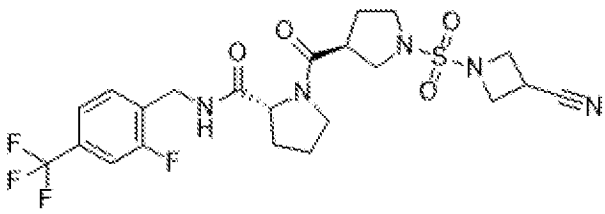
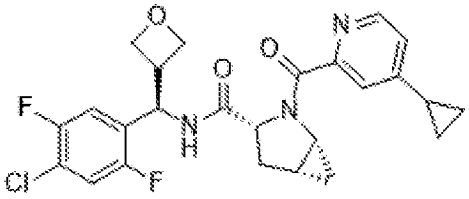
460	 (R)-1-(3-((3-цианоциклобутил)сульфонил)бензоил)-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 535,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,58-8,79 (m, 2H), 7,66-8,01 (m, 6H), 4,10-4,58 (m, 5H), 3,20-3,47 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 4H), 2,02-2,29 (m, 1H), 1,22-1,79 (m, 5H)	L
461	 1-((3-((3,3-дифтор-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 530,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,17 (d, J=1,7 Гц, 1 H), 8,01 (ddt, J=1,3, 7,7, 15,0 Гц, 2 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,44-7,68 (m, 5 H), 4,56-4,73 (m, 2 H), 4,46 (d, J=15,7 Гц, 1 H), 4,18-4,29 (m, 6 H), 3,67 (dt, J=6,9, 10,3 Гц, 1 H), 3,53 (ddd, J=4,4, 7,1, 10,1 Гц, 1 H), 2,30-2,48 (m, 1 H), 2,00-2,08 (m, 2 H), 1,32 (dd, J=6,6, 8,6 Гц, 1 H).	Q

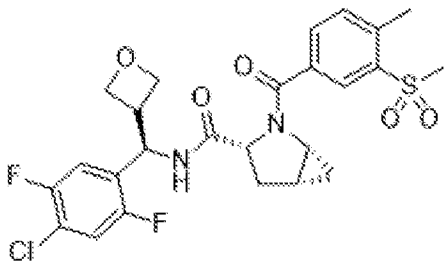
462	 N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,51-8,56* (m, 1 H), 8,28 (d, J=8,04 Гц, 1 H), 7,51 (t, J=8,04 Гц, 1 H), 7,33-7,41 (m, 1 H), 7,14-7,21 (m, 1 H), 4,81-4,96 (m, 1 H), 4,42* (br d, J=8,69 Гц, 1 H), 4,25-4,32 (m, 1 H), 4,00-4,08 (m, 2 H), 3,89-3,96 (m, 2 H), 3,79 (ddd, J=14,89, 8,79, 6,42 Гц, 1 H), 3,49-3,64 (m, 3 H), 3,43 (m, 1 H), 2,72-2,87 (m, 2 H), 2,59-2,68 (m, 1 H), 2,14-2,28* (m, 1 H), 2,02-2,10* (m, 1 H), 1,92-1,99 (m, 1 H), 1,65-1,92 (m, 5 H), 1,37-1,53 (m, 2 H), 1,29-1,37 (m, 3 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.	C

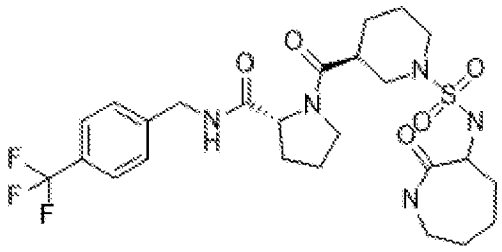
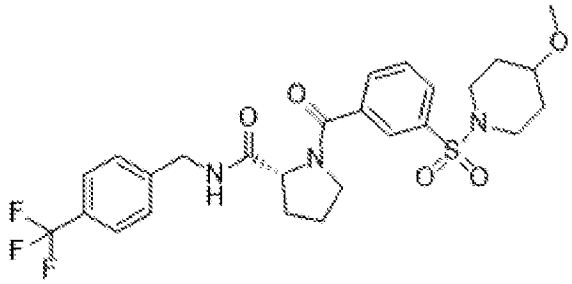
463	 1-(((3S)-1-((3-фтор-3-фенил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 597,4 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,31-8,78 (m, 1H), 7,33-7,80 (m, 9H), 4,18-4,52 (m, 7H), 3,51-3,74 (m, 4H), 2,76-2,97 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 1H), 2,02-2,39 (m, 1H), 1,67-2,02 (m, 5H), 1,37-1,58 (m, 2H)	J
464	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-фтор-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,74 (d, J=7,40 Гц, 1 H), 7,46-8,16 (m, 6 H), 4,52-4,67 (m, 1 H), 4,12-4,32 (m, 1 H), 3,50-3,64 (m, 1 H), 3,24-3,38 (m, 4 H), 2,15-2,28 (m, 1 H), 1,66-1,88 (m, 3 H), 0,84-1,24 (m, 1 H), -0,11-0,64 (m, 4 H)	C
465	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,34-7,55 (m, 5 H), 5,03 (quin, J=7,07 Гц, 1 H), 4,56 (dd, J=8,04, 2,08 Гц, 1 H), 4,06-4,15 (m, 4 H), 3,74-3,80 (m, 2 H), 3,71 (br d, J=12,85 Гц, 1 H), 3,53-3,64 (m, 2 H),	A

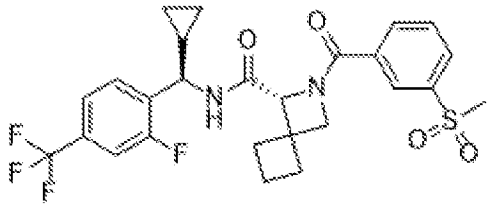
			3,43 (tt, J=8,68, 6,50 Гц, 1 H), 3,00 (dd, J=12,59, 11,16 Гц, 1 H), 2,67-2,83 (m, 2 H), 2,28-2,41 (m, 1 H), 2,09-2,22 (m, 1 H), 1,96-2,06 (m, 2 H), 1,75-1,92 (m, 2 H), 1,57-1,71 (m, 2 H), 1,44 (d, J=7,01 Гц, 3 H)	
466	 1-(3-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,39-8,06 (m, 8H), 7,04-7,18 (m, 1H), 4,84-5,21 (m, 1H), 4,33-4,76 (m, 1H), 3,95-4,26 (m, 3H), 3,72-3,80 (m, 2H), 3,36-3,72 (m, 4H), 2,25-2,42 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 2H), 1,83-1,97 (m, 1H), 1,51-1,56 (m, 3H), 1,24-1,34 (m, 1H)	C
467	 1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-(трифторметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 587,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,28-7,43 (m, 2 H), 7,14-7,26 (m, 1 H), 4,37-4,58 (m, 3 H), 3,94-4,20 (m, 4 H), 3,50-3,76 (m, 4 H), 3,02 (dd, J=12,46, 10,12 Гц, 1	M

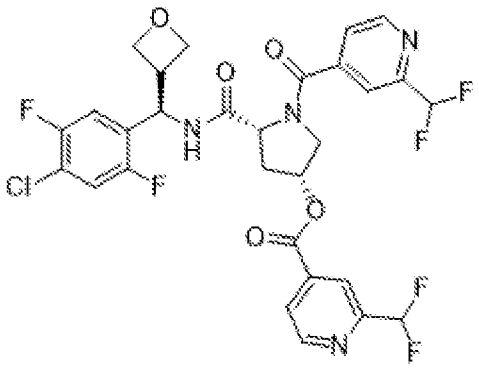
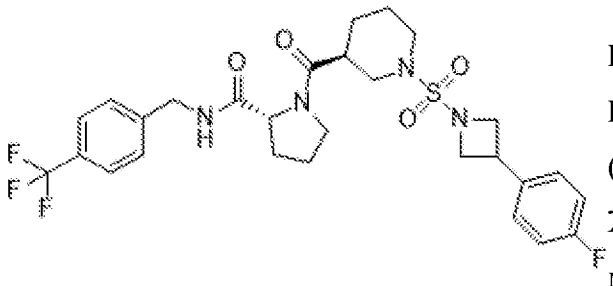
			H), 2,79-2,92 (m, 1 H), 2,71 (qd, J=6,79, 3,76 Гц, 1 H), 2,30-2,45 (m, 1 H), 2,13-2,27 (m, 1 H), 1,74-2,10 (m, 5 H), 1,47-1,71 (m, 5 H), 1,19-1,36 (m, 2 H)	
468	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(3,5-дифторфенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,13 (d, J=8,30 Гц, 1 H), 6,96-7,11 (m, 3 H), 4,62-4,80 (m, 1 H), 4,29-4,48 (m, 1 H), 3,89-4,09 (m, 4 H), 3,74-3,85 (m, 2 H), 3,57 (br d, J=6,88 Гц, 2 H), 2,80 (br d, J=11,55 Гц, 3 H), 1,21-2,15 (m, 11 H), 0,75-0,91 (m, 3 H)	A
469	 1-(((3S)-1-((3-((4-фторфенил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 612,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,27-8,76 (m, 1H), 7,61-7,73 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 2H), 6,87-7,00 (m, 2H), 6,45-6,58 (m, 2H), 6,17-6,28 (m, 1H), 4,25-4,52 (m, 3H), 4,04-4,20 (m, 3H), 3,50-3,71 (m, 6H), 2,71-2,90 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,03-2,38 (m, 1H), 1,67-	J

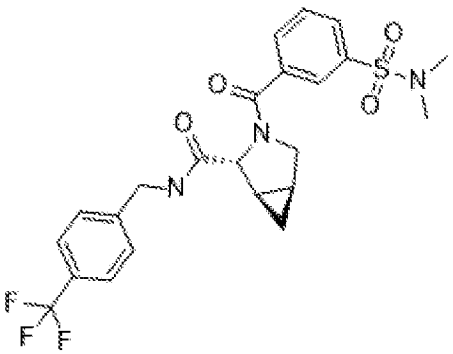
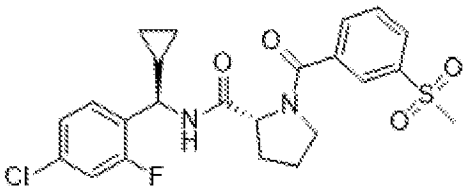
			2,00 (m, 5H), 1,36-1,57 (m, 2H)	
470	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пирролидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,42-7,52 (m, 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 4,59 (dd, J=2,33, 8,14 Гц, 1H), 4,45-4,55 (m, 2H), 4,10-4,23 (m, 4H), 3,38-3,67 (m, 7H), 3,23 (quin, J=6,92 Гц, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 1H)	M
471	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-циклопропил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 488,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,50 (dd, J=0,9, 5,1 Гц, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,36-7,47 (m, 2 H), 7,27 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,57 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 4,91-5,00 (m, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,7 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=6,4, 7,8 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,38 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,45-3,56 (m, 1 H), 3,27 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,66 (td, J=6,6, 12,7 Гц, 1	Q

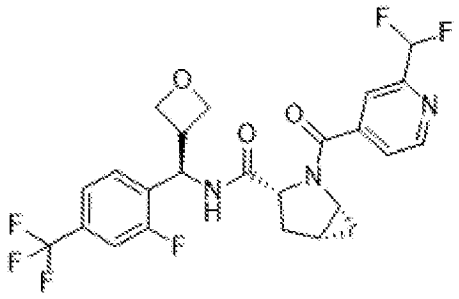
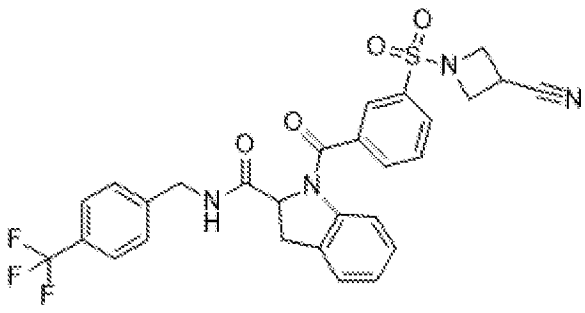
				H), 2,12-2,22 (m, 1 H), 1,89 (dd, J=4,1, 13,6 Гц, 1 H), 1,72-1,85 (m, 1 H), 1,23 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,97-1,13 (m, 4 H), 0,85 (dt, J=5,8, 8,7 Гц, 1 H).	
472	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(4-метил-3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,65 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 8,28 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,89-7,95 (m, 1 H), 7,66 (dd, J=6,2, 9,4 Гц, 1 H), 7,59 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J=6,2, 9,7 Гц, 1 H), 5,41 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 4,88 (dd, J=3,8, 11,4 Гц, 1 H), 4,62 (dd, J=6,4, 7,7 Гц, 1 H), 4,51 (dd, J=6,2, 7,8 Гц, 1 H), 4,36 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 4,19 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,27 (s, 4 H), 2,70 (s, 3 H), 2,52-2,58 (m, 1 H), 1,70 (dd, J=3,9, 13,4 Гц, 2 H), 1,16 (ddd, J=2,0, 4,7, 7,5 Гц, 1 H), 0,79 (dt, J=5,3, 9,6 Гц, 1 H).	Q

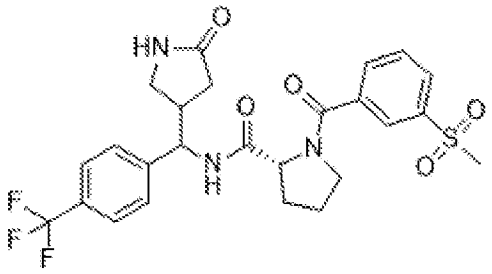
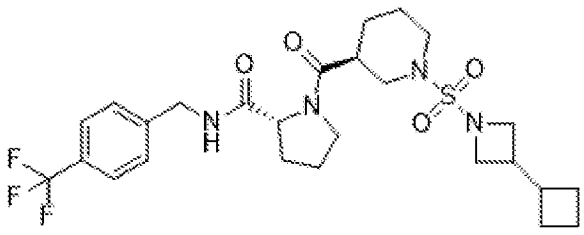
473	 (2R)-1-((3S)-1-(N-(2-оксоазепан-3-ил)сульфамоил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 574,4 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,29-8,77 (m, 1H), 7,61-7,98 (m, 3H), 7,37-7,55 (m, 2H), 6,73-7,06 (m, 1H), 4,24-4,50 (m, 3H), 3,83-4,01 (m, 1H), 3,42-3,72 (m, 4H), 3,01-3,19 (m, 2H), 2,55-2,78 (m, 3H), 1,11-2,36 (m, 14H)	J
474	 1-((3-((4-метокси-1-пиперидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 554,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,85 (br d, J=7,93 Гц, 1 H), 7,73 (d, J=7,72 Гц, 1 H), 7,54-7,66 (m, 3 H), 7,42 (d, J=8,03 Гц, 2 H), 7,28-7,35 (m, 1 H), 4,76 (dd, J=7,31, 5,08 Гц, 1 H), 4,55 (d, J=5,96 Гц, 2 H), 3,60 (dt, J=10,33, 6,68 Гц, 1 H), 3,46 (dt, J=10,06, 6,40 Гц, 1 H), 3,38 (s, 1 H), 3,24-3,32 (m, 4 H), 3,10-3,21 (m, 2 H), 2,96-3,09 (m, 2 H), 2,33-2,57 (m, 1 H), 2,14 (br d, J=5,23 Гц, 2 H), 2,00-2,01 (m, 1 H), 1,85-1,91 (m, 3	B

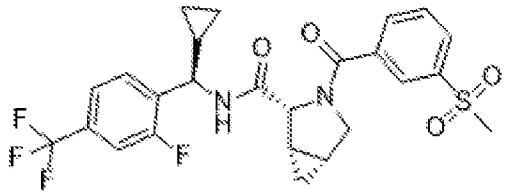
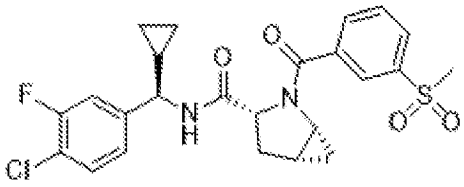
				H), 1,66-1,82 (m, 2 H)	
475	 (1R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,17-8,37 (m, 1 H), 7,91-8,17 (m, 2 H), 7,60-7,83 (m, 1 H), 7,44-7,57 (m, 1 H), 7,36-7,44 (m, 1 H), 7,29-7,36 (m, 1 H), 7,01-7,24 (m, 1 H), 4,72-4,79 (m, 1 H), 4,48-4,71 (m, 1 H), 4,28-4,48 (m, 1 H), 4,10-4,28 (m, 1 H), 2,91-3,25 (m, 3 H), 2,27-2,60 (m, 2 H), 2,09-2,25 (m, 1 H), 1,98-2,08 (m, 1 H), 1,89-1,97 (m, 1 H), 1,76-1,89 (m, 1 H), 1,20-1,34 (m, 1 H), 0,61-0,74 (m, 1 H), 0,53-0,61 (m, 1 H), 0,26-0,52 (m, 2 H)	C

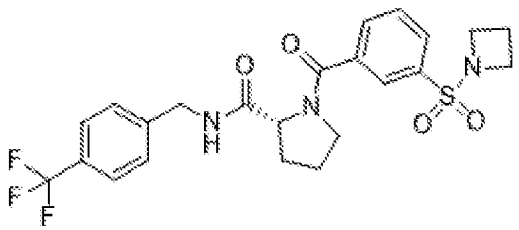
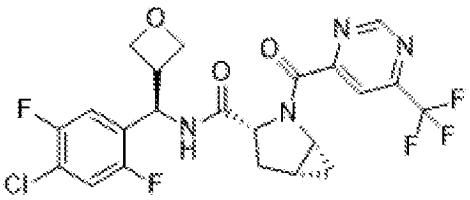
476	 (3R,5R)-5-(((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)карбамоил)-1-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-3-пирролидинил-2-(дифторметил)-4-пиридинкарбоксилат	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 657,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,79 (d, J=3,2, 5,1 Гц, 1 H), 8,75 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 8,49 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,75-7,79 (m, 2 H), 7,71 (ddd, J=1,4, 5,1, 9,1 Гц, 1 H), 7,61-7,66 (m, 1 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,15 (td, J=2,6, 6,3, 7,1 Гц, 2 H), 6,86-7,11 (m, 3 H), 5,50-5,57 (m, 1 H), 5,17 (dd, J=8,2, 9,7 Гц, 1 H), 4,53 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 4,26-4,41 (m, 3 H), 3,87-3,96 (m, 3 H), 3,82 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,00-3,12 (m, 1 H), 2,81 (ddd, J=4,5, 9,3, 14,1 Гц, 1 H), 2,28 (d, J=14,4 Гц, 1 H).	U
477	 1-(((3S)-1-((3-(4-фторфенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 597,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,26-8,76 (m, 1H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,34-7,51 (m, 4H), 7,11-7,26 (m, 2H), 4,22-4,52 (m, 3H), 4,08-4,22 (m, 2H), 3,76-3,92 (m, 3H), 3,41-3,71 (m, 4H), 2,70-	J

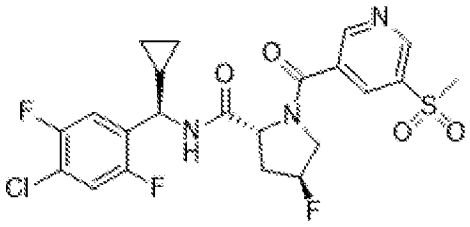
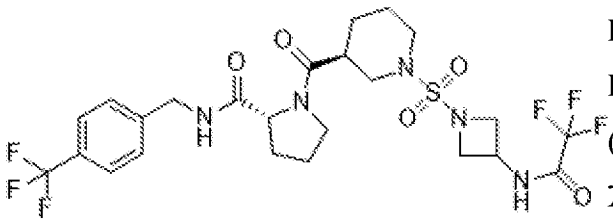
		2,90 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 1H), 2,02-2,40 (m, 1H), 1,65-2,02 (m, 5H), 1,33-1,59 (m, 2H)	
478	 (1R,2R,5S)-3-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,55-8,88 (m, 1 H), 7,22-7,92 (m, 8 H), 4,70-4,75 (m, 1 H), 4,67-4,79 (m, 1 H), 4,19-4,53 (m, 2 H), 3,81-3,95 (m, 1 H), 3,31-3,64 (m, 1 H), 2,56-2,69 (m, 6 H), 1,57-1,76 (m, 2 H), 0,22-0,87 (m, 2 H) LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	C
479	 N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,40-8,65 (m, 1 H), 7,63-8,08 (m, 4 H), 7,24-7,52 (m, 3 H), 4,14-4,59 (m, 2 H), 3,39-3,62 (m, 2 H), 3,24-3,29 (m, 3 H), 2,13-2,26 (m, 1 H), 1,65-1,89 (m, 3 H), 0,85-1,23 (m, 1 H), -0,08-0,58 (m, 4 H) LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 479,2 (M+H)+	A

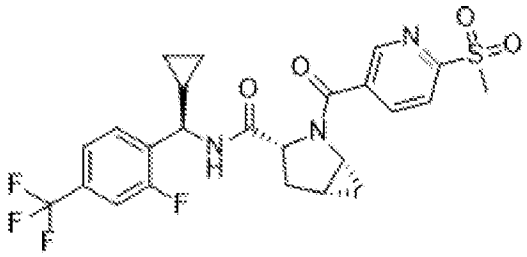
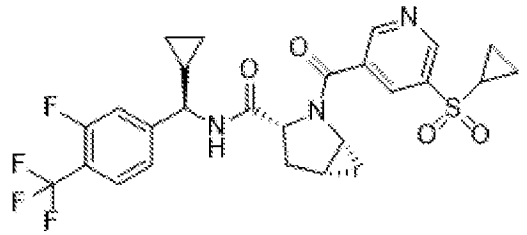
480	 (1R,3R,5R)-2-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 514,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,69 (d, J=0,7, 5,0 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,75 (d, J=0,9, 1,7, 5,0 Гц, 1 H), 7,35-7,47 (m, 3 H), 6,70 (t, J=55,1 Гц, 1 H), 5,54 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 4,87 (dd, J=4,1, 11,4 Гц, 1 H), 4,71-4,78 (m, 6 H), 4,50-4,58 (m, 2 H), 4,28 (t, 1 H), 3,40-3,50 (m, 1 H), 3,17 (ddd, J=2,6, 5,9, 6,6 Гц, 1 H), 2,50-2,60 (m, 1 H), 1,79 (dd, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,13 (tt, J=2,6, 5,4 Гц, 1 H), 0,75 (ddd, J=4,8, 5,9, 8,5 Гц, 1 H).	A
481	 (2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксамид, (2S)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 569,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,87-8,09 (m, 3 H), 7,87 (br s, 1 H), 7,77-7,84 (m, 1 H), 7,71 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,60-7,67 (m, 2 H), 7,56 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,44 (br s, 1 H), 7,36 (br d, J=7,27 Гц, 1 H), 7,21-7,31 (m, 2 H), 7,15-7,21	I

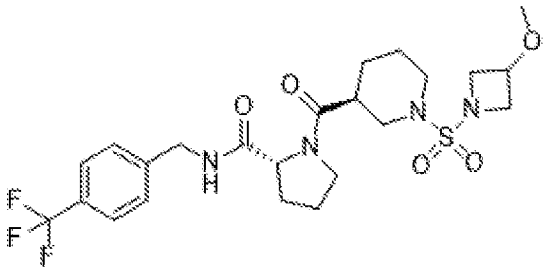
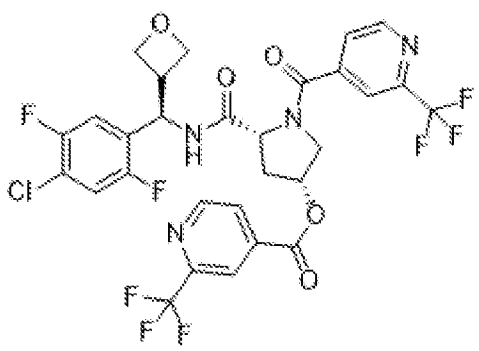
	N-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксамид		(m, 1 H), 7,07-7,15 (m, 1 H), 6,88-7,07 (m, 1 H), 4,27 (br s, 1 H), 4,08 (br d, J=5,06 Гц, 1 H), 3,94-4,04 (m, 2 H), 3,80-3,93 (m, 2 H), 3,05 (s, 1 H)	
482	 **Диастереомер № 2** - (1R,3R,5R)-N-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(5-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 538,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,32-8,72 (m, 1H), 7,37-8,12 (m, 9H), 4,56-5,05 (m, 1H), 4,31-4,56 (m, 1H), 3,41-3,65 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 3H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,73-2,93 (m, 1H), 2,53-2,69 (m, 1H), 2,11-2,27 (m, 2H), 1,55-1,92 (m, 4H)	A
483	 1-(((3S)-1-((3-циклобутил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 557,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,28-8,81 (m, 1H), 7,61-7,74 (m, 2H), 7,37-7,52 (m, 2H), 4,24-4,52 (m, 3H), 3,71-3,87 (m, 2H), 3,42-3,71 (m, 7H), 2,58-2,83 (m, 4H), 2,06-2,35 (m, 1H), 1,59-2,04 (m, 11H), 1,30-1,54 (m, 2H)	J

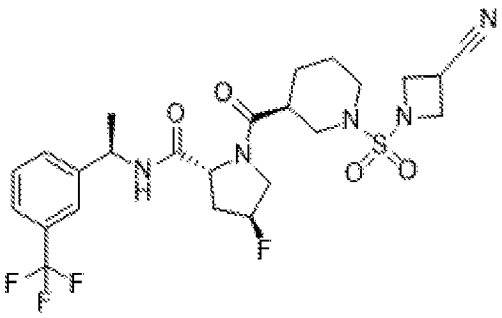
484	 (1S,2R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,89-8,14 (m, 2 H), 7,73-7,85 (m, 1 H), 7,56-7,71 (m, 1 H), 7,29-7,52 (m, 3 H), 5,93-6,60 (m, 1 H), 4,69 (d, J=5,60 Гц, 1 H), 4,50-4,63 (m, 1 H), 3,49-4,13 (m, 2 H), 2,97-3,18 (m, 3 H), 1,92-2,09 (m, 1 H), 1,68-1,80 (m, 1 H), 1,14-1,32 (m, 1 H), 0,35-1,02 (m, 6 H)	C
485	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 491,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,68 (m, 1 H), 7,86-8,21 (m, 3 H), 7,64-7,83 (m, 1 H), 7,48-7,59 (m, 1 H), 7,33-7,43 (m, 1 H), 7,17-7,30 (m, 1 H), 4,63-4,97 (m, 1 H), 4,17-4,28 (m, 1 H), 3,20-3,30 (m, 4 H), 2,55-2,69 (m, 1 H), 1,65-1,97 (m, 2 H), 1,02-1,29 (m, 2 H), 0,68-0,81 (m, 1 H), -0,36-0,53 (m, 4 H)	C

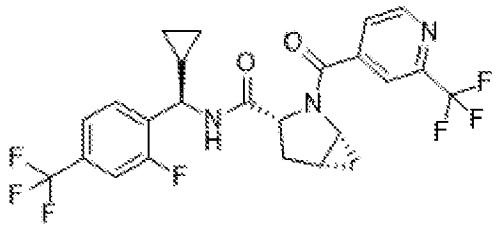
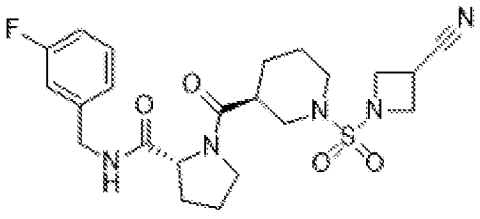
486	 1-(3-(1-азетидинилсульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,44-8,75 (m, 1 H), 7,07-7,98 (m, 8 H), 4,17-4,55 (m, 3 H), 3,69 (br t, J=7,79 Гц, 4 H), 3,17 (br d, J=6,36 Гц, 1 H), 2,62-2,68 (m, 1 H), 2,24-2,32 (m, 1 H), 2,01-2,02 (m, 1 H), 1,81-2,04 (m, 5 H), 0,94-1,07 (m, 10 H)	C
487	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((6-(трифторметил)-4-пиримидинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,51 (d, J=1,3, 80,7 Гц, 1 H), 8,61 (d, J=8,3, 55,4 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=1,3, 17,1 Гц, 1 H), 7,65 (ddd, J=6,2, 9,5, 15,8 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J=6,4, 9,8, 62,4 Гц, 1 H), 5,37-5,47 (m, 1 H), 4,83-5,18 (m, 1 H), 4,58 (dt, J=7,3, 49,2 Гц, 1 H), 4,18-4,45 (m, 2 H), 3,78-3,88 (m, 1 H), 1,58-1,89 (m, 2 H), 1,08-1,14 (m, 1 H), 0,60-0,84 (m, 1 H).	Q

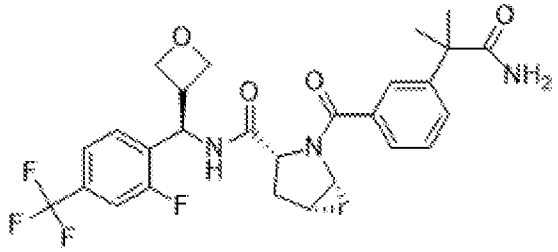
488	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,20 (d, J=2,08 Гц, 1 H), 9,06 (d, J=1,82 Гц, 1 H), 8,59-8,83 (m, 1 H), 8,41 (t, J=1,95 Гц, 1 H), 7,30-7,67 (m, 2 H), 5,20-5,46 (m, 1 H), 3,95-4,74 (m, 3 H), 3,74 (br s, 2 H), 3,37-3,45 (m, 3 H), 1,82-2,16 (m, 1 H), 0,81-1,32 (m, 1 H), -0,35-0,73 (m, 4 H)	C
489	 1-(((3S)-1-((3-((трифторацетил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 614,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,29-8,79 (m, 1H), 7,62-7,76 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 2H), 4,27-4,60 (m, 4H), 3,82-4,06 (m, 4H), 3,51-3,75 (m, 5H), 2,70-2,91 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,02-2,37 (m, 1H), 1,68-2,02 (m, 5H), 1,33-1,58 (m, 2H)	J

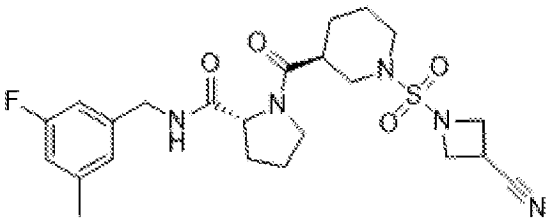
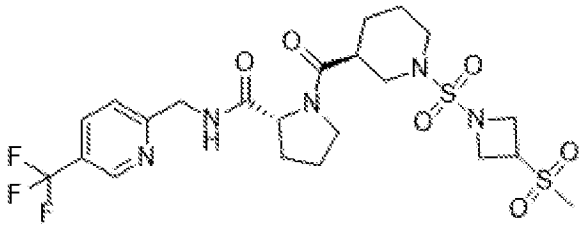
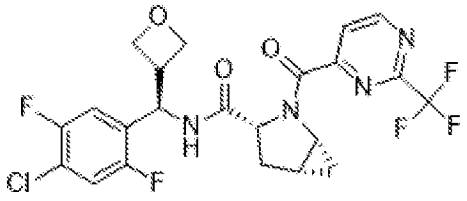
490	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,50-9,03 (m, 2 H), 8,11-8,25 (m, 1 H), 7,98-8,10 (m, 1 H), 7,53-7,75 (m, 3 H), 4,90-5,53 (m, 1 H), 4,14-4,68 (m, 1 H), 3,78-3,99 (m, 1 H), 3,40 (br d, J=5,71 Гц, 3 H), 2,54-2,80 (m, 1 H), 1,50-1,90 (m, 2 H), -0,17-1,24 (m, 7 H)	C
491	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(циклопропилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 552,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,19-9,32 (m, 2 H), 8,55-8,65 (m, 1 H), 7,57-7,66 (m, 1 H), 7,33-7,41 (m, 1 H), 7,18-7,28 (m, 2 H), 5,11-5,24 (m, 1 H), 4,31-4,45 (m, 1 H), 3,27-3,35 (m, 1 H), 2,53-2,66 (m, 2 H), 2,37-2,50 (m, 1 H), 1,82-1,90 (m, 1 H), 1,42-1,54 (m, 2 H), 1,10-1,30 (m, 4 H), 0,95-1,02 (m, 1 H), 0,56-0,72 (m, 2 H), 0,38-0,50 (m, 2 H)	H

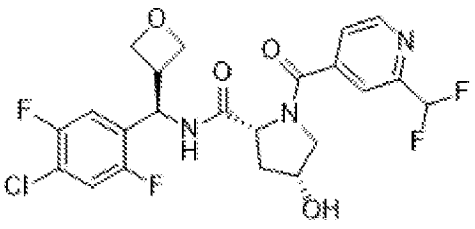
492	 1-(((3S)-1-((3-метокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 533,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,72* (t, J=5,77 Гц, 1 H), 8,36 (t, J=5,97 Гц, 1 H), 7,65-7,71 (m, 2 H), 7,45 (d, J=7,98 Гц, 2 H), 4,28-4,49 (m, 3 H), 4,16 (quin, J=5,61 Гц, 1 H), 3,90-3,97 (m, 2 H), 3,33-3,67 (m, 6 H), 3,19 (s, 3 H), 2,69-2,84 (m, 2 H), 2,62-2,69 (m, 1 H), 2,27-2,35* (m, 1 H), 2,18-2,26* (m, 1 H), 2,06-2,14 (m, 1 H), 1,67-2,00 (m, 5 H), 1,33-1,55 (m, 2 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.	M
493		LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 693,2	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,90 (q, J=5,1 Гц, 2 H), 8,52 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,98-8,04 (m, 1 H), 7,86-7,89 (m, 1 H), 7,77 (ddd, J=1,4,	T

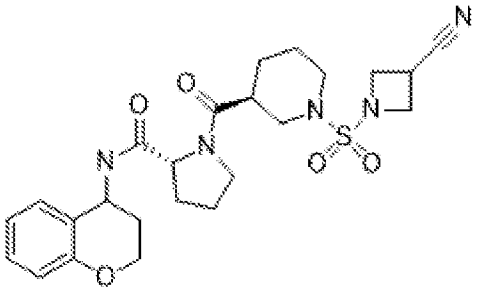
	(3R,5R)-5-(((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)карбамоил)-1-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-3-пирролидинил-2-(трифторметил)-4-пиридинкарбоксилат	(M+H)+	4,9, 10,5 Гц, 2 H), 7,06-7,15 (m, 2 H), 5,57 (d, J=3,9 Гц, 1 H), 5,09-5,20 (m, 1 H), 4,57 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 4,31 (ddd, J=6,1, 7,7, 14,1 Гц, 2 H), 3,87-3,96 (m, 3 H), 3,77 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,06 (p, J=7,1 Гц, 1 H), 2,81 (ddd, J=4,4, 9,4, 14,3 Гц, 1 H), 2,27-2,36 (m, 1 H).	
494	 (2R,4S)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-4-фтор-N-((R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 560,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,44-8,90 (m, 1 H), 7,51-7,65 (m, 4 H), 5,17-5,45 (m, 1 H), 4,89-5,08 (m, 1 H), 4,36-4,68 (m, 1 H), 4,03-4,12 (m, 2 H), 3,85-4,00 (m, 3 H), 3,65-3,85 (m, 2 H), 3,54 (br d, J=8,82 Гц, 2 H), 2,72-2,89 (m, 2 H), 2,57-2,71 (m, 1 H), 2,34-2,46 (m, 1 H), 1,67-2,09 (m, 3 H), 1,30-1,56 (m, 5 H)	C

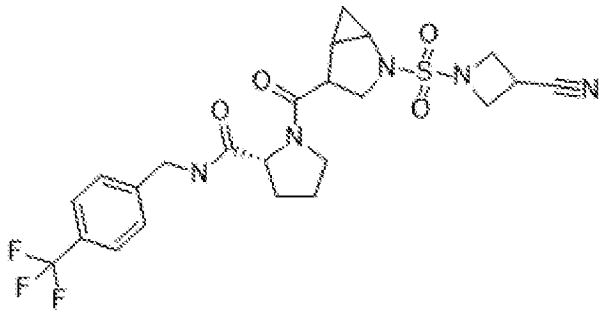
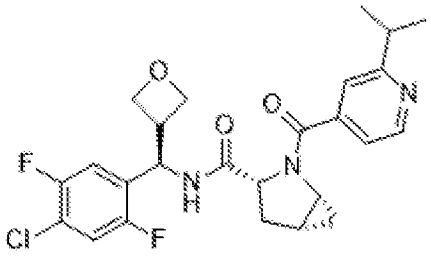
495	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,94 (d, J=4,9 Гц, 2 H), 8,65 (d, J=7,5, 94,9 Гц, 2 H), 7,99 (t, J=1,2 Гц, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,54-7,77 (m, 5 H), 4,94 (dd, J=3,5, 11,4 Гц, 1 H), 4,53-4,69 (m, 2 H), 4,35 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 4,12 (t, J=8,3 Гц, 1 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 3,28 (td, J=2,8, 6,2 Гц, 1 H), 2,56-2,64 (m, 1 H), 1,57-1,78 (m, 3 H), 1,19 (dt, J=4,9, 8,9 Гц, 2 H), 0,85-0,95 (m, 1 H), 0,66-0,78 (m, 2 H), 0,52-0,62 (m, 1 H), 0,46 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 0,21-0,39 (m, 3 H), -0,29-0,00 (m, 2 H).	Q
496	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 478,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,69 (m, 1 H), 7,30-7,42 (m, 1 H), 6,96-7,14 (m, 3 H), 3,87-4,50 (m, 6 H), 3,75-3,82 (m, 1 H), 3,42-3,69 (m, 5 H), 2,60-2,89 (m, 3 H), 2,06-2,34 (m, 1 H),	A

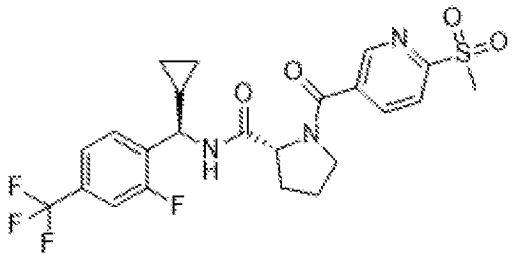
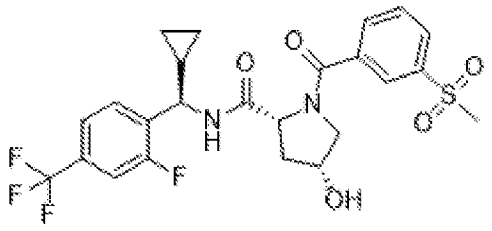
			1,66-2,02 (m, 5 H), 1,35-1,60 (m, 2 H)	
497	 (1R,3R,5R)-2-(3-(1-амино-2-метил-1-оксо-2-пропанил)бензоил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 548,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,88 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 7,65 (dt, J=1,4, 7,5 Гц, 1 H), 7,56-7,59 (m, 1 H), 7,51-7,56 (m, 2 H), 7,44-7,50 (m, 2 H), 5,65 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,99 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,83-4,86 (m, 1 H), 4,60-4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J=0,9, 12,5 Гц, 1 H), 3,51-3,61 (m, 1 H), 2,57-2,68 (m, 1 H), 1,91 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,72-1,80 (m, 1 H), 1,60 (d, J=4,1 Гц, 7 H), 1,22 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,84-0,91 (m, 1 H).	V

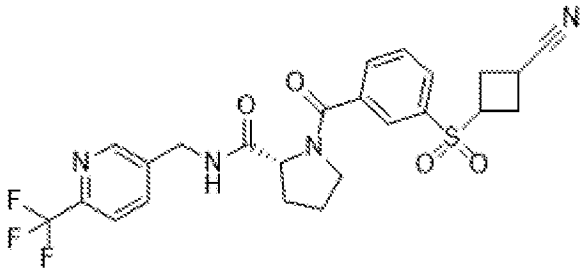
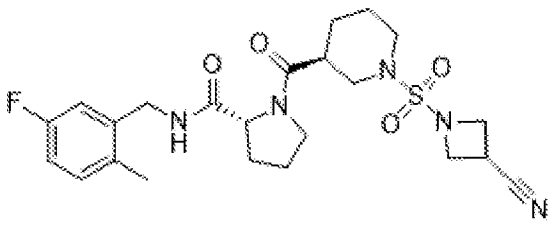
498	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-5-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22-8,65 (m, 1 H), 6,79-6,93 (m, 3 H), 4,16-4,52 (m, 3 H), 3,98-4,09 (m, 2 H), 3,86-3,97 (m, 2 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 3,36-3,70 (m, 4 H), 2,70-2,87 (m, 2 H), 2,61-2,69 (m, 1 H), 2,05-2,33 (m, 4 H), 1,67-2,00 (m, 5 H), 1,35-1,55 (m, 2 H)	A
499	 1-(((3S)-1-((3-(метилсульфонил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 582,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ppm 8,75-8,90 (m, 1 H), 8,11 (br d, J=6,49 Гц, 1 H), 7,47-7,69 (m, 1 H), 4,43-4,77 (m, 3 H), 4,09-4,35 (m, 5 H), 3,44-3,84 (m, 4 H), 2,78-3,11 (m, 6 H), 1,46-2,66 (m, 9 H)	A
500	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(трифторметил)-4-пиримидинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,28 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 9,24 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 8,69 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 8,53 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,08 (t, J=4,6 Гц, 2 H), 7,64 (ddd, J=6,2, 9,4, 21,9 Гц, 2 H), 7,45	Q

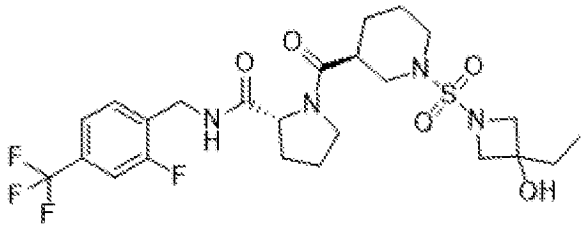
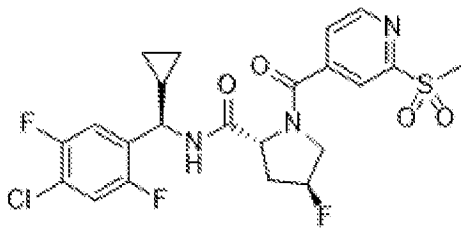
			(dd, J=6,3, 9,8 Гц, 1 H), 7,29 (dd, J=6,3, 9,7 Гц, 1 H), 5,38-5,46 (m, 2 H), 5,03-5,10 (m, 1 H), 4,87 (dd, J=3,5, 11,4 Гц, 1 H), 4,65 (t, 1 H), 4,52 (t, 1 H), 4,32-4,42 (m, 3 H), 4,30 (t, 1 H), 4,21 (t, J=6,1 Гц, 2 H), 3,85 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,70-3,80 (m, 2 H), 3,65 (t, J=5,9 Гц, 1 H), 3,41-3,48 (m, 2 H), 3,15-3,26 (m, 2 H), 2,74-2,85 (m, 2 H), 1,87 (dd, J=2,7, 13,6 Гц, 1 H), 1,71 (dd, J=3,8, 13,5 Гц, 2 H), 1,57-1,66 (m, 2 H), 1,11 (dd, J=5,1, 7,7 Гц, 1 H), 1,06 (t, J=7,0 Гц, 2 H), 0,80 (q, J=7,6 Гц, 2 H), 0,64-0,71 (m, 1 H), 0,38-0,49 (m, 1 H).
501	 (4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-1-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-4-гидрокси-D-	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 502,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,80 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,88 (t, J=1,1 Гц, 1 H), 7,67-7,76 (m, 1 H), 7,27-7,43 (m, 2 H), 6,81 (t, J=55,1 Гц, 1 H), 5,63 (d,	Q

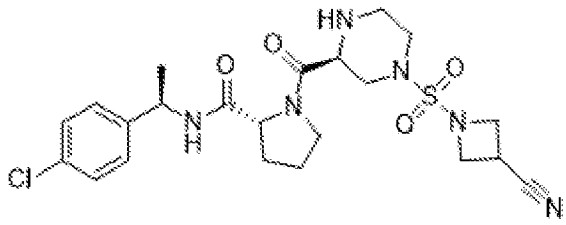
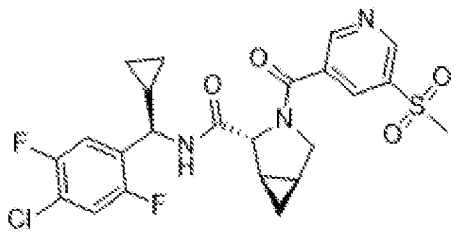
	пролинамид		J=10,2 Гц, 1 H), 4,70 (dd, J=6,4, 7,8 Гц, 1 H), 4,55-4,68 (m, 3 H), 4,43 (q, J=5,6, 6,1 Гц, 1 H), 4,34 (p, J=5,2 Гц, 1 H), 3,62-3,74 (m, 1 H), 3,49-3,60 (m, 1 H), 3,47 (dd, J=4,7, 10,5 Гц, 1 H), 2,44-2,58 (m, 1 H), 1,84-1,97 (m, 1 H).	
502	 (2R)-N-(хроман-4-ил)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 502,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,98-8,76 (m, 1 H), 7,02-7,22 (m, 2 H), 6,82-6,95 (m, 1 H), 6,70-6,81 (m, 1 H), 4,89-5,07 (m, 1 H), 4,23-4,48 (m, 1 H), 4,11-4,22 (m, 2 H), 4,07 (br t, J=8,43 Гц, 2 H), 3,89-4,00 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,42-3,72 (m, 4 H), 2,60-2,91 (m, 3 H), 2,17-2,40 (m, 1 H), 1,63-2,14 (m, 7 H), 1,32-1,56 (m, 2 H)	A

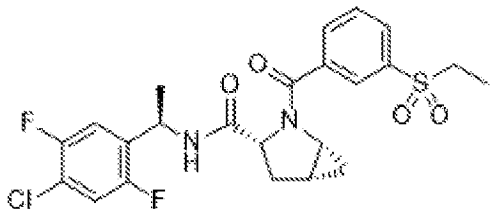
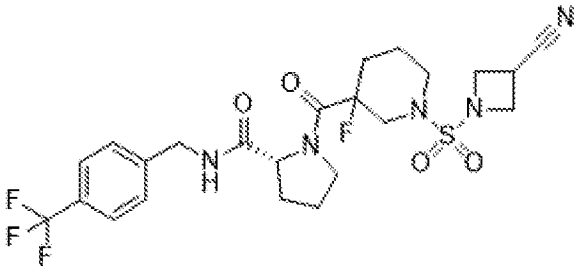
503	 (2R)-1-(2-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,54-7,64 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 1H), 4,35-4,70 (m, 3H), 4,12-4,27 (m, 3H), 3,13-3,79 (m, 6H), 2,41-2,57 (m, 1H), 2,15-2,33 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 1,56-1,99 (m, 2H), 0,92-1,38 (m, 1H), 0,36-0,90 (m, 1H)	M
504	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(2-пропанил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 490,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,60 (dd, J=0,9, 5,1 Гц, 1 H), 7,65 (t, J=1,1 Гц, 1 H), 7,55 (dd, J=1,6, 5,1 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J=6,1, 9,5 Гц, 1 H), 7,27 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,57 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,95 (dd, J=4,1, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,6 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=6,4, 7,9 Гц, 1 H), 4,61 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,38 (t, J=0,8, 12,4 Гц, 1 H), 3,45-3,56 (m, 1 H), 3,27 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1	Q

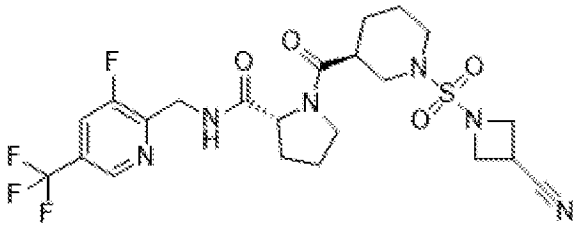
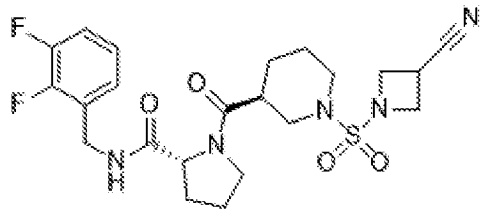
			H), 3,16 (dt, J=6,9, 13,9 Гц, 1 H), 2,61-2,71 (m, 1 H), 1,90 (dd, J=4,1, 13,5 Гц, 1 H), 1,76-1,84 (m, 1 H), 1,35 (dd, J=2,2, 6,9 Гц, 7 H), 1,24 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,85 (dtd, J=1,1, 5,7, 9,0 Гц, 1 H).	
505	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((6-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,78-9,03 (m, 1 H), 8,60 (br d, J=7,53 Гц, 1 H), 7,97-8,25 (m, 2 H), 7,52-7,78 (m, 3 H), 4,18-5,11 (m, 2 H), 3,61-3,82 (m, 2 H), 3,39 (br s, 3 H), 2,09-2,29 (m, 1 H), 1,65-1,92 (m, 3 H), 1,03-1,24 (m, 1 H), -0,06-0,65 (m, 4 H)	C
506	 (4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-гидрокси-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,79 (d, J=7,40 Гц, 1 H), 7,36-8,08 (m, 9 H), 4,25-4,65 (m, 2 H), 4,09-4,22 (m, 1 H), 3,55-3,89 (m, 1 H), 3,20-3,29 (m, 3 H), 2,36-2,45 (m, 1 H), 1,55-1,70 (m, 1 H), 0,86-1,29 (m, 1 H), -0,12-0,62 (m, 4	C

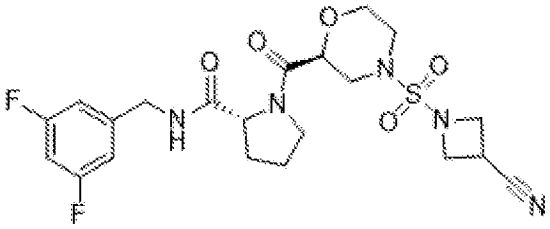
			H)	
507	 (R)-1-(3-((3-цианоциклобутил)сульфонил)бензоил)-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 521,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38-8,81 (m, 2H), 7,53-8,15 (m, 6H), 4,03-4,60 (m, 5H), 3,37-3,68 (m, 3H), 3,13-3,22 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 4H), 2,18-2,35 (m, 1H), 1,76-2,00 (m, 3H)	L
508	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(5-фтор-2-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,19-8,57 (m, 1 H), 7,12-7,22 (m, 1 H), 6,91-7,04 (m, 2 H), 4,29-4,53 (m, 1 H), 4,12-4,29 (m, 2 H), 3,99-4,10 (m, 2 H), 3,86-3,97 (m, 2 H), 3,75-3,83 (m, 1 H), 3,40-3,70 (m, 4 H), 2,66-2,86 (m, 2 H), 2,04-2,34 (m, 5 H), 1,68-2,00 (m, 5 H), 1,36-1,55 (m, 2 H)	A

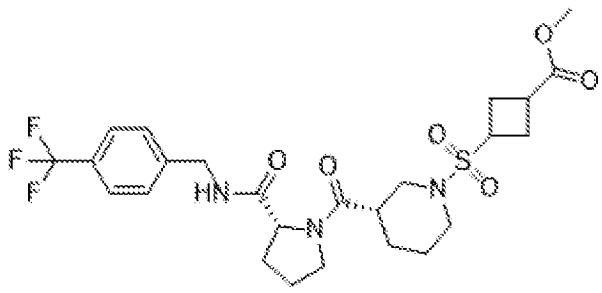
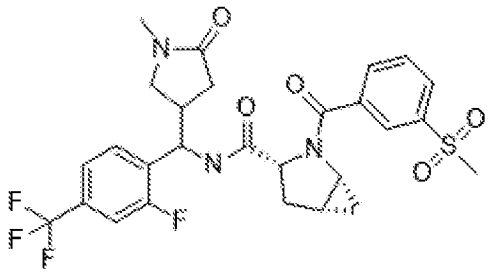
509	 1-(((3S)-1-((3-этил-3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 565,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,40-7,50 (m, 2 H), 7,35-7,40 (m, 1 H), 7,29-7,35 (m, 1 H), 4,59 (dd, J=7,98, 2,18 Гц, 1 H), 4,42-4,57 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 6 H), 3,53-3,65 (m, 2 H), 2,98 (dd, J=12,65, 10,78 Гц, 1 H), 2,67-2,84 (m, 2 H), 2,30-2,47 (m, 2 H), 2,09-2,24 (m, 1 H), 1,97-2,09 (m, 1 H), 1,86-1,95 (m, 2 H), 1,77-1,85 (m, 3 H), 1,64-1,74 (m, 1 H), 1,49-1,59 (m, 1 H), 0,99 (t, J=7,41 Гц, 3 H)	J
510	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-фтор-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,85-8,97 (m, 1 H), 8,57-8,83 (m, 1 H), 7,24-8,11 (m, 4 H), 5,18-5,48 (m, 1 H), 3,84-4,69 (m, 3 H), 3,61-3,73 (m, 2 H), 3,29-3,34 (m, 3 H), 1,86-2,11 (m, 1 H), 0,84-1,29 (m, 1 H), -0,26-0,63 (m, 4 H)	C

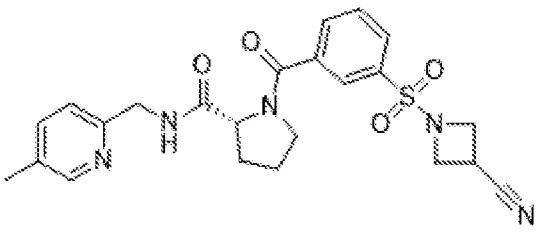
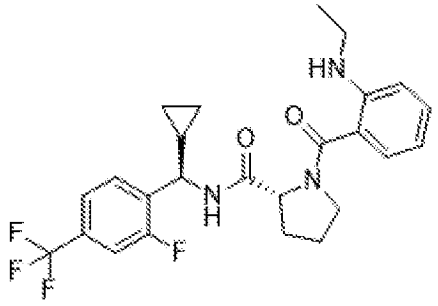
511	 N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 509,2 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,28-7,36 (m, 2 H), 7,17-7,26 (m, 3 H), 4,96 (br t, J=6,84 Гц, 1 H), 4,50 (br d, J=7,88 Гц, 1 H), 4,04-4,23 (m, 5 H), 3,81 (br t, J=7,05 Гц, 1 H), 3,63-3,74 (m, 2 H), 3,40-3,63 (m, 4 H), 3,14 (br d, J=12,85 Гц, 1 H), 2,72-2,97 (m, 3 H), 2,38 (br s, 1 H), 2,06-2,25 (m, 2 H), 2,02 (br s, 2 H), 1,73-1,97 (m, 3 H), 1,36-1,57 (m, 3 H)	M
512	 (1R,2R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-3-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,16-9,27 (m, 1 H), 8,90-9,02 (m, 1 H), 8,18-8,38 (m, 1 H), 7,10-7,21 (m, 2 H), 6,97-7,10 (m, 1 H), 4,82-4,97 (m, 1 H), 4,21-4,54 (m, 1 H), 3,75-4,01 (m, 1 H), 3,43-3,50 (m, 1 H), 3,09-3,20 (m, 3 H), 1,78-1,90 (m, 1 H), 1,68-1,76 (m, 1 H), 1,10-1,31 (m, 1 H), 0,80-0,95 (m, 1	C

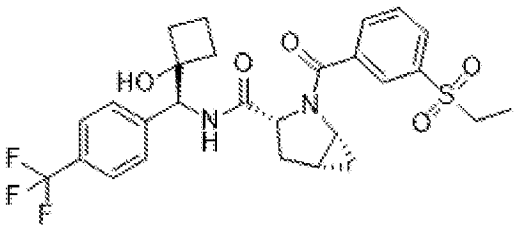
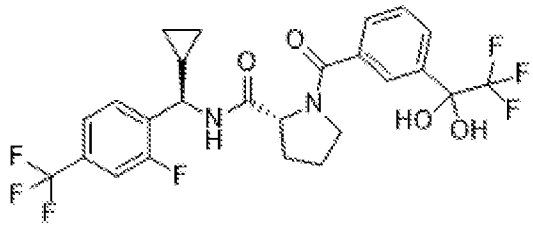
			H), 0,51-0,70 (m, 2 H), 0,34-0,47 (m, 2 H), 0,22-0,33 (m, 1 H)	
513	 (1R,3R,5R)-N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 497,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,66-8,67 (m, 5 H), 7,62 (dd, J=9,54, 6,16 Гц, 1 H), 7,37 (br d, J=3,24 Гц, 1 H), 4,49-5,07 (m, 2 H), 3,33-3,38 (m, 2 H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 2,54-2,69 (m, 1 H), 1,55-1,81 (m, 2 H), 0,68-1,41 (m, 8 H)	C
514	 (2R)-1-(1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)-3-фторпиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,50-8,61 (m, 1 H), 7,67 (d, J=8,17 Гц, 2 H), 7,46 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 4,28-4,74 (m, 3 H), 3,99-4,09 (m, 2 H), 3,88-3,96 (m, 2 H), 3,70-3,85 (m, 3 H), 3,23-3,63 (m, 3 H), 2,81-3,00 (m, 1 H), 2,04-2,29 (m, 2 H), 1,81-1,98 (m, 3 H), 1,58-1,79	M

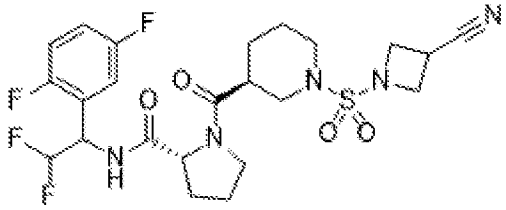
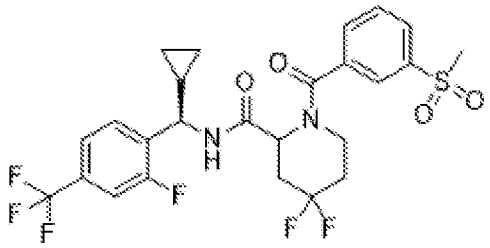
			(m, 3 H)	
515	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((3-фтор-5-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 547,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,58-8,70 (m, 1 H), 7,65-7,71 (m, 1 H), 7,60-7,64 (m, 1 H), 4,61-4,81 (m, 3 H), 3,96-4,17 (m, 4 H), 3,73-3,83 (m, 2 H), 3,55-3,73 (m, 2 H), 3,36-3,48 (m, 1 H), 2,93-3,05 (m, 1 H), 2,68-2,84 (m, 2 H), 2,28-2,56 (m, 2 H), 2,27-2,46 (m, 1 H), 2,10-2,23 (m, 1 H), 1,92-2,09 (m, 3 H), 1,75 (br s, 2 H), 1,50-1,63 (m, 1 H)	A
516	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3-дифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,72 (m, 1 H), 7,26-7,37 (m, 1 H), 7,05-7,23 (m, 2 H), 4,24-4,51 (m, 3 H), 4,01-4,11 (m, 2 H), 3,89-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H),	A

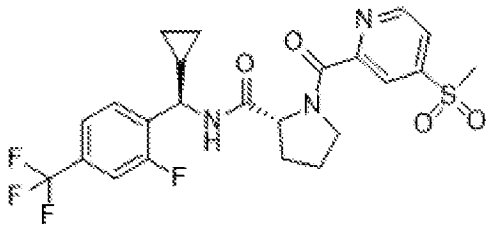
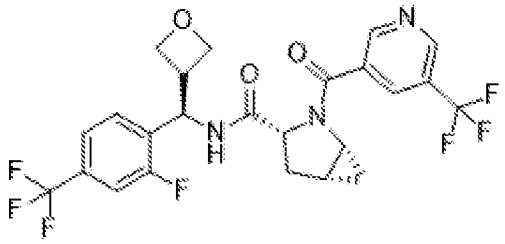
			3,35-3,66 (m, 4 H), 2,71-2,88 (m, 2 H), 1,87-2,33 (m, 4 H), 1,34-1,85 (m, 5 H)	
517	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-морфолинил)карбонил)-N-(3,5-дифторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 498,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,23 (br t, J=5,34 Гц, 1H), 6,74-6,82 (m, 2H), 6,67-6,73 (m, 1H), 4,62-4,87 (m, 1H), 4,42-4,54 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,12-4,23 (m, 5H), 3,97-4,06 (m, 1H), 3,84 (ddd, J=4,20, 8,11, 10,50 Гц, 1H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,42-3,58 (m, 3H), 3,19 (dd, J=9,69, 12,70 Гц, 1H), 3,03 (ddd, J=3,32, 11,04, 12,39 Гц, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,09-2,23 (m, 1H), 1,88-2,06 (m, 2H)	C

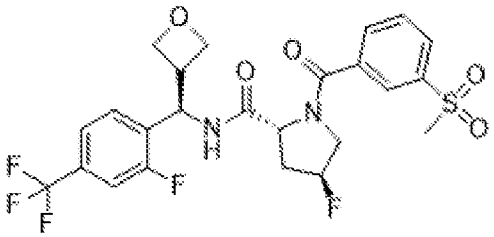
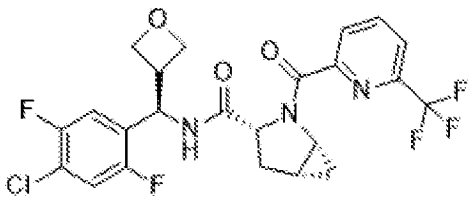
518	 метил-3-(((S)-3-((R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)сульфонил)циклобутанкарбоксилат	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 560,2 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,78-7,59 (m, 1H), 7,58-7,43 (m, 1H), 4,68-4,38 (m, 4H), 3,83 (d, J=11,9 Гц, 2H), 3,77-3,70 (m, 6H), 3,01-2,73 (m, 2H), 2,64 (ddd, J=20,9, 14,6, 8,6 Гц, 4H), 2,26 (dt, J=14,8, 7,8 Гц, 2H), 2,18-1,89 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,72-1,46 (m, 4H)	R
519	 **Диастереомер № 1 -** (1R,3R,5R)-N-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 582,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,22-8,34 (m, 1H), 8,00-8,14 (m, 3H), 7,68-7,78 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 1H), 5,24 (t, J=9,02 Гц, 1H), 5,14 (dd, J=2,14, 10,57 Гц, 1H), 3,32 (dt, J=2,66, 6,26 Гц, 1H), 3,15-3,21 (m, 4H), 3,09 (dd, J=6,94, 9,93 Гц, 1H), 2,89 (sxt, J=8,25 Гц, 1H), 2,77-2,80 (m, 3H), 2,73 (dd, J=2,21, 13,23 Гц, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 2H), 1,73-1,81 (m,	C

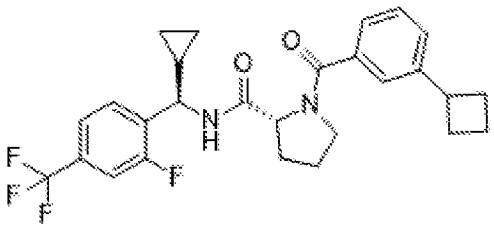
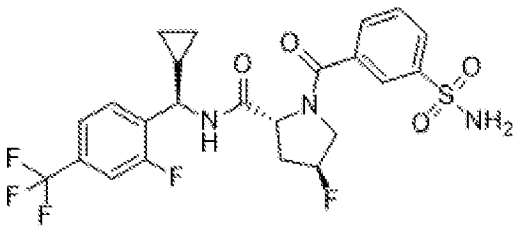
			1H), 1,00-1,06 (m, 1H), 0,89-0,98 (m, 1H)	
520	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((5-метил-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 468,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ppm 8,27-8,36 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,89-8,06 (m, 2 H), 7,77-7,86 (m, 1 H), 7,38-7,71 (m, 2 H), 4,19-4,70 (m, 3 H), 4,03-4,17 (m, 2 H), 3,90-4,01 (m, 2 H), 3,42-3,87 (m, 4 H), 2,37-2,48 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,85-2,16 (m, 1 H), 1,30 (br s, 1 H)	A
521	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-(этиламино)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 478,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,81 (d, 1 H), 7,58-7,78 (m, 3 H), 7,16-7,25 (m, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 6,53-6,66 (m, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,60 (d, J=25,1 Гц, 2 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,02-3,17 (m, 2 H), 2,12-2,25 (m, 2 H), 1,63-1,79	Q

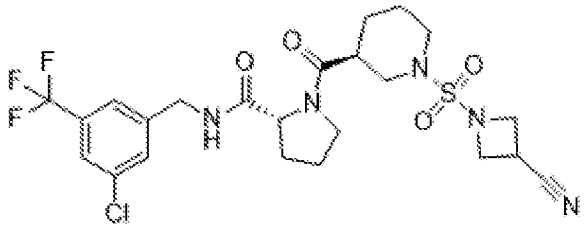
			(m, 3 H), 1,17-1,28 (m, 1 H), 1,13 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 0,52-0,63 (m, 1 H), 0,31-0,52 (m, 3 H).	
522	 (1R,3R,5R)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-((S)-(1-гидроксициклобутил)(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 551,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,42-8,47 (m, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,99-8,04 (m, 2 H) 7,77-7,82 (m, 1 H) 7,64-7,69 (m, 2 H) 7,56-7,60 (m, 2 H) 5,37 (s, 1 H) 5,05-5,13 (m, 1 H) 4,92-4,99 (m, 1 H) 3,20-3,26 (m, 1 H) 1,69-2,19 (m, 6 H) 1,44-1,69 (m, 4 H) 1,06-1,17 (m, 5 H) 0,68-0,76 (m, 1 H)	C
523	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 549,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,67-8,77 (m, 1 H), 7,27-8,18 (m, 9 H), 4,55-4,67 (m, 1 H), 4,49-4,55 (m, 1 H), 4,10-4,41 (m, 1 H), 3,35-3,69 (m, 3 H), 3,28-3,30 (m, 1 H), 2,12-2,25 (m, 1 H), 1,58-1,88 (m, 4 H),	P

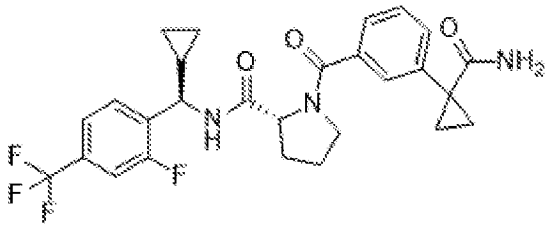
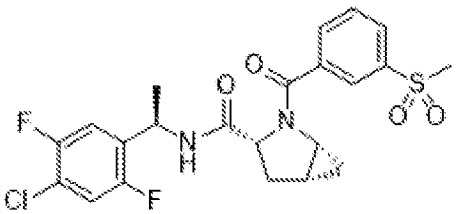
			1,11-1,31 (m, 2 H), 0,26-0,67 (m, 4 H)	
524	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,70-9,25 (m, 1 H), 7,17-7,56 (m, 3 H), 5,44-6,48 (m, 2 H), 4,33-4,66 (m, 1 H), 3,86-4,15 (m, 4 H), 3,73-3,85 (m, 1 H), 3,45-3,70 (m, 4 H), 2,58-2,87 (m, 3 H), 2,03-2,32 (m, 1 H), 1,24-2,00 (m, 7 H)	A
525	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4,4-дифтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пиперидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 563,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,67-8,86 (m, 1 H), 7,99-8,09 (m, 1 H), 7,91-7,97 (m, 1 H), 7,53-7,86 (m, 5 H), 4,22-5,46 (m, 2 H), 3,40-3,66 (m, 1 H), 3,25 (br s, 3 H), 2,26-2,84 (m, 3 H), 1,89-2,21 (m, 2 H), 1,19-1,31 (m, 1 H), 0,55-0,65 (m, 1 H), 0,45-0,53 (m, 1 H), 0,27-0,41 (m, 2 H)	C

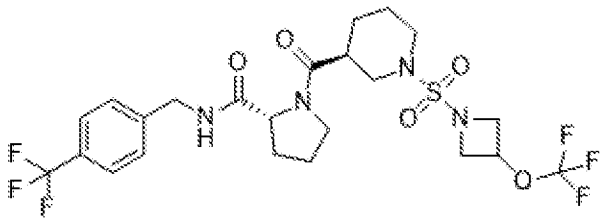
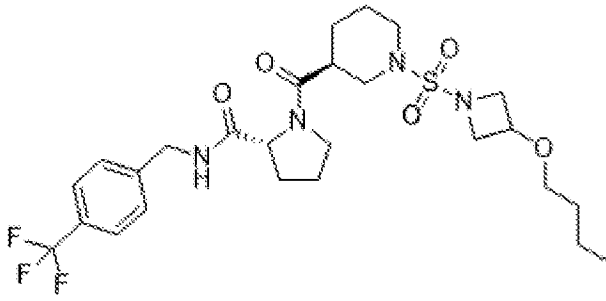
526	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((4-(метилсульфонил)-2-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,86 (dd, J=5,1, 55,2 Гц, 1 H), 8,63 (dd, J=7,6, 50,4 Гц, 1 H), 7,97-8,18 (m, 2 H), 7,51-7,71 (m, 2 H), 4,52-5,05 (m, 3 H), 4,22 (t, J=8,3 Гц, 1 H), 3,66-3,84 (m, 1 H), 3,61 (t, J=6,6 Гц, 1 H), 1,61-1,84 (m, 2 H), 0,99-1,21 (m, 2 H), 0,30-0,59 (m, 2 H), -0,04-0,12 (m, 1 H).	Q
527	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 9,15 (s, 1H), 8,78 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,40-8,31 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 5,49 (t, 1H), 4,93 (dd, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 4,66 (t, J=7,7, 6,3 Гц, 1H), 4,52 (dd, J=7,8, 6,2 Гц, 1H), 4,41 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,23 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,28-1,08 (m, 2H), 0,85-0,67 (m, 2H)	Q

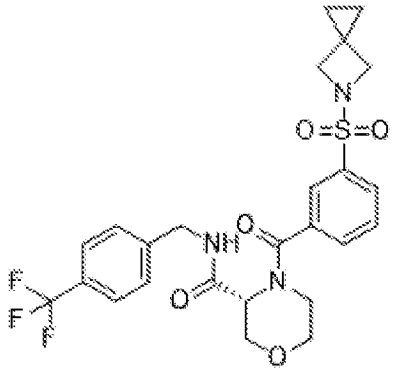
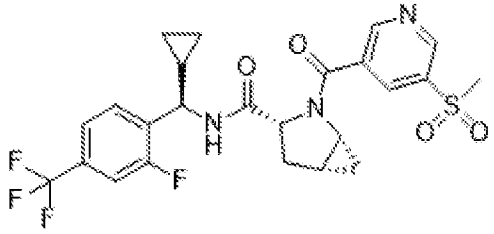
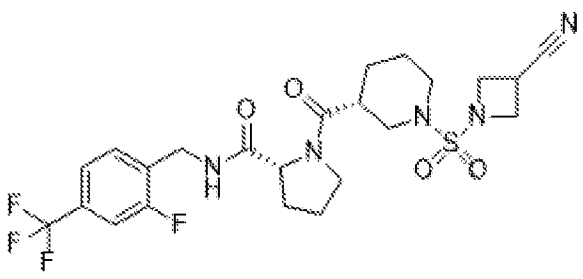
528	 (4S)-4-фтор-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 547,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 7,97-8,10 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,86 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,75 (dt, J=1,4, 7,7 Гц, 1 H), 7,62 (td, J=0,5, 7,7 Гц, 1 H), 7,33-7,43 (m, 2 H), 7,28 (dd, J=1,6, 10,4 Гц, 1 H), 5,58 (t, J=8,4 Гц, 1 H), 5,06-5,27 (m, 1 H), 4,93 (t, J=8,3 Гц, 1 H), 4,64 (ddd, J=6,6, 7,8, 12,7 Гц, 2 H), 4,48 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 4,33 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,71-3,77 (m, 1 H), 3,62-3,70 (m, 2 H), 3,36-3,46 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,68 (dddd, J=4,0, 8,5, 14,9, 41,4 Гц, 1 H), 2,40 (ddd, J=8,1, 14,8, 22,0 Гц, 1 H), 0,71-0,85 (m, 3 H).	A
529	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,08-8,27 (m, 2 H), 7,89-8,02 (m, 1 H), 7,03-7,43 (m, 2 H), 5,54-5,81 (m, 2 H), 4,94-5,21 (m, 2 H), 4,61-4,71 (m, 1 H),	Q

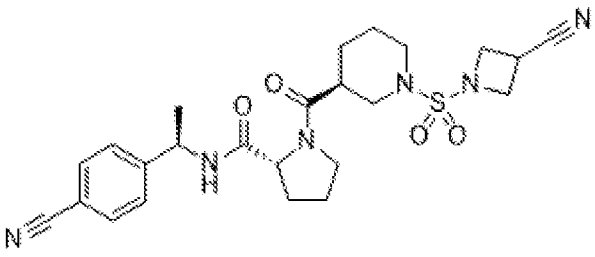
			4,45-4,56 (m, 1 H), 4,40 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,97-4,05 (m, 1 H), 3,79-3,91 (m, 1 H), 2,82-2,95 (m, 1 H), 2,66 (td, J=6,4, 12,7 Гц, 1 H), 1,94 (ddd, J=3,4, 13,5, 37,5 Гц, 1 H), 1,63-1,83 (m, 1 H), 1,20-1,59 (m, 2 H), 1,18 (td, J=2,6, 5,4 Гц, 1 H), 0,81-0,94 (m, 1 H), 0,72-0,82 (m, 1 H), 0,62-0,72 (m, 1 H).	
530	 1-(3-циклобутилбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 489,2 (M+H)+	1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,72 (br d, J=7,16 Гц, 1 H), 7,58-7,73 (m, 3 H), 7,11-7,43 (m, 3 H), 4,24-4,62 (m, 2 H), 3,41-3,64 (m, 3 H), 1,60-2,39 (m, 7 H), -0,09-1,36 (m, 2 H)	C
531	 (4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,15 (d, J=1,45 Гц, 1 H), 7,95-8,09 (m, 1 H), 7,72-7,80 (m, 1 H), 7,56-7,73 (m, 2 H), 7,44-7,55 (m, 1 H), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,30-7,38	C

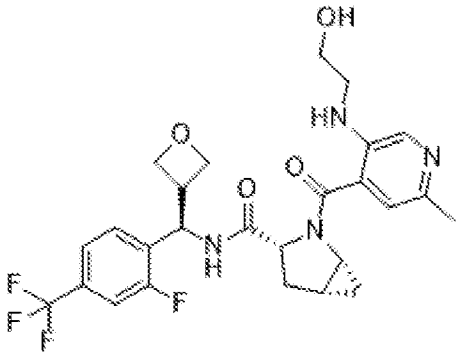
				(m, 1 H), 5,46-6,01 (m, 2 H), 5,09-5,30 (m, 1 H), 4,88-5,01 (m, 1 H), 4,53-4,73 (m, 1 H), 3,67-3,90 (m, 2 H), 2,34-2,66 (m, 2 H), 1,18-1,32 (m, 1 H), 0,46-0,66 (m, 2 H), 0,28-0,46 (m, 2 H)	
532	 N-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 562,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,59 (br t, J=5,96 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 4,56-4,65 (m, 2 H), 4,31 (dd, J=15,65, 5,29 Гц, 1 H), 4,06-4,16 (m, 4 H), 3,73-3,82 (m, 2 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,66, 6,58 Гц, 1 H), 2,98 (dd, J=12,80, 11,04 Гц, 1 H), 2,66-2,81 (m, 2 H), 2,43-2,52 (m, 1 H), 2,13-2,27 (m, 1 H), 2,00-2,12 (m, 1 H), 1,86-2,00 (m, 2 H), 1,78-1,86 (m, 1 H), 1,63-1,73 (m, 1 H), 1,47-1,60 (m, 1 H)	A

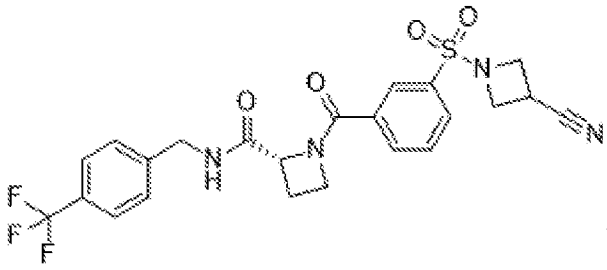
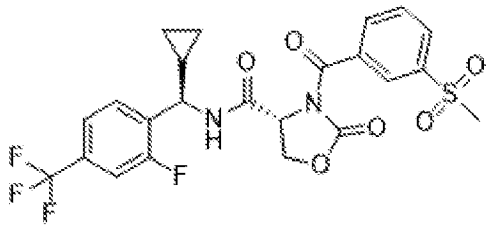
533	 1-(3-(1-карбамоилциклопропил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 518,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,60-7,64 (m, 1 H), 7,55-7,60 (m, 1 H), 7,46-7,55 (m, 4 H), 7,40-7,45 (m, 1 H), 7,32-7,38 (m, 1 H), 6,72-6,86 (m, 1 H), 5,50-5,65 (m, 1 H), 4,70-4,83 (m, 1 H), 4,50-4,65 (m, 1 H), 3,54-3,64 (m, 1 H), 3,43-3,54 (m, 1 H), 2,28-2,44 (m, 1 H), 2,02-2,19 (m, 2 H), 1,81-2,00 (m, 1 H), 1,69-1,79 (m, 2 H), 1,16-1,32 (m, 3 H), 0,51-0,69 (m, 2 H), 0,29-0,51 (m, 2 H)	O
534	 (1R,3R,5R)-N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)этил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 483,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,66-8,67 (m, 5 H), 7,50-7,66 (m, 1 H), 7,11-7,43 (m, 1 H), 4,44-5,08 (m, 2 H), 3,17-3,29 (m, 4 H), 2,54-2,68 (m, 1 H), 1,55-1,81 (m, 2 H), 0,64-1,42 (m, 5 H)	C

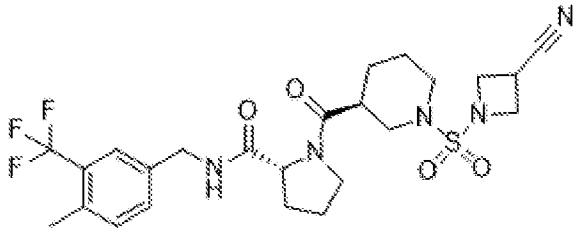
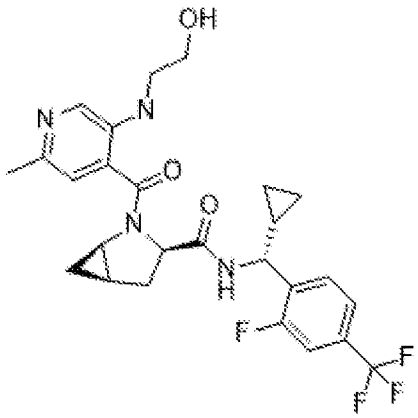
535	 1-(((3S)-1-((3-(трифторметокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 587,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,29 Гц, 2 H), 7,39-7,46 (m, 1 H), 7,35 (d, J=8,09 Гц, 2 H), 4,89 (quin, J=5,96 Гц, 1 H), 4,47-4,65 (m, 2 H), 4,37-4,46 (m, 1 H), 4,01-4,13 (m, 4 H), 3,78 (br d, J=12,65 Гц, 2 H), 3,53-3,64 (m, 2 H), 2,93 (dd, J=12,65, 11,20 Гц, 1 H), 2,64-2,80 (m, 2 H), 2,34-2,53 (m, 1 H), 2,12-2,33 (m, 2 H), 2,00-2,09 (m, 1 H), 1,76-1,95 (m, 3 H), 1,44-1,71 (m, 2 H)	M
536	 1-(((3S)-1-((3-(пентилокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 589,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,04-9,09 (m, 1 H), 7,61-7,74 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 4,17-4,58 (m, 4 H), 3,94 (br t, J=5,97 Гц, 2 H), 3,50-3,74 (m, 6 H), 2,60-2,86 (m, 3 H), 1,65-2,39 (m, 7 H), 1,21-1,59 (m, 8 H), 0,78-0,97 (m, 3 H)	M

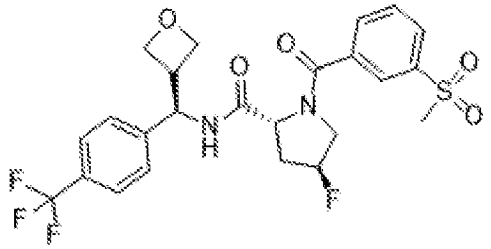
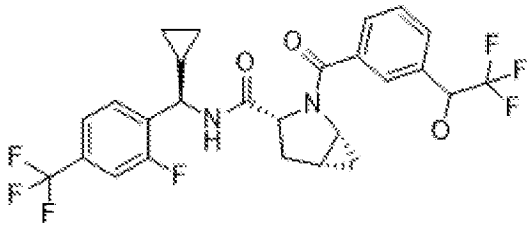
537	 (3R)-4-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-3-морфолинкарбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 538,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,00 (d, J=7,9 Гц, 2 H), 7,71-7,90 (m, 2 H), 7,63 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,39-7,57 (m, 2 H), 5,09 (s, 1 H), 4,51 (d, J=39,6 Гц, 4 H), 3,88 (s, 6 H), 3,64 (d, J=39,5 Гц, 2 H), 3,48 (s, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 0,48 (s, 4 H).	V
538	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,82-9,23 (m, 2 H), 8,51-8,80 (m, 1 H), 8,25-8,51 (m, 1 H), 7,76 (d, J=6,49 Гц, 3 H), 4,66-5,03 (m, 1 H), 4,08-4,62 (m, 1 H), 3,58-3,74 (m, 1 H), 3,37-3,40 (m, 3 H), 2,55-2,73 (m, 1 H), 1,55-1,78 (m, 2 H), -0,28-1,25 (m, 7 H)	C
539	 1-(((3R)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,39-8,88 (m, 1 H), 7,48-7,73 (m, 3 H), 4,22-4,49 (m, 3 H), 3,91-4,09 (m, 4 H), 3,76-3,84 (m, 1 H), 3,36-3,73 (m, 4 H),	C

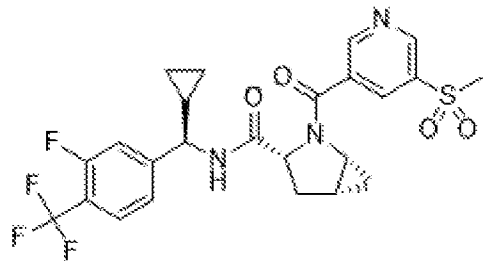
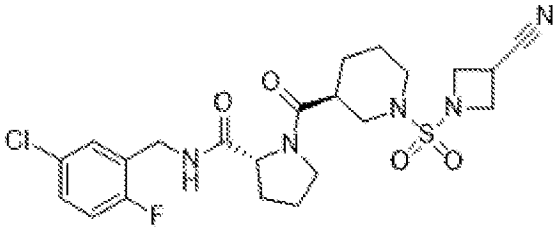
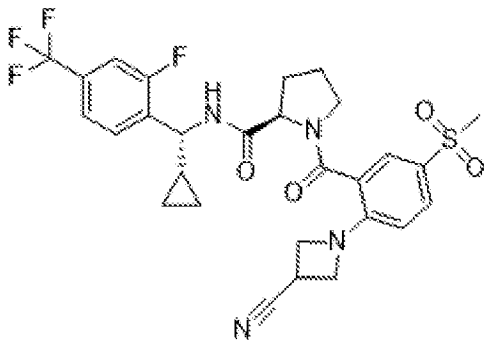
	пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид			2,70-2,91 (m, 2 H), 2,61-2,69 (m, 1 H), 2,10-2,31 (m, 1 H), 1,28-1,97 (m, 7 H)	
540	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-цианофенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 499,2 (M+H)+		1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,71* (d, J=7,14 Гц, 1 H), 8,34 (d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,76-7,81 (m, 2 H), 7,43-7,49 (m, 2 H), 4,86-4,99 (m, 1 H), 4,45-4,50* (m, 1 H), 4,29 (dd, J=8,43, 4,15 Гц, 1 H), 4,03-4,09 (m, 2 H), 3,90-3,97 (m, 2 H), 3,75-3,84 (m, 1 H), 3,29-3,61 (m, 4 H), 2,71-2,87 (m, 2 H), 2,60-2,68 (m, 1 H), 2,26-2,35* (m, 1 H), 2,16-2,26* (m, 1 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 1,63-1,93 (m, 5 H), 1,39-1,57 (m, 2 H), 1,37* (d, J=7,01 Гц, 3 H), 1,34 (d, J=7,01 Гц, 3 H) Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 3:1, *обозначает разрешенные	A

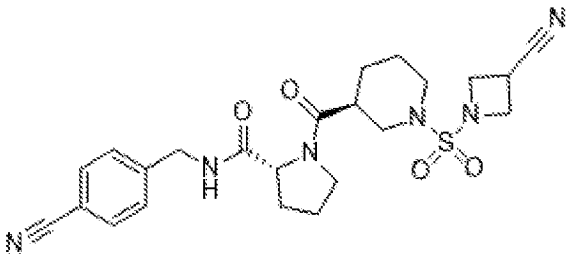
			минорные пики ротамеров.	
541	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 537,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,80 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,71 (d, J=10,5 Гц, 1 H), 7,60 (dt, J=8,3, 15,1 Гц, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 5,52-5,58 (m, 1 H), 5,50 (t, J=8,8 Гц, 1 H), 4,86-4,92 (m, 1 H), 4,73 (t, J=5,3 Гц, 1 H), 4,61-4,69 (m, 1 H), 4,52 (t, J=7,0 Гц, 1 H), 4,42 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,35 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 4,22 (q, J=4,6, 5,3 Гц, 2 H), 3,59 (p, J=5,9 Гц, 2 H), 3,18-3,24 (m, 1 H), 3,09-3,15 (m, 1 H), 1,57-1,75 (m, 3 H), 0,96-1,03 (m, 1 H), 0,57-0,70 (m, 1 H).	S

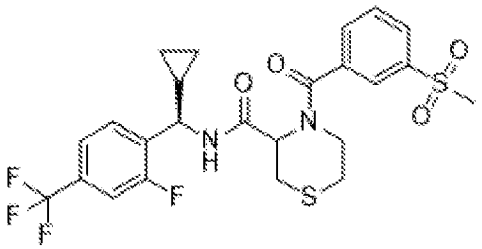
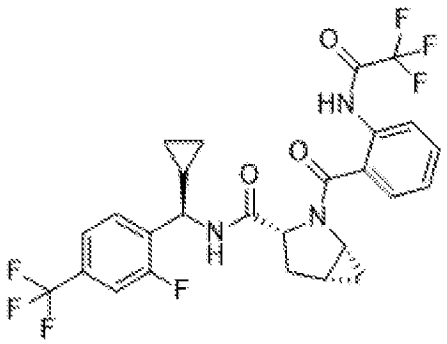
542	 (2R)-1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-азетидинкарбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 507,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,09-8,34 (m, 8 H), 4,95-5,20 (m, 1 H), 3,86-4,64 (m, 8 H), 3,38-3,59 (m, 1 H), 2,60-2,86 (m, 1 H), 2,14-2,46 (m, 1 H).	Q
543	 (4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-карбоксамид	LCMS-ESI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 527,0 (M-H)-	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,17 (d, J=7,26 Гц, 1 H), 8,08-8,17 (m, 2 H), 7,94 (d, J=7,67 Гц, 1 H), 7,73-7,79 (m, 1 H), 7,64-7,73 (m, 2 H), 7,59-7,64 (m, 1 H), 5,08 (dd, J=8,71, 3,73 Гц, 1 H), 4,67 (t, J=8,91 Гц, 1 H), 4,59 (t, J=7,88 Гц, 1 H), 4,14 (dd, J=8,86, 3,68 Гц, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 1,19-1,31 (m, 1 H), 0,58-0,67 (m, 1 H), 0,45-0,56 (m, 1 H), 0,38 (dtt, J=12,80, 8,76, 8,76, 4,48, 4,48 Гц, 2 H)	C

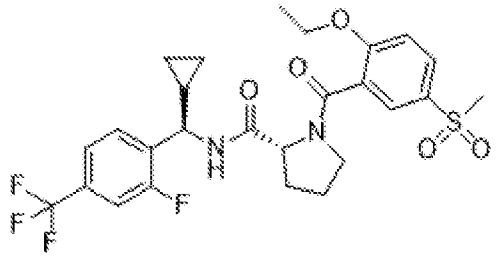
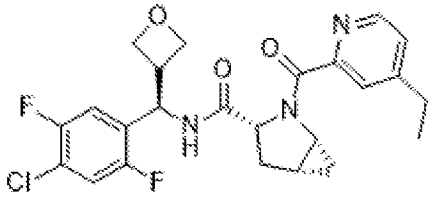
544	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-метил-3-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,32 (s, 1 H), 7,33-7,59 (m, 3 H), 4,23-4,52 (m, 3 H), 4,03-4,09 (m, 2 H), 3,92-3,97 (m, 2 H), 3,76-3,81 (m, 1 H), 3,30-3,70 (m, 4 H), 2,72-2,88 (m, 2 H), 2,61-2,69 (m, 1 H), 2,35-2,43 (m, 3 H), 1,63-2,23 (m, 6 H), 1,31-1,56 (m, 2 H)	A
545	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-((2-гидроксиэтил)амино)-2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 521,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,85 (d, J=7,4 Гц, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,62-7,73 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 4,94 (dd, J=3,1, 11,5 Гц, 1 H), 4,68-4,80 (m, 1 H), 4,59 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 3,52-3,62 (m, 2 H), 3,23 (s, 2 H), 3,11-3,16 (m, 1 H), 2,41 (s, 2 H), 1,75 (dd, J=3,2, 13,6 Гц, 1 H), 1,56-1,65 (m, 1 H), 1,15-1,29 (m, 2 H), 0,87-0,93 (m, 1 H), 0,54-0,65 (m, 2 H), 0,43-0,51 (m, 1 H), 0,29-0,42 (m, 2 H).	S

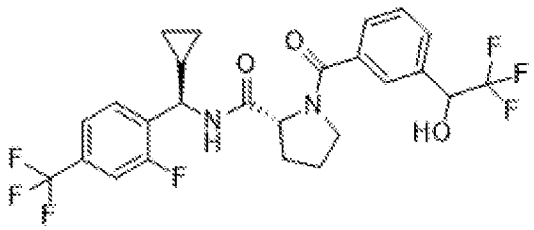
546	 (4S)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,08-8,14 (m, 2 H), 7,78-7,86 (m, 2 H), 7,69-7,75 (m, 1 H), 7,64 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 5,45 (t, J=8,2 Гц, 1 H), 5,04 (t, J=8,3 Гц, 1 H), 4,68-4,76 (m, 2 H), 4,54 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 4,41 (t, J=6,3 Гц, 1 H), 3,70-3,83 (m, 4 H), 3,45 (dt, J=6,9, 14,0 Гц, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 2,80-2,99 (m, 3 H), 2,41-2,54 (m, 2 H), 1,28 (d, J=7,0 Гц, 5 H), 0,81-0,95 (m, 2 H).	A
547	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 545,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,97-8,16 (m, 1 H), 7,58-7,82 (m, 1 H), 7,29-7,56 (m, 2 H), 5,33-7,15 (m, 1 H), 4,35-4,65 (m, 1 H), 2,89-4,08 (m, 4 H), 2,72-2,89 (m, 3 H), 1,52-2,64 (m, 2 H), 1,13-1,47 (m, 2 H), 0,29-0,73 (m, 2 H)	C

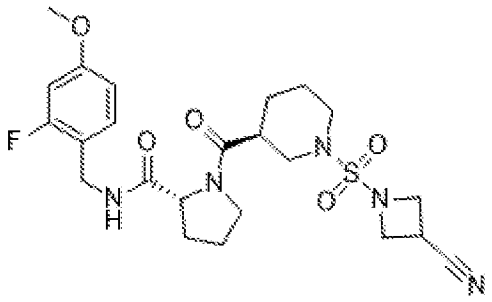
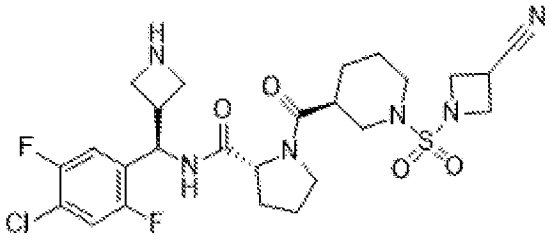
548	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,80-9,26 (m, 2 H), 8,53-8,75 (m, 1 H), 8,26-8,51 (m, 1 H), 7,69-7,83 (m, 1 H), 7,16-7,52 (m, 2 H), 4,67-5,03 (m, 1 H), 4,21-4,31 (m, 1 H), 3,31-3,42 (m, 4 H), 2,58-2,79 (m, 1 H), 1,59-1,85 (m, 2 H), -0,07 (s, 7 H)	C
549	 N-(5-хлор-2-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,74 (m, 1 H), 7,13-7,44 (m, 3 H), 4,27-4,36 (m, 3 H), 3,97-4,09 (m, 2 H), 3,85-3,95 (m, 2 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 3,36-3,71 (m, 4 H), 2,71-2,88 (m, 2 H), 2,62-2,71 (m, 1 H), 1,65-2,30 (m, 7 H), 1,29-1,51 (m, 2 H)	A
550	 1-(2-(3-циано-1-азетидинил)-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 593,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,71-8,81 (m, 1 H), 8,46 (dd, J=7,3, 16,3 Гц, 1 H), 8,09 (ddd, J=2,4, 4,6, 8,6 Гц, 1 H), 7,87-7,97 (m, 1 H), 7,48-7,79 (m, 5 H), 4,46-4,69 (m, 3	T

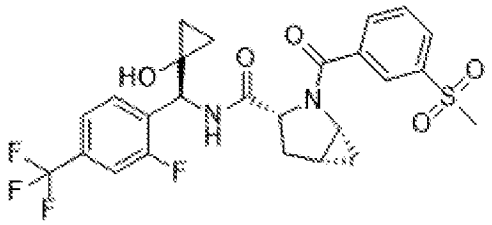
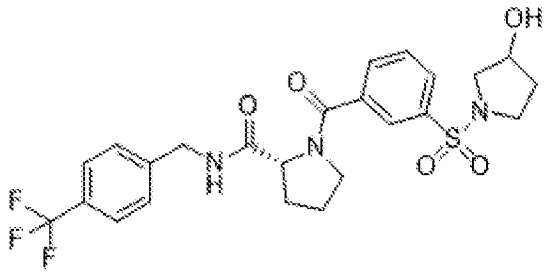
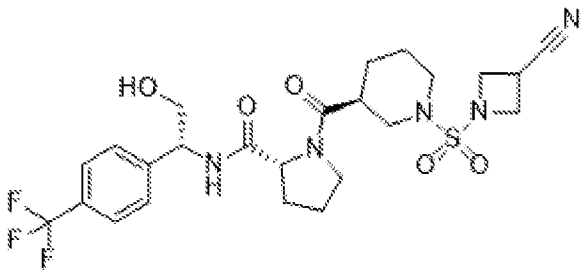
	циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид		Н), 4,26-4,38 (m, 2 Н), 4,16 (dd, J=8,9, 17,1 Гц, 2 Н), 3,97-4,11 (m, 1 Н), 3,82-3,93 (m, 1 Н), 3,51-3,61 (m, 1 Н), 3,11-3,31 (m, 4 Н), 2,13-2,28 (m, 2 Н), 1,67-1,90 (m, 4 Н), 1,22 (dd, J=4,6, 8,1 Гц, 1 Н), 0,96 (d, J=6,4 Гц, 2 Н), 0,85-0,93 (m, 1 Н), 0,58-0,64 (m, 1 Н), 0,47-0,51 (m, 1 Н), 0,38-0,47 (m, 2 Н), 0,27-0,36 (m, 1 Н), -0,02 (d, J=49,1 Гц, 2 Н).	
551	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-цианобензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 485,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,60 (d, J=8,30 Гц, 2 Н), 7,41-7,53 (m, 1 Н), 7,28-7,41 (m, 2 Н), 4,60 (dd, J=7,91, 1,95 Гц, 1 Н), 4,39-4,54 (m, 3 Н), 4,04-4,17 (m, 5 Н), 3,77 (br d, J=12,72 Гц, 2 Н), 3,52-3,66 (m, 2 Н), 3,38-3,50 (m, 1 Н), 2,65-2,84 (m, 3 Н), 2,44 (ddd, J=9,34, 6,36, 3,24 Гц, 2 Н), 2,11-2,33 (m, 2 Н),	C

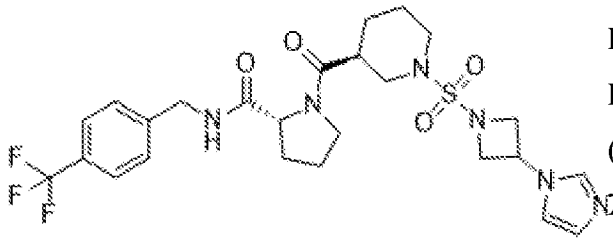
			1,98-2,10 (m, 2 H), 1,79-1,98 (m, 4 H), 1,66 (qt, J=13,02, 3,96 Гц, 1 H), 1,50-1,60 (m, 1 H)	
552	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)бензоил)тиоморфолин-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 545,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,58-8,99 (m, 1 H), 7,56-8,08 (m, 6 H), 4,29-5,53 (m, 2 H), 3,43-3,74 (m, 1 H), 2,90-3,19 (m, 2 H), 1,18-1,35 (m, 1 H), 0,17-0,68 (m, 4 H)	C
553	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(2,2,2-трифторацетамидо)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 558,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 11,18 (s, 1 H), 8,77 (d, J=7,3 Гц, 1 H), 7,59-7,74 (m, 4 H), 7,51-7,59 (m, 1 H), 7,36-7,45 (m, 1 H), 4,93 (dd, J=3,5, 11,3 Гц, 1 H), 4,54 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 3,18 (td, J=2,5, 6,2 Гц, 1 H), 1,75 (dd, J=3,4, 13,5 Гц, 1 H), 1,60-1,70 (m, 1 H), 1,13-1,27 (m, 1 H), 0,91-0,99 (m, 1 H), 0,62-0,70 (m, 1 H), 0,52-0,62 (m, 1 H), 0,43-0,52 (m, 1 H), 0,29-	Q

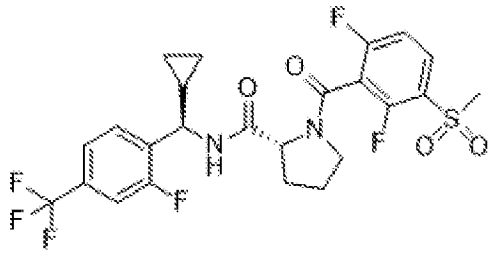
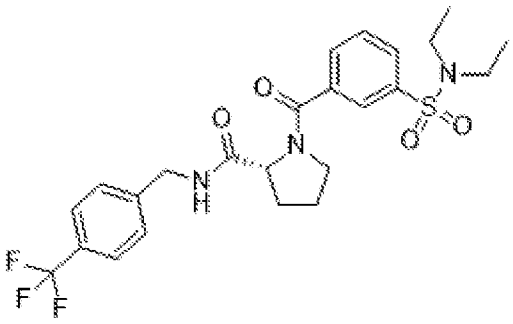
			0,43 (m, 2 H).	
554	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-этокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 557,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,64 (m, 2 H), 7,94 (ddd, J=2,4, 4,3, 8,9 Гц, 1 H), 7,45-7,82 (m, 4 H), 7,30-7,39 (m, 1 H), 4,61 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 4,49-4,54 (m, 1 H), 4,11-4,37 (m, 3 H), 3,48-3,62 (m, 1 H), 3,13-3,27 (m, 3 H), 2,09-2,25 (m, 2 H), 1,66-1,82 (m, 2 H), 1,35 (dt, J=6,9, 9,2 Гц, 2 H), 1,16-1,31 (m, 2 H), 0,86-0,99 (m, 1 H), 0,26-0,65 (m, 4 H), -0,09-0,09 (m, 1 H).	S
555	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-этил-2-пиридинил)карбонил)-2-	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 476,1	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,53 (dd, J=0,8, 5,1 Гц, 1 H), 7,70-7,76 (m, 1 H), 7,31-7,47 (m, 2 H), 7,28 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H),	Q

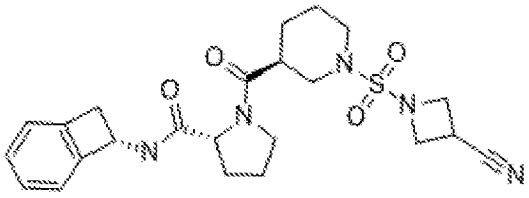
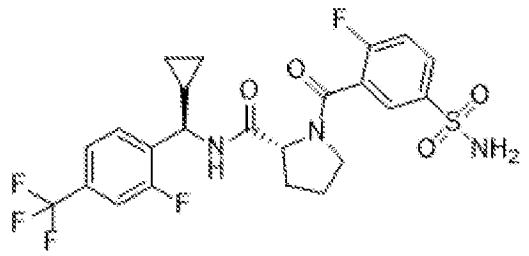
	азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	(M+H)+	5,19-5,63 (m, 2 H), 4,61-4,71 (m, 1 H), 4,54 (ddd, J=4,5, 6,4, 7,9 Гц, 1 H), 4,39 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 4,04 (dt, J=6,1, 22,8 Гц, 1 H), 3,82 (dtd, J=2,9, 6,0, 86,6 Гц, 1 H), 3,46-3,57 (m, 1 H), 2,59-2,85 (m, 2 H), 1,93 (dd, J=3,6, 13,5 Гц, 1 H), 1,60-1,78 (m, 1 H), 1,22-1,40 (m, 3 H), 1,09-1,17 (m, 1 H), 0,83-0,92 (m, 1 H), 0,70-0,79 (m, 1 H).		
556	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 533,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,53-7,68 (m, 4 H), 7,49 (br t, J=7,40 Гц, 2 H), 7,41 (br d, J=8,04 Гц, 1 H), 7,34 (d, J=10,38 Гц, 1 H), 5,03 (quin, J=6,88 Гц, 1 H), 4,69-4,81 (m, 1 H), 4,59 (t, J=7,91 Гц, 1 H), 3,53-3,67 (m, 1 H), 3,39-3,53 (m, 1 H), 2,30-2,52 (m, 1 H), 1,93-2,30 (m, 10 H), 1,76-1,93 (m, 1 H), 1,15-1,33 (m, 1 H), 0,50-0,72 (m, 2 H),	C

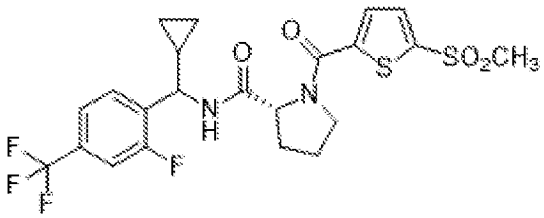
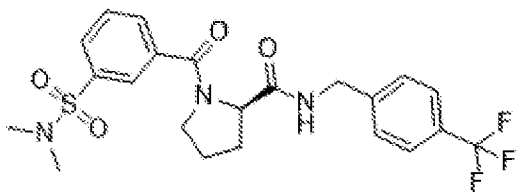
			0,34-0,50 (m, 2 H)	
557	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-4-метоксибензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,14-8,61 (m, 1 H), 7,12-7,28 (m, 1 H), 6,69-6,86 (m, 2 H), 4,11-4,44 (m, 3 H), 3,86-4,10 (m, 4 H), 3,69-3,84 (m, 4 H), 3,41-3,67 (m, 4 H), 2,60-2,88 (m, 3 H), 1,65-2,32 (m, 6 H), 1,31-1,57 (m, 2 H)	A
558	 N-((R)-3-азетидинил(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 585,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,32-8,67 (m, 3 H), 5,06-5,38 (m, 1 H), 4,21-4,51 (m, 1 H), 3,97-4,11 (m, 2 H), 3,84-3,96 (m, 2 H), 3,74-3,81 (m, 1 H), 3,51-3,64 (m, 3 H), 3,43-3,49 (m, 1 H), 3,08-3,29 (m, 3 H), 2,69-3,04 (m, 3 H), 2,56-2,68 (m, 1 H), 1,63-2,25 (m, 7 H), 1,11-1,56 (m, 3 H)	G

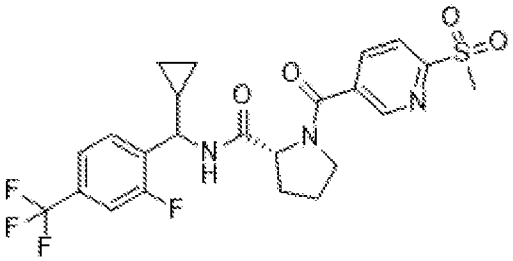
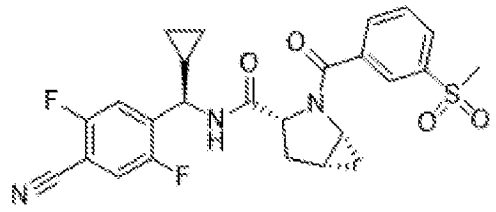
559	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(1-гидроксициклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 541,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38-8,62 (m, 1 H), 7,50-8,20 (m, 7 H), 5,21-5,77 (m, 1 H), 4,46-5,20 (m, 2 H), 3,21-3,29 (m, 4 H), 2,52-2,76 (m, 1 H), 1,51-1,79 (m, 2 H), 0,83-1,13 (m, 1 H), 0,05-0,79 (m, 5 H)	C
560	 1-((3-(((3R)-3-гидрокси-1-пирролидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид, 1-((3-(((3S)-3-гидрокси-1-пирролидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,96-8,03 (m, 1 H), 7,88-7,94 (m, 1 H), 7,69-7,76 (m, 1 H), 7,57-7,62 (m, 2 H), 7,19-7,45 (m, 4 H), 4,66-4,79 (m, 1 H), 4,47-4,61 (m, 2 H), 4,18-4,39 (m, 2 H), 3,54-3,67 (m, 1 H), 3,18-3,53 (m, 6 H), 2,35-2,45 (m, 1 H), 1,78-2,02 (m, 4 H)	B
561	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 558,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,11-8,63 (m, 1 H), 7,47-7,79 (m, 4 H), 4,82-4,89 (m, 1 H), 4,39-4,54 (m, 1 H), 3,74-4,13 (m, 5 H), 3,61-3,72 (m, 1 H), 3,49-3,60 (m, 4 H),	A

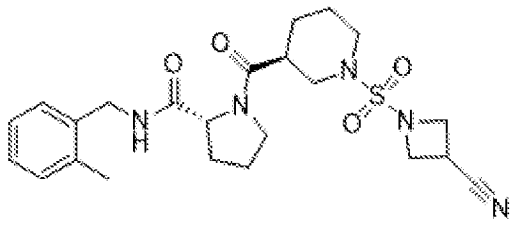
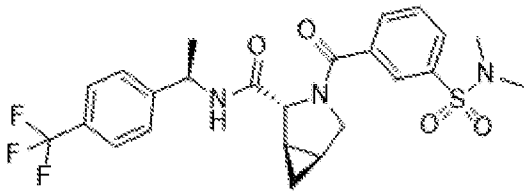
	гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид			3,31-3,48 (m, 1 H), 2,58-2,90 (m, 3 H), 1,31-2,30 (m, 9 H)
562	 1-(((3S)-1-((3-(1H-имидазол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 569,2 (M+H)+	M	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,60-7,68 (m, 1 H), 7,42-7,57 (m, 3 H), 7,34 (d, J=7,79 Гц, 2 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,92 (quin, J=6,81 Гц, 1 H), 4,59 (br d, J=6,75 Гц, 1 H), 4,38-4,53 (m, 2 H), 4,27-4,34 (m, 2 H), 4,08-4,15 (m, 2 H), 3,81 (br d, J=12,20 Гц, 2 H), 3,53-3,64 (m, 2 H), 2,97 (t, J=11,94 Гц, 1 H), 2,67-2,81 (m, 2 H), 2,42 (ddd, J=9,15, 6,42, 3,11 Гц, 1 H), 2,10-2,33 (m, 1 H), 2,00-2,08 (m, 2 H), 1,77-1,95 (m, 3 H), 1,57-1,72 (m, 1 H), 1,50 (qd, J=12,67, 3,50 Гц, 1 H), 1,23-1,31 (m, 2

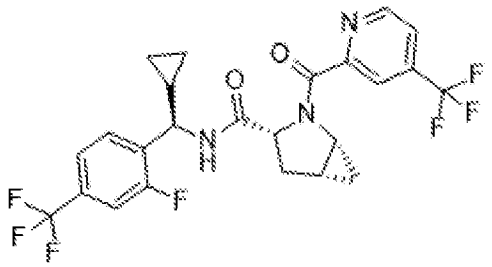
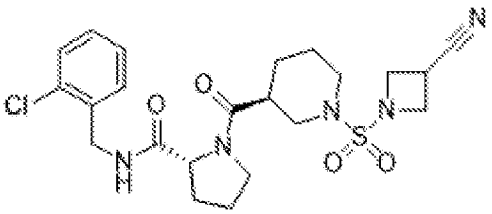
			H)	
563	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2,6-дифтор-3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 549,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,84 (m, 1 H), 7,38-8,10 (m, 5 H), 4,53-4,61 (m, 1 H), 4,27 (ddd, J=13,07, 8,27, 4,35 Гц, 1 H), 3,50-3,65 (m, 1 H), 3,28-3,42 (m, 4 H), 2,16-2,28 (m, 1 H), 1,67-1,84 (m, 3 H), 0,88-1,21 (m, 1 H), -0,23-0,58 (m, 4 H)	C
564	 1-(3-(диэтилсульфамоил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,65 (br t, J=5,84 Гц, 1 H), 7,10-8,03 (m, 8 H), 4,02-4,53 (m, 3 H), 3,57-3,64 (m, 5 H), 3,39-3,51 (m, 1 H), 3,04-3,26 (m, 9 H), 2,20-2,32 (m, 1 H), 1,75-2,01 (m, 3 H), 0,98-1,10 (m, 6 H)	C

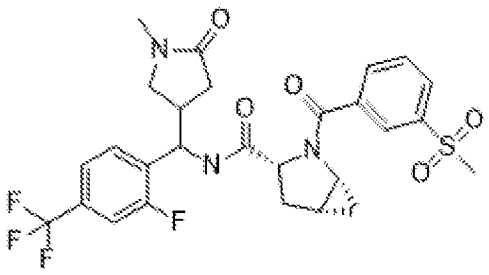
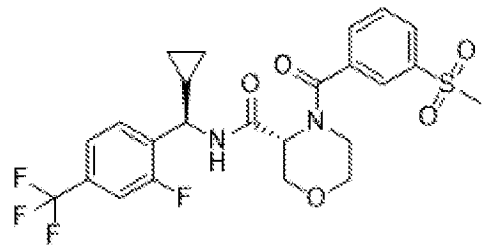
565	 N-((7S)-бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триен-7-ил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 472,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,28-7,37 (m, 2 H), 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,17 (d, J=7,26 Гц, 1 H), 7,12 (d, J=7,05 Гц, 1 H), 5,47 (ddd, J=7,96, 5,16, 2,33 Гц, 1 H), 4,55 (dd, J=8,03, 2,33 Гц, 1 H), 4,06-4,14 (m, 4 H), 3,75 (dt, J=12,41, 1,52 Гц, 2 H), 3,69 (dd, J=14,31, 4,98 Гц, 1 H), 3,53-3,66 (m, 2 H), 3,36-3,49 (m, 1 H), 2,88-3,09 (m, 2 H), 2,65-2,83 (m, 2 H), 2,38-2,57 (m, 1 H), 2,15-2,33 (m, 1 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 1,87-2,01 (m, 2 H), 1,77-1,87 (m, 1 H), 1,64-1,73 (m, 1 H), 1,50-1,60 (m, 1 H)	A
566	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-фтор-5-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,42-8,79 (m, 1 H), 7,89-7,96 (m, 1 H), 7,73-7,89 (m, 1 H), 7,41-7,73 (m, 6 H), 4,12-4,63 (m, 2 H), 3,48-3,63 (m, 1 H), 3,23-3,31 (m, 1 H),	C

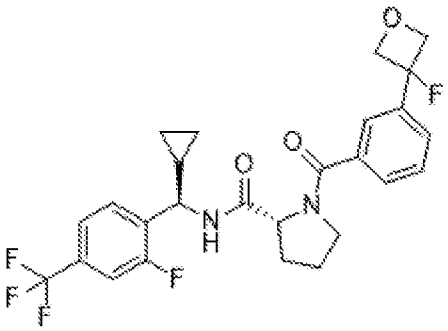
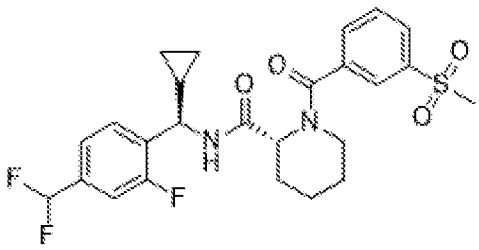
			2,12-2,30 (m, 1 H), 1,64-1,88 (m, 3 H), 0,79-1,31 (m, 1 H), -0,11-0,65 (m, 4 H)	
567	 (2R)-N-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(5-(метилсульфонил)тиофен-2-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 519,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,62-8,96 (m, 1 H), 7,35-7,87 (m, 5 H), 4,26-4,82 (m, 2 H), 3,79-3,88 (m, 1 H), 3,57 (br d, J=7,40 Гц, 2 H), 3,33-3,41 (m, 3 H), 1,59-2,35 (m, 5 H), 1,10-1,29 (m, 1 H), 0,15-0,65 (m, 4 H)	C
568	 1-((3-(диметилсульфамоил)фенил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 582,2 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,05 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 7,90 (dt, J=1,5, 7,9 Гц, 2 H), 7,72 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,49-7,65 (m, 5 H), 4,52-4,66 (m, 2 H), 4,46 (dd, J=5,1, 15,8 Гц, 1 H), 3,67 (dt, J=6,9, 10,4 Гц, 1 H), 3,54 (ddd, J=4,5, 7,1, 10,3 Гц, 1 H), 2,71 (d, J=2,2 Гц, 6 H), 2,38 (ddd, J=5,3, 8,1, 11,3	Q

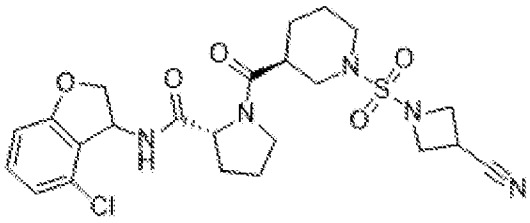
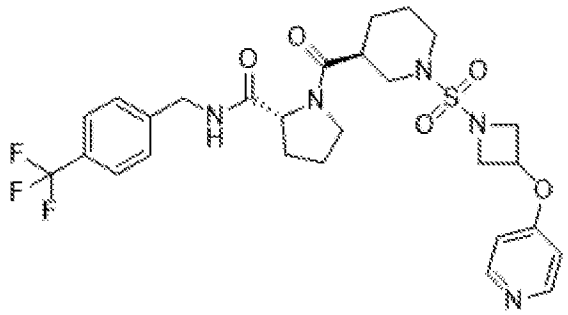
			Гц, 1 H), 1,96-2,10 (m, 3 H).	
569	 (2R)-N-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(6-(метилсульфонил)никотиноил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,52-9,06 (m, 2 H), 7,35-8,30 (m, 5 H), 4,22-5,23 (m, 2 H), 3,59-3,70 (m, 2 H), 3,20-3,45 (m, 3 H), 2,09-2,39 (m, 1 H), 1,67-1,97 (m, 3 H), 1,01-1,30 (m, 1 H), -0,09-0,68 (m, 4 H)	C
570	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-циано-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,42-8,75 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,06 (d, J=7,78 Гц, 1 H) 7,66-8,03 (m, 4 H) 7,41-7,63 (m, 1 H) 4,94 (dd, J=11,35, 3,44 Гц, 1 H) 4,49 (t, J=7,85 Гц, 1 H) 3,24-3,28 (m, 4 H) 1,64-1,76 (m, 2 H) 1,13-1,22 (m, 1 H) 1,08 (td, J=4,96, 2,66 Гц, 1 H) 0,67-0,78 (m, 1 H) 0,42-0,61 (m, 2	C

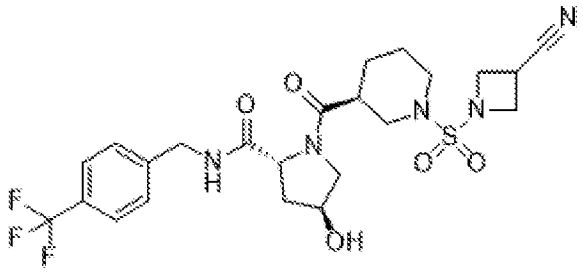
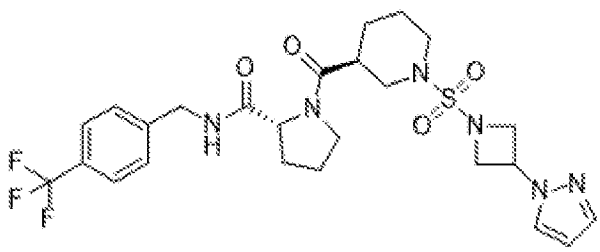
			H) 0,36 (br d, J=2,08 Гц, 2 H)	
571	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 474,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,07-8,51 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 4 H), 4,14-4,50 (m, 3 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 3,89-3,97 (m, 2 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 3,35-3,69 (m, 4 H), 2,60-2,87 (m, 3 H), 2,04-2,34 (m, 4 H), 1,68-2,00 (m, 5 H), 1,35-1,56 (m, 2 H)	A
572	 (1R,2R,5S)-3-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,44-8,92 (m, 1 H), 7,43-7,91 (m, 8 H), 4,82-5,05 (m, 1 H), 4,08-4,76 (m, 1 H), 3,69-3,85 (m, 1 H), 3,23-3,57 (m, 1 H), 2,57-2,70 (m, 6 H), 1,48-1,65 (m, 2 H), 1,09-1,47 (m, 3 H), 0,24-0,80 (m, 2 H)	C

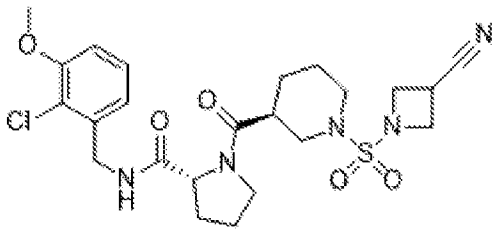
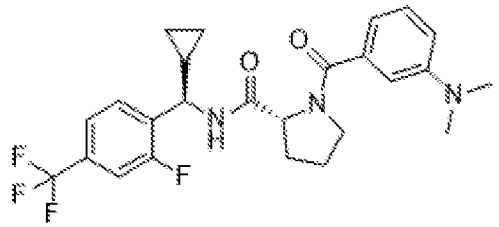
573	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,89-9,25 (m, 2 H), 8,71 (dd, J=7,6, 86,8 Гц, 1 H), 8,22-8,43 (m, 1 H), 7,56-7,84 (m, 2 H), 5,03 (dd, J=3,5, 11,4 Гц, 1 H), 4,59-4,83 (m, 1 H), 3,74-4,20 (m, 1 H), 3,41 (dt, J=3,1, 6,3 Гц, 4 H), 2,62-2,82 (m, 1 H), 1,60-1,84 (m, 2 H), 1,08-1,39 (m, 2 H), 0,72-1,04 (m, 2 H), 0,25-0,69 (m, 3 H), -0,28-0,07 (m, 1 H).	Q
574	 N-(2-хлорбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 494,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,20-8,70 (m, 1 H), 7,39-7,49 (m, 1 H), 7,24-7,37 (m, 3 H), 4,22-4,53 (m, 3 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 3,75-3,84 (m, 1 H), 3,36-3,70 (m, 4 H), 2,65-2,89 (m, 2 H), 1,36-2,34 (m, 9 H)	A

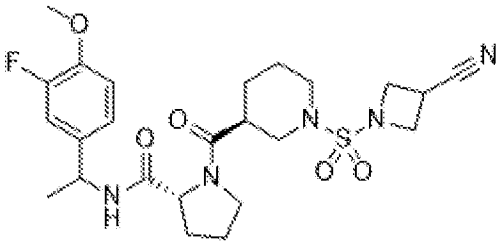
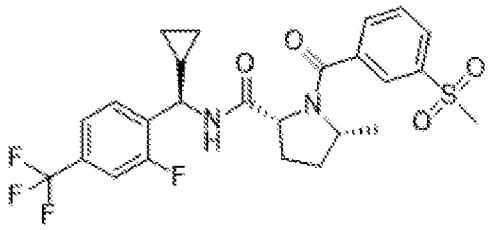
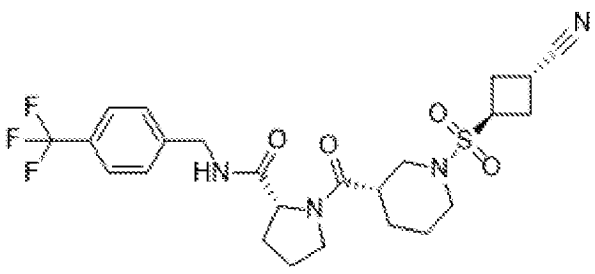
575	 Диастереомер № 2 - (1R,3R,5R)-N-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 582,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) Shift 8,33-8,38 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 1H), 7,95-8,08 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 5,36 (dd, J=7,85, 9,15 Гц, 1H), 5,16 (dd, J=2,40, 10,57 Гц, 1H), 3,68-3,81 (m, 1H), 3,25-3,38 (m, 2H), 3,18-3,21 (m, 3H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,72 (dd, J=2,34, 13,23 Гц, 1H), 2,49-2,58 (m, 3H), 2,40 (dd, J=9,41, 17,06 Гц, 1H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,12 (dd, J=6,88, 17,13 Гц, 1H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,03-1,10 (m, 1H), 0,93-1,01 (m, 1H)	C
576	 (3R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(3-(метилсульфонил)бензоил)-3-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,99-8,15 (m, 2 H), 7,74-7,82 (m, 1 H), 7,53-7,74 (m, 1 H), 7,40-7,51 (m, 2 H), 7,33-7,40 (m, 1 H), 6,80-7,08 (m, 1	C

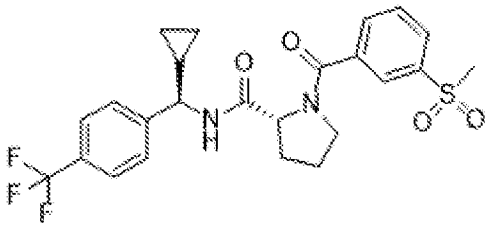
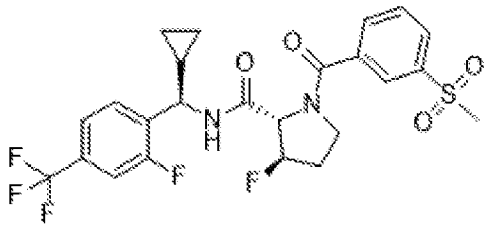
	морфолинкарбоксамид		H), 4,51 (br s, 3 H), 3,32-4,21 (m, 5 H), 2,97-3,18 (m, 3 H), 1,20-1,41 (m, 1 H), 0,55-0,75 (m, 2 H), 0,36-0,53 (m, 2 H)	
577	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-фтор-3-оксетанил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 509,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,37-7,84 (m, 7 H), 5,01-5,13 (m, 2 H), 4,89-5,00 (m, 2 H), 4,11-4,66 (m, 2 H), 3,46-3,74 (m, 2 H), 2,25-2,38 (m, 1 H), 1,78-2,00 (m, 3 H), 0,96-1,35 (m, 1 H), -0,04-0,74 (m, 4 H).	R
578	 (2R)-N-((R)-циклопропил(4-(дифторметил)-2-фторфенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 531,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,69 (d, J=7,27 Гц, 1 H), 8,01 (dd, J=8,69, 1,69 Гц, 1 H), 7,89 (br s, 1 H), 7,55-7,81 (m, 3 H), 7,30-7,48 (m, 2 H), 6,88-7,17 (m, 1 H), 4,03-5,29 (m, 3 H), 3,31-3,48 (m, 1 H), 2,00-2,25 (m, 1 H), 1,03-1,88 (m, 6 H), 0,23-0,71 (m, 4 H)	C

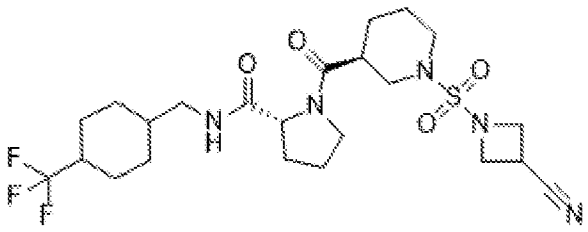
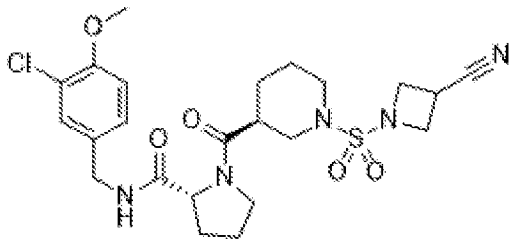
579	 (2R)-N-(4-хлор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 522,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,87 (m, 1 H), 7,21-7,31 (m, 1 H), 6,91-6,99 (m, 1 H), 6,80-6,88 (m, 1 H), 5,50-5,71 (m, 1 H), 4,65-4,74 (m, 1 H), 4,02-4,42 (m, 4 H), 3,90-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,33-3,69 (m, 4 H), 2,63-2,89 (m, 2 H), 2,14-2,33 (m, 1 H), 1,66-2,10 (m, 6 H), 1,31-1,56 (m, 2 H)	A
580	 1-(((3S)-1-((3-(4-пиридинилокси)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 596,4 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,24-8,85 (m, 3H), 7,57-7,75 (m, 2H), 7,34-7,55 (m, 2H), 6,87-6,97 (m, 1H), 5,07-5,18 (m, 1H), 4,22-4,53 (m, 5H), 3,76-3,94 (m, 2H), 3,51-3,70 (m, 4H), 2,59-2,90 (m, 4H), 2,02-2,42 (m, 1H), 1,66-2,02 (m, 5H), 1,36-1,57 (m, 2H)	J

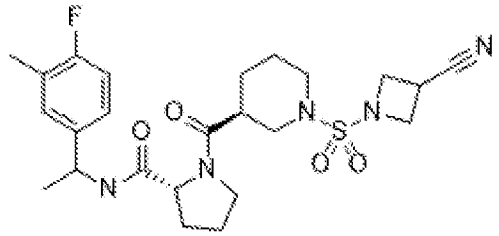
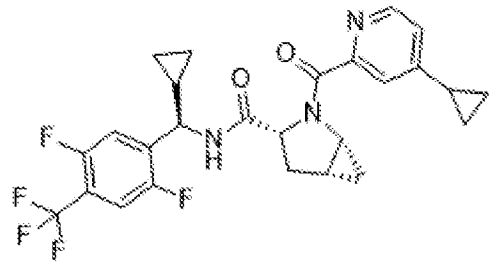
581	 (4S)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-4-гидрокси-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,36 (d, J=7,92 Гц, 2 H), 7,33 (br t, J=5,84 Гц, 1 H), 4,65-4,73 (m, 2 H), 4,49-4,57 (m, 1 H), 4,40-4,46 (m, 1 H), 4,06-4,16 (m, 4 H), 3,81 (br d, J=11,03 Гц, 1 H), 3,75 (br d, J=12,72 Гц, 1 H), 3,60-3,70 (m, 2 H), 3,38-3,46 (m, 1 H), 2,93 (dd, J=12,72, 11,03 Гц, 1 H), 2,78 (td, J=12,36, 2,66 Гц, 1 H), 2,62-2,73 (m, 2 H), 2,05 (ddd, J=13,04, 8,50, 4,02 Гц, 1 H), 1,89 (br d, J=13,36 Гц, 1 H), 1,78-1,84 (m, 1 H), 1,59-1,70 (m, 2 H), 1,49-1,58 (m, 1 H)	M
582	 1-(((3S)-1-((3-(1H-пиразол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 569,2 (M+Na)	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,79 (m, 1 H), 7,84 (br s, 1 H), 7,62-7,72 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,37-7,52 (m, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 5,19-5,36 (m, 1	M

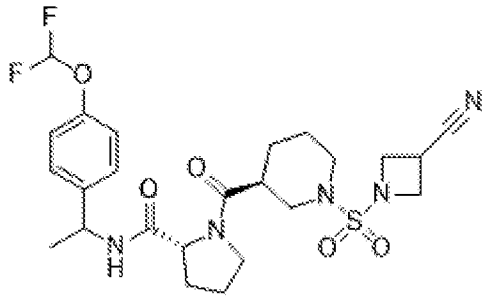
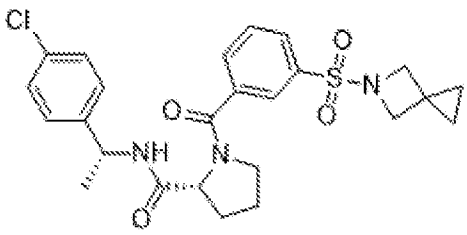
	(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	+	H), 4,26-4,55 (m, 4 H), 4,08-4,26 (m, 5 H), 3,42-3,81 (m, 6 H), 2,63-2,97 (m, 3 H), 1,34-2,41 (m, 9 H)	
583	 N-(2-хлор-3-метоксибензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,64 (m, 1 H), 7,19-7,36 (m, 1 H), 7,03-7,12 (m, 1 H), 6,82-7,00 (m, 1 H), 3,43-4,54 (m, 16 H), 2,60-2,94 (m, 3 H), 2,05-2,36 (m, 1 H), 1,35-2,04 (m, 6 H)	A
584	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(диметиламино)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 478,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,70 (m, 1 H), 7,56-7,75 (m, 3 H), 7,14-7,32 (m, 1 H), 6,55-6,92 (m, 3 H), 4,56-4,61 (m, 1 H), 4,30 (br dd, J=19,40, 7,85 Гц, 1 H), 3,36-3,60 (m, 2 H), 2,82-2,97 (m, 6 H), 2,06-2,22 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 3 H), 1,00-1,25 (m, 1 H), 0,10-0,62 (m, 4 H)	C

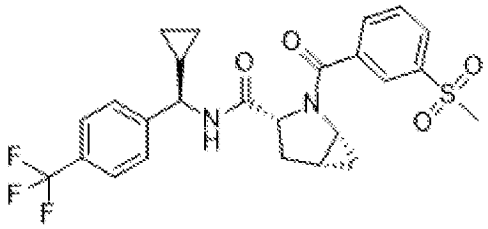
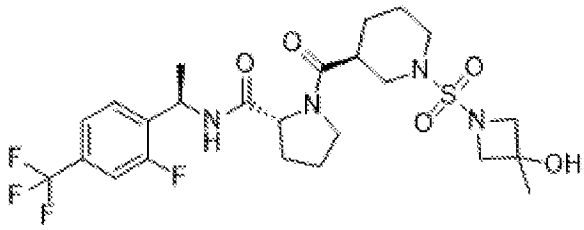
585	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)-D-пролинамид, 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 522,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,04-8,56 (m, 1 H), 6,98-7,23 (m, 3 H), 4,76-4,98 (m, 1 H), 4,25-4,49 (m, 1 H), 4,01-4,12 (m, 2 H), 3,88-3,99 (m, 2 H), 3,74-3,86 (m, 4 H), 3,47-3,68 (m, 4 H), 2,60-2,90 (m, 3 H), 2,01-2,35 (m, 1 H), 1,63-1,98 (m, 5 H), 1,23-1,56 (m, 5 H)	A
586	 (5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-5-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,95-8,14 (m, 2 H), 7,60-7,93 (m, 3 H), 7,46-7,58 (m, 1 H), 7,39-7,45 (m, 1 H), 7,31-7,39 (m, 1 H), 3,79-4,93 (m, 3 H), 2,88-3,19 (m, 3 H), 2,50-2,73 (m, 1 H), 1,95-2,27 (m, 2 H), 1,65-1,86 (m, 1 H), 1,00-1,62 (m, 4 H), 0,53-0,73 (m, 2 H), 0,29-0,53 (m, 2 H)	C
587		LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/за	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,75-7,59 (m, 2H), 7,58-7,41 (m, 2H), 4,69-4,51 (m, 1H), 4,51-4,46 (m,	R

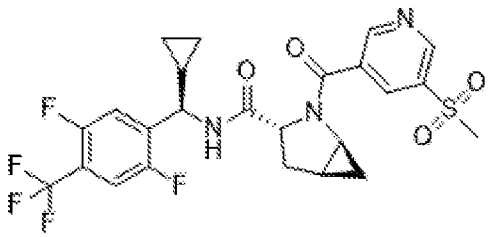
	1-(((3S)-1-((транс-3-цианоциклобутил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	ряд: 527,2 (M+H)+	1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,57-3,41 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,03-2,67 (m, 7H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,18-1,88 (m, 4H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,71-1,46 (m, 2H)	
588	 N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 495,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,44-8,72 (m, 1 H), 6,51-8,11 (m, 8 H), 3,89-4,58 (m, 2 H), 3,40-3,66 (m, 2 H), 3,24-3,30 (m, 3 H), 2,16-2,33 (m, 1 H), 1,69-1,96 (m, 3 H), 0,82-1,25 (m, 1 H), -0,14-0,64 (m, 4 H)	A
589	 (3R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,14 (s, 1 H), 8,06-8,11 (m, 1 H), 7,84 (d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,70-7,75 (m, 1 H), 7,64-7,70 (m, 1 H), 7,47-7,52 (m, 1 H), 7,41-7,46 (m, 1 H), 7,37 (d, J=9,99 Гц, 1 H), 5,27-5,65 (m, 1 H), 4,87-5,12 (m, 1 H), 4,37-4,65	C

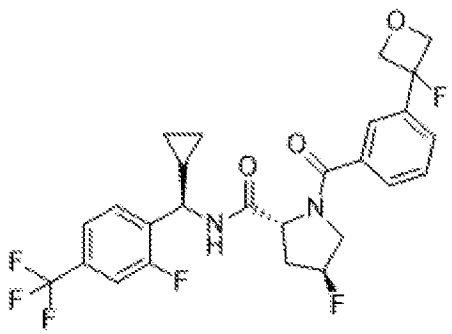
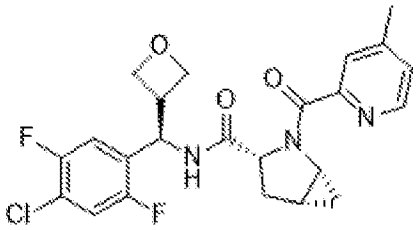
			(m, 1 H), 3,52-3,78 (m, 2 H), 3,06-3,19 (m, 3 H), 2,22-2,57 (m, 2 H), 1,13-1,36 (m, 1 H), 0,63-0,75 (m, 1 H), 0,53-0,63 (m, 1 H), 0,22-0,52 (m, 2 H)	
590	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)метил)-D-пролинамид, 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((4-(трифторметил)циклогексил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 534,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,04-8,20 (m, 1 H), 7,64-7,77 (m, 1 H), 7,70 (br d, J=4,25 Гц, 1 H), 4,17-4,38 (m, 1 H), 3,98-4,12 (m, 2 H), 3,85-3,97 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 1 H), 3,29-3,67 (m, 4 H), 3,02-3,19 (m, 1 H), 2,60-2,99 (m, 3 H), 1,99-2,30 (m, 2 H), 1,80-1,93 (m, 3 H), 0,83-1,37 (m, 3 H)	A
591	 N-(3-хлор-4-метоксибензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,20-8,62 (m, 1 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 7,14-7,19 (m, 1 H), 7,05-7,13 (m, 1 H), 4,12-4,49 (m, 3 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 3,89-3,98 (m, 2 H), 3,77-3,87 (m, 4 H), 3,36-3,71 (m, 4 H),	A

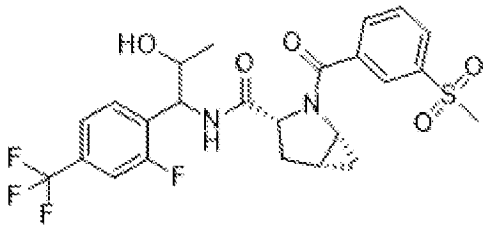
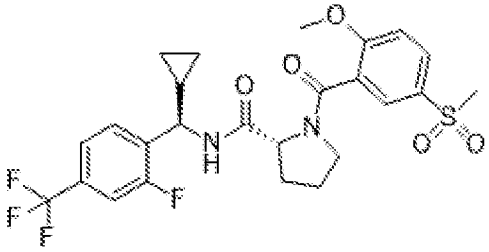
			2,60-2,87 (m, 3 H), 2,03-2,29 (m, 1 H), 1,66-1,96 (m, 5 H), 1,35-1,55 (m, 2 H)	
592	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(4-фтор-3-метилфенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 506,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,01-8,60 (m, 1 H), 6,92-7,37 (m, 3 H), 4,76-4,98 (m, 1 H), 4,23-4,52 (m, 1 H), 3,42-4,13 (m, 10 H), 2,61-2,92 (m, 3 H), 1,64-2,40 (m, 8 H), 1,21-1,60 (m, 5 H)	A
593	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-циклопропил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 506,2 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,69 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,33 (dd, J=5,2, 0,9 Гц, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 4,83 (dd, J=11,4, 3,9 Гц, 1H), 4,33 (dd, J=8,9, 6,9 Гц, 1H), 3,09 (td, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 2,52 (td, J=12,4, 6,3 Гц, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,75 (dd, J=13,6, 3,9 Гц, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,18-1,02 (m, 1H), 1,00-0,95	Q

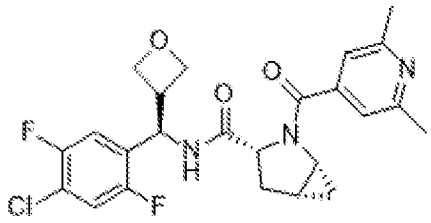
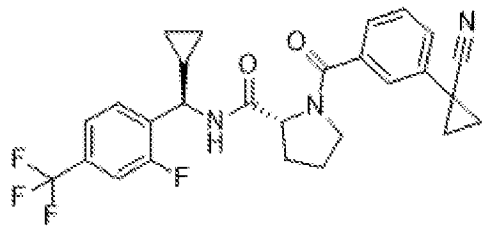
			(m, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,88-0,80 (m, 2H), 0,69-0,59 (m, 1H), 0,57-0,47 (m, 1H), 0,46-0,39 (m, 1H), 0,39-0,23 (m, 2H)	
594	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(4-(дифторметокси)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,06-8,59 (m, 1 H), 6,98-7,45 (m, 5 H), 4,24-5,05 (m, 2 H), 4,01-4,13 (m, 2 H), 3,86-3,98 (m, 2 H), 3,71-3,84 (m, 1 H), 3,46-3,67 (m, 4 H), 2,60-2,92 (m, 3 H), 1,34-2,33 (m, 11 H)	A
595	 1-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-хлорфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 500,2 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,12 (s, 1 H), 7,91-8,02 (m, 2 H), 7,76 (q, J=6,8, 7,3 Гц, 2 H), 7,32 (d, J=0,8 Гц, 4 H), 4,97-5,10 (m, 1 H), 4,59 (dd, J=6,0, 8,3 Гц, 1 H), 3,89 (s, 4 H), 3,57-3,69 (m, 1 H), 3,52 (dt, J=6,0, 10,6 Гц, 1 H), 2,28-2,37 (m, 1 H), 1,87-1,97 (m, 3 H), 1,49 (d, J=7,0 Гц, 3 H), 0,47 (s, 4 H).	A

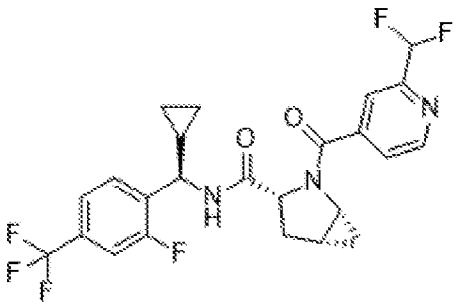
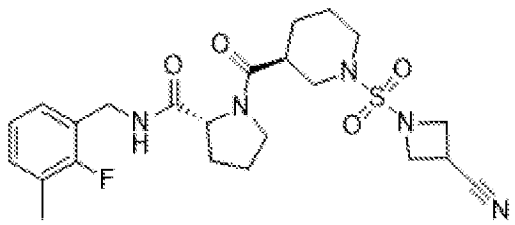
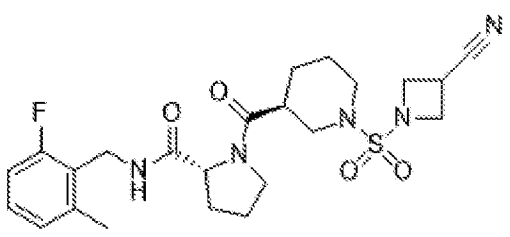
596	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 507,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,40-8,72 (m, 1 H) 7,89-8,21 (m, 3 H) 7,38-7,82 (m, 5 H) 3,70-5,07 (m, 2 H) 3,23-3,28 (m, 4 H) 2,53-2,61 (m, 1 H) 1,78 (dd, J=13,56, 3,57 Гц, 1 H) 1,54-1,73 (m, 1 H) 0,65-1,19 (m, 3 H) -0,30-0,60 (m, 4 H)	A
597	 N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 565,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,50 (br d, J=7,46 Гц, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 7,31 (d, J=10,37 Гц, 1H), 5,22 (quin, J=7,18 Гц, 1H), 4,57 (dd, J=2,12, 8,03 Гц, 1H), 3,90 (dd, J=5,39, 8,09 Гц, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 3,53-3,66 (m, 2H), 3,04 (dd, J=10,73, 12,49 Гц, 1H), 2,70-2,88 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,08-2,20 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,95	A

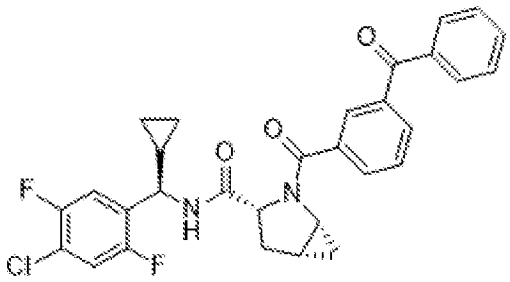
			Гц, 3H)	
598	 (1S,3R,5S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,14-9,43 (m, 2 H), 8,56-8,72 (m, 1 H), 7,41 (br d, J=6,12 Гц, 1 H), 7,33 (dd, J=9,48, 5,65 Гц, 1 H), 7,21 (dd, J=10,06, 5,49 Гц, 1 H), 4,76 (dd, J=8,40, 2,80 Гц, 1 H), 4,49 (dd, J=8,55, 6,89 Гц, 1 H), 3,22-3,30 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,76 (ddd, J=13,61, 7,44, 2,70 Гц, 1 H), 2,01-2,17 (m, 2 H), 1,20-1,33 (m, 1 H), 1,11-1,20 (m, 1 H), 0,82 (td, J=5,08, 2,80 Гц, 1 H), 0,66-0,77 (m, 1 H), 0,56-0,66 (m, 1 H), 0,40-0,52 (m, 2 H)	C

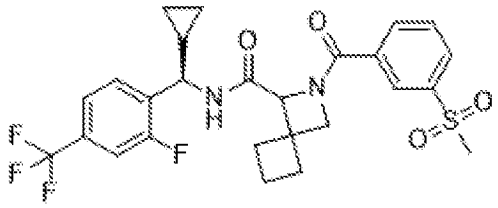
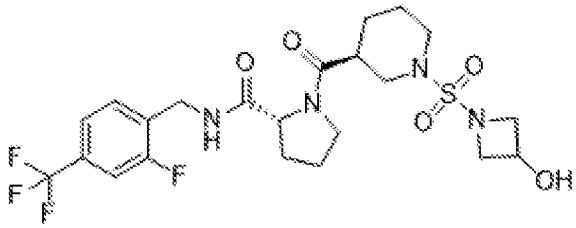
599	 (4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(3-фтор-3-оксетанил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,46-8,01 (m, 7 H), 5,26-5,51 (m, 1 H), 4,84-5,25 (m, 4 H), 4,73-4,76 (m, 1 H), 3,73-4,30 (m, 3 H), 2,66-2,82 (m, 1 H), 2,02-2,29 (m, 1 H), 1,03-1,50 (m, 1 H), -0,05-0,89 (m, 4 H).	Q
600	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((4-метил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 462,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,41 (d, J=0,8, 5,0, 75,4 Гц, 1 H), 7,68 (dt, J=0,8, 1,7, 13,4 Гц, 1 H), 7,31-7,42 (m, 2 H), 7,07-7,32 (m, 2 H), 5,20-5,62 (m, 2 H), 4,95 (dd, J=3,7, 11,4 Гц, 1 H), 4,82-4,86 (m, 1 H), 4,60-4,71 (m, 2 H), 4,50-4,60 (m, 1 H), 4,40 (t, 1 H), 4,06 (dt, J=6,1, 14,7 Гц, 1 H), 3,82 (dtd, J=3,0, 6,1, 86,9 Гц, 2 H), 3,46-3,57 (m, 1 H), 3,37 (s, 1 H), 2,72-2,83 (m, 1 H), 2,58-2,70 (m, 1 H), 2,46 (d, J=16,8 Гц, 5 H), 1,89-1,99 (m, 2 H), 1,69-1,78 (m, 1 H),	Q

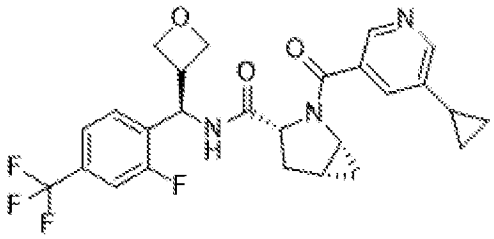
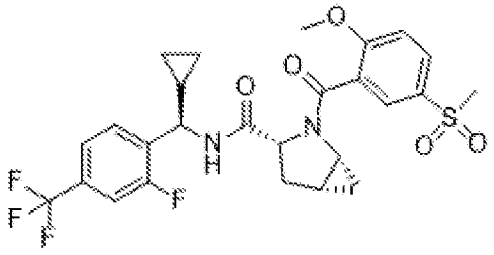
			1,59-1,68 (m, 1 H), 1,13 (td, J=2,6, 5,4 Гц, 1 H), 0,83-0,92 (m, 1 H), 0,68-0,79 (m, 1 H).	
601	 (1R,3R,5R)-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-гидроксипропил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,27-8,57 (m, 1 H) 7,39-8,22 (m, 7 H) 4,71-5,15 (m, 3 H) 3,59-3,91 (m, 1 H) 3,23-3,28 (m, 4 H) 2,53-2,60 (m, 1 H) 1,54-1,83 (m, 2 H) 0,47-1,13 (m, 5 H)	A
602	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 543,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,67 (m, 1 H), 7,96 (ddd, J=8,79, 6,58, 2,40 Гц, 1 H), 7,46-7,72 (m, 4 H), 7,29-7,39 (m, 1 H), 4,13-4,63 (m, 2 H), 3,88-3,95 (m, 3 H), 3,42-3,53 (m, 1 H), 3,13-3,25 (m, 4 H), 2,10-2,23 (m, 1 H), 1,76-1,86 (m, 1 H), 1,64-1,83 (m, 3 H), 0,86-1,26 (m, 1 H), -0,07-0,65 (m, 4 H)	C

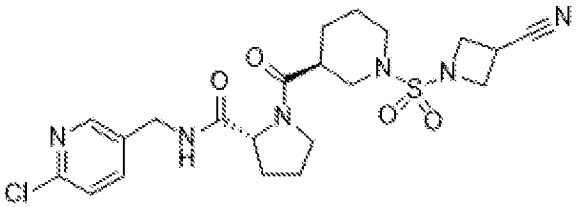
603	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2,6-диметил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 476,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,35-7,43 (m, 3 H), 7,27 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,54-5,60 (m, 1 H), 4,92 (dd, J=4,0, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,7 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=6,4, 7,8 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 3,46-3,56 (m, 1 H), 3,27 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,61-2,70 (m, 1 H), 2,54 (s, 1 H), 1,90 (dd, J=4,0, 13,6 Гц, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,22 (td, J=2,6, 5,4 Гц, 1 H), 0,80-0,88 (m, 1 H).	Q
604	 1-(3-(1-цианоциклопропил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,30-7,83 (m, 8 H), 4,41-5,03 (m, 2 H), 3,22-3,77 (m, 2 H), 2,32-2,60 (m, 1 H), 1,97-2,21 (m, 2 H), 1,74-1,96 (m, 3 H), 1,39-1,54 (m, 2 H), 1,16-1,27 (m, 1 H), 0,19-0,78 (m, 4 H)	C

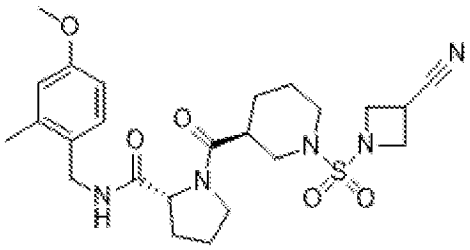
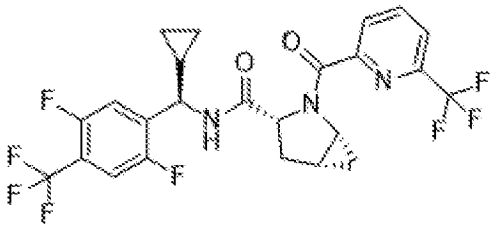
605	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(дифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 498,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,55-9,02 (m, 2 H), 8,02-8,13 (m, 1 H), 7,87-7,98 (m, 1 H), 7,71-7,84 (m, 1 H), 7,48-7,69 (m, 2 H), 6,71-7,07 (m, 1 H), 5,10-5,17 (m, 1 H), 4,63-4,70 (m, 1 H), 3,34-3,39 (m, 1 H), 2,73-2,95 (m, 1 H), 1,94-2,06 (m, 1 H), 1,72-1,93 (m, 1 H), 1,32-1,43 (m, 1 H), 1,22-1,30 (m, 1 H), -0,05-1,14 (m, 5 H).	Q
606	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-3-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,18-8,62 (m, 1 H), 7,00-7,20 (m, 3 H), 4,18-4,50 (m, 3 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,34-3,68 (m, 4 H), 2,61-2,86 (m, 3 H), 2,01-2,33 (m, 4 H), 1,66-1,99 (m, 5 H), 1,35-1,56 (m, 2 H)	A
607		LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/за	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,88-8,41 (m, 1 H), 7,14-7,27 (m, 1 H), 6,92-7,10 (m, 2 H),	A

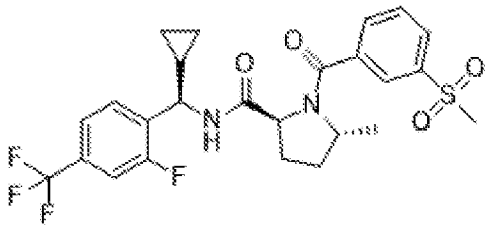
	1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-6-метилбензил)-D-пролинамид	ряд: 492,2 (M+H)+	4,17-4,47 (m, 3 H), 3,99-4,10 (m, 2 H), 3,86-3,96 (m, 2 H), 3,71-3,85 (m, 1 H), 3,40-3,66 (m, 4 H), 2,60-2,88 (m, 3 H), 2,11-2,35 (m, 3 H), 1,33-2,02 (m, 8 H)	
608	 (1R,3R,5R)-2-(3-бензоилбензоил)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 535,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,59 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 8,01 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 7,96 (dt, J=1,5, 7,7 Гц, 1 H), 7,91 (dt, J=1,4, 7,8 Гц, 1 H), 7,72-7,82 (m, 2 H), 7,67-7,75 (m, 2 H), 7,60 (q, J=6,8, 7,6 Гц, 3 H), 7,48 (dd, J=6,3, 9,8 Гц, 1 H), 4,93 (dd, J=3,5, 11,3 Гц, 1 H), 4,48 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 4,35 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 1,70 (dd, J=3,6, 13,6 Гц, 2 H), 1,10-1,21 (m, 1 H), 0,98-1,03 (m, 1 H), 0,70 (dd, J=5,3, 9,2 Гц, 1 H), 0,48-0,57 (m, 1 H), 0,43 (t, J=8,8 Гц, 1 H).	Q

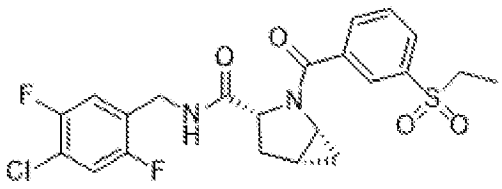
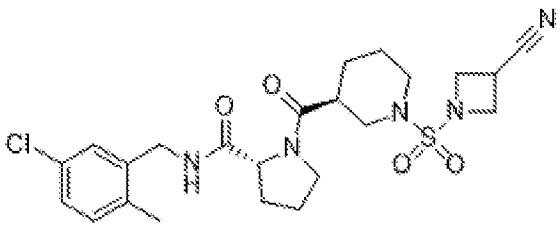
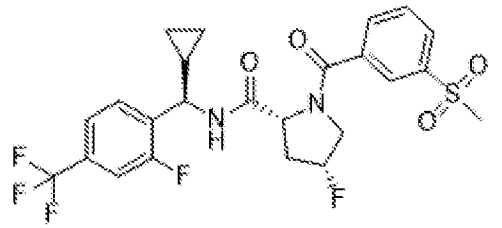
609	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азаспиро[3.3]гептан-1-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,82-8,38 (m, 3 H), 7,29-7,79 (m, 4 H), 6,54-7,22 (m, 1 H), 4,48-4,86 (m, 2 H), 4,08-4,46 (m, 2 H), 2,94-3,23 (m, 3 H), 1,73-2,60 (m, 6 H), 1,17-1,37 (m, 1 H), 0,24-0,79 (m, 4 H)	C
610	 N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 559,0 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,29-7,50 (m, 4H), 4,54-4,61 (m, 2H), 4,43-4,54 (m, 2H), 3,99-4,06 (m, 2H), 3,72-3,86 (m, 4H), 3,55-3,63 (m, 2H), 2,96 (dd, J=10,83, 12,59 Гц, 1H), 2,66-2,83 (m, 2H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 1H)	J

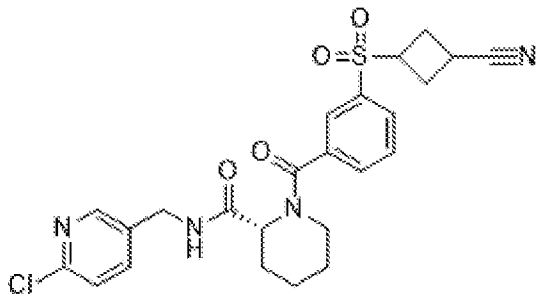
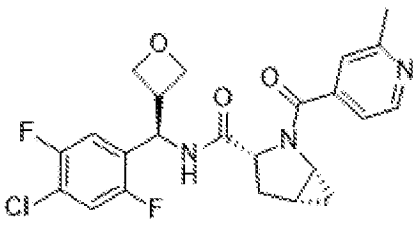
611	 (1R,3R,5R)-2-((5-циклопропил-3-пиридинил)карбонил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 504,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,70 (d, J=1,9 Гц, 1 H), 8,52 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 7,82 (t, J=2,1 Гц, 1 H), 7,45-7,59 (m, 2 H), 5,65 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 4,99 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,61-4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,54 (dd, J=7,4, 14,5 Гц, 1 H), 2,66 (td, J=6,4, 12,7 Гц, 1 H), 2,08 (ddd, J=5,0, 8,5, 13,4 Гц, 1 H), 1,86-1,93 (m, 1 H), 1,74-1,86 (m, 1 H), 1,09-1,18 (m, 1 H), 0,78-0,92 (m, 3 H).	Q
612	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 555,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 7,96 (dd, J=2,5, 8,8, 15,9 Гц, 1 H), 7,53-7,71 (m, 2 H), 7,32-7,48 (m, 1 H), 4,84 (dd, J=3,1, 11,3 Гц, 1 H), 4,58 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 4,34 (t, J=5,1 Гц, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 2,98 (td, J=2,5, 6,2 Гц, 1 H), 1,74 (dd, J=13,8, 33,6 Гц, 1 H), 1,54	Q

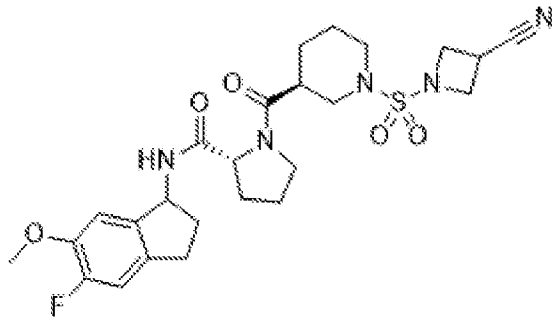
				(dt, J=5,8, 11,5 Гц, 1 H), 1,12-1,23 (m, 1 H), 0,93 (td, J=2,5, 5,1 Гц, 1 H), 0,42-0,62 (m, 2 H), 0,21-0,41 (m, 2 H).	
613	 N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 495,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,71* (t, J=5,77 Гц, 1 H), 8,38 (t, J=6,03 Гц, 1 H), 8,25-8,33 (m, 1 H), 7,69 (dd, J=8,24, 2,40 Гц, 1 H), 7,47 (d, J=8,17 Гц, 1 H), 4,20-4,51 (m, 3 H), 4,02-4,10 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 3,76-3,83 (m, 1 H), 3,29-3,69 (m, 4 H), 2,70-2,90 (m, 2 H), 2,64 (tt, J=11,09, 3,50 Гц, 1 H), 2,23-2,30* (m, 1 H), 2,15-2,23* (m, 1 H), 2,05-2,13 (m, 1 H), 1,63-1,96 (m, 5 H), 1,34-1,54 (m, 2 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает	C

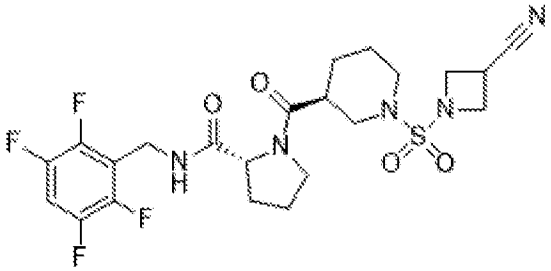
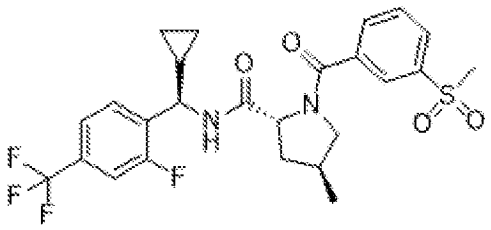
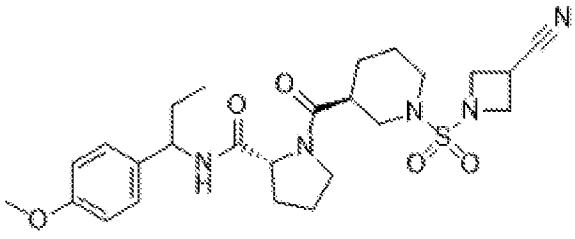
			разрешенные минорные пики ротамеров.	
614	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-метокси-2-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 504,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,98-8,42 (m, 1 H), 7,04-7,17 (m, 1 H), 6,64-6,79 (m, 2 H), 4,01-4,50 (m, 5 H), 3,40-3,99 (m, 10 H), 2,56-2,90 (m, 3 H), 2,01-2,34 (m, 4 H), 1,32-1,99 (m, 7 H)	A
615	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 534,1 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,94 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,44 (t, J=7,8 Гц, 1H), 8,34-8,19 (m, 4H), 7,99 (dd, J=9,4, 5,8 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=9,4, 5,8 Гц, 1H), 7,82 (dd, J=11,1, 5,5 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=11,1, 5,6 Гц, 1H), 5,71 (dd, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 5,15 (dd, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 4,76 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,30 (t, J=8,5	Q

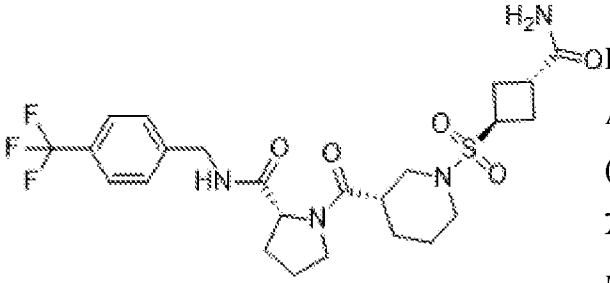
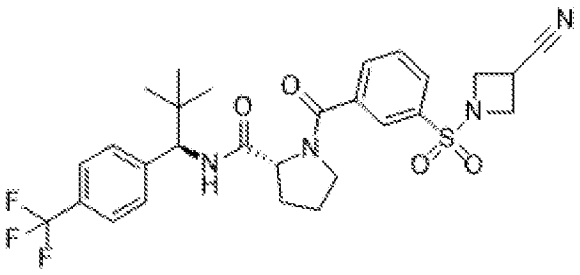
			Гц, 2H), 4,05 (td, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 3,99 (td, J=6,3, 2,3 Гц, 1H), 3,03 (td, J=12,6, 6,0 Гц, 1H), 2,11 (dd, J=13,6, 2,9 Гц, 1H), 1,95 (dd, J=13,5, 3,4 Гц, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,31-1,14 (m, 2H), 1,02-0,91 (m, 1H), 0,89-0,78 (m, 2H), 0,78-0,67 (m, 2H), 0,67-0,58 (m, 2H), 0,57-0,47 (m, 2H), 0,25-0,12 (m, 1H), 0,04 - -0,05 (m, 1H)
616	 (5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-5-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-L-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,83-8,15 (m, 3 H), 7,58-7,81 (m, 2 H), 7,46-7,57 (m, 1 H), 7,39-7,46 (m, 1 H), 7,31-7,39 (m, 1 H), 3,85-4,86 (m, 3 H), 2,91-3,19 (m, 3 H), 2,49-2,71 (m, 1 H), 1,98-2,28 (m, 2 H), 1,70-1,87 (m, 1 H), 0,89-1,41 (m, 4 H), 0,53-0,73 (m, 2 H), 0,30-0,52 (m, 2 H)	C

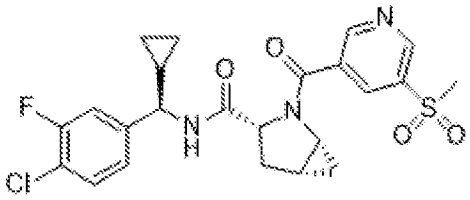
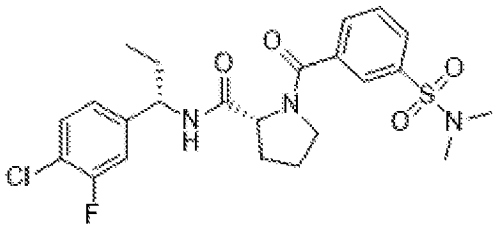
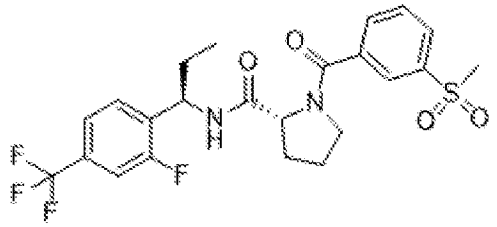
617	 (1R,3R,5R)-N-(4-хлор-2,5-дифторбензил)-2-(3-(этилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 483,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28-8,68 (m, 1 H), 7,31-8,21 (m, 6 H), 4,53-4,99 (m, 1 H), 4,21-4,40 (m, 2 H), 3,24-3,38 (m, 3 H), 2,56-2,67 (m, 1 H), 1,63-2,00 (m, 2 H), 0,75-1,27 (m, 5 H)	C
618	 N-(5-хлор-2-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22 (br t, J=5,84 Гц, 1 H), 6,92-7,32 (m, 3 H), 4,11-4,55 (m, 3 H), 3,98-4,09 (m, 2 H), 3,85-3,98 (m, 2 H), 3,73-3,85 (m, 1 H), 3,41-3,72 (m, 4 H), 3,31-3,41 (m, 3 H), 2,62-2,93 (m, 3 H), 2,05-2,16 (m, 1 H), 1,61-2,00 (m, 5 H), 1,23-1,59 (m, 2 H)	A
619	 (4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,54-8,68 (m, 1 H), 7,21-8,18 (m, 7 H), 5,12-5,42 (m, 1 H), 4,25-4,78 (m, 2 H), 3,57-4,10 (m, 2 H), 3,18-3,29 (m, 3 H), 2,53-2,61 (m, 1 H), 2,04-2,30 (m, 1 H),	C

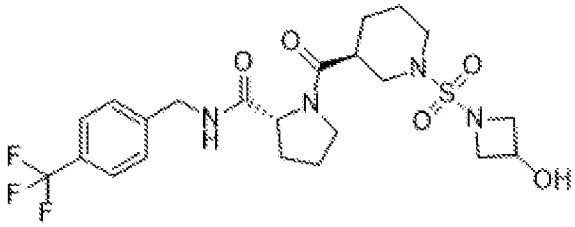
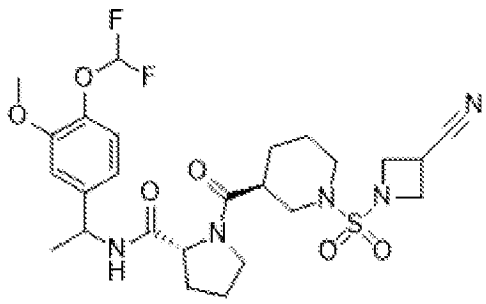
			1,05-1,33 (m, 1 H), 0,45-0,67 (m, 1 H), 0,03-0,44 (m, 3 H)	
620	 (2R)-N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-((3-((цис-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид, (2R)-N-((6-хлор-3-пиридинил)метил)-1-((3-((транс-3-цианоциклобутил)сульфонил)фенил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 501,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22-8,75 (m, 2H), 7,65-8,04 (m, 5H), 7,44-7,55 (m, 1H), 5,05-5,20 (m, 1H), 3,98-4,53 (m, 5H), 3,13-3,44 (m, 2H), 2,54-2,67 (m, 4H), 2,17-2,28 (m, 1H), 1,22-1,74 (m, 5H)	L
621	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 462,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,57 (dd, J=0,8, 5,2 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,54 (dd, J=0,7, 1,6, 5,2 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J=6,1, 9,5 Гц, 1 H), 7,27 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,57 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,94 (dd, J=4,0, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,7 Гц, 1	Q

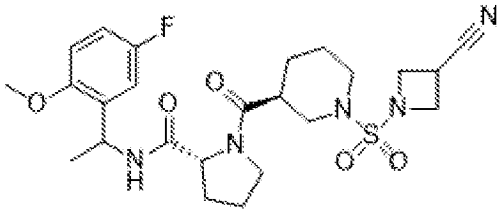
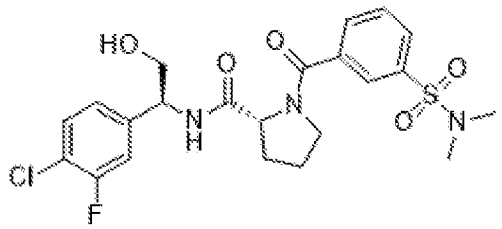
			H), 4,67 (dd, J=6,4, 7,8 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,38 (t, 1 H), 3,46-3,56 (m, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,28 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,63-2,71 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 1,90 (dd, J=4,0, 13,5 Гц, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,23 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,85 (dtd, J=1,1, 5,7, 9,1 Гц, 1 H).
622	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(5-фтор-6-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 534,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,96-8,53 (m, 1 H), 6,81-7,17 (m, 2 H), 5,15-5,32 (m, 1 H), 4,18-4,51 (m, 1 H), 4,00-4,13 (m, 2 H), 3,88-3,99 (m, 2 H), 3,74-3,87 (m, 4 H), 3,44-3,72 (m, 4 H), 2,58-2,94 (m, 5 H), 2,08-2,43 (m, 2 H), 1,63-2,06 (m, 6 H), 1,30-1,57 (m, 2 H)	A

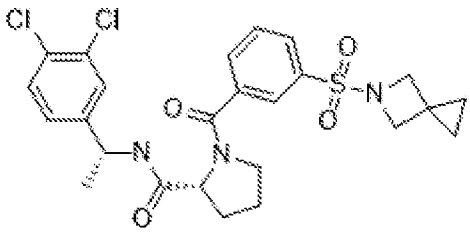
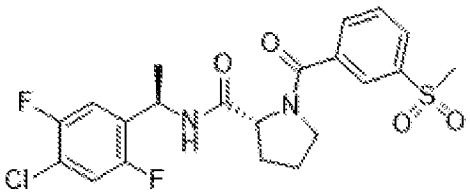
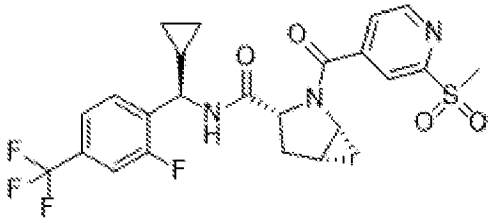
623	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,3,5,6-тетрафторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,74 (m, 1 H), 7,70-7,90 (m, 1 H), 4,18-4,51 (m, 3 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,72-3,84 (m, 1 H), 3,36-3,65 (m, 4 H), 2,57-2,86 (m, 3 H), 1,80-2,27 (m, 4 H), 1,63-1,79 (m, 2 H), 1,30-1,57 (m, 2 H)	A
624	 (4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,47-8,77 (m, 1 H), 7,52-8,09 (m, 7 H), 4,22-4,65 (m, 2 H), 3,53-3,76 (m, 1 H), 3,22-3,30 (m, 3 H), 3,01-3,14 (m, 1 H), 2,11-2,35 (m, 1 H), 1,76-1,99 (m, 2 H), 0,83-1,30 (m, 4 H), -0,07-0,63 (m, 4 H)	C
625	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(4-метоксифенил)пропил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 518,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,87-8,52 (m, 1 H), 6,77-7,31 (m, 4 H), 4,55-4,71 (m, 1 H), 4,25-4,49 (m, 1 H), 3,89-4,13 (m, 4 H), 3,72 (br d, J=2,60 Гц, 5 H), 3,43-3,66 (m, 4 H), 2,59-3,01 (m, 3	A

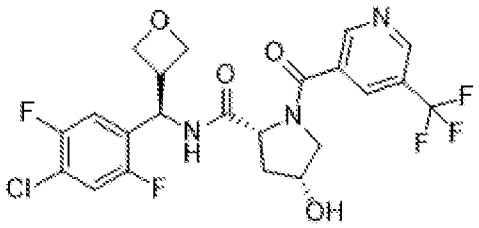
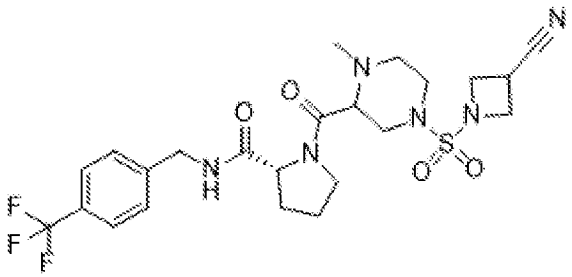
				H), 1,99-2,33 (m, 1 H), 1,29-1,96 (m, 8 H), 0,74-1,11 (m, 3 H)	
626	 1-(((3S)-1-((транс-3-карбамоилциклобутил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 545,2 (M+H)+		1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,74-7,59 (m, 2H), 7,51 (t, J=7,7 Гц, 2H), 4,63-4,37 (m, 3H), 4,06-3,68 (m, 5H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,00-2,73 (m, 3H), 2,71-2,54 (m, 4H), 2,51-2,18 (m, 2H), 2,19-1,87 (m, 4H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,72-1,41 (m, 2H)	R
627	 1-(3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)бензоил)-N-((1R)-2,2-диметил-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 577,2 (M+H)+		1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,06-8,48 (m, 1 H), 7,35-8,01 (m, 8 H), 4,67-4,83 (m, 1 H), 4,41-4,58 (m, 1 H), 4,02 (br d, J=4,41 Гц, 2 H), 3,82-3,89 (m, 2 H), 3,43-3,65 (m, 3 H), 2,08-2,36 (m, 1 H), 1,54-1,89 (m, 3 H), 0,51-0,96 (m, 8 H)	A

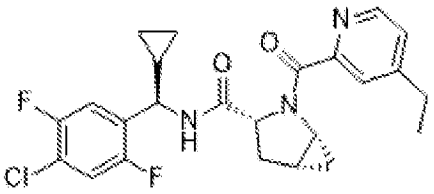
628	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,83-9,24 (m, 2 H), 8,25-8,67 (m, 2 H), 7,00-7,65 (m, 3 H), 4,96 (dd, J=11,42, 3,63 Гц, 1 H), 4,15-4,29 (m, 1 H), 3,32-3,40 (m, 4 H), 2,57-2,79 (m, 1 H), 1,56-1,88 (m, 2 H), 0,70-1,21 (m, 3 H), -0,11 (s, 4 H)	C
629	 N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пропил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,37 (br d, J=8,17 Гц, 1 H), 6,78-7,93 (m, 7 H), 4,35-4,78 (m, 2 H), 3,40-3,68 (m, 2 H), 2,50-2,67 (m, 6 H), 2,20-2,40 (m, 1 H), 1,44-2,04 (m, 5 H), 0,68-0,95 (m, 3 H)	A
630	 N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)пропил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 501,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,29-8,63 (m, 1 H), 7,41-8,13 (m, 7 H), 4,64-5,09 (m, 1 H), 4,35-4,60 (m, 1 H), 3,41-3,66 (m, 2 H), 3,19-3,32 (m, 3 H), 2,14-2,33 (m, 1 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 1,65-2,00 (m, 3 H),	C

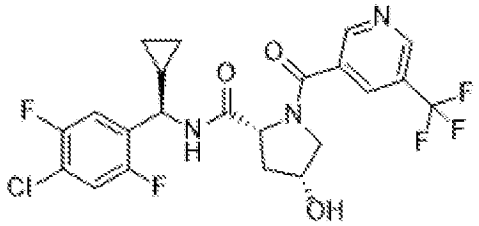
			1,38-1,49 (m, 1 H), 0,45-1,02 (m, 3 H)	
631	 1-(((3S)-1-((3-гидрокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 519,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,53-7,66 (m, 2 H), 7,31-7,45 (m, 3 H), 4,48-4,64 (m, 3 H), 4,37-4,47 (m, 1 H), 3,99-4,08 (m, 2 H), 3,71-3,86 (m, 4 H), 3,53-3,64 (m, 2 H), 2,89-3,04 (m, 1 H), 2,64-2,83 (m, 2 H), 2,44 (ddd, J=9,28, 6,29, 3,37 Гц, 1 H), 2,10-2,33 (m, 2 H), 1,99-2,09 (m, 2 H), 1,46-1,96 (m, 8 H), 1,22-1,35 (m, 1 H)	M
632	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(4-(дифторметокси)-3-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 570,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,05-8,62 (m, 1 H), 6,75-7,21 (m, 4 H), 4,76-5,04 (m, 1 H), 4,21-4,52 (m, 1 H), 3,72-4,15 (m, 8 H), 3,48-3,67 (m, 3 H), 3,17 (br d, J=4,28 Гц,	A

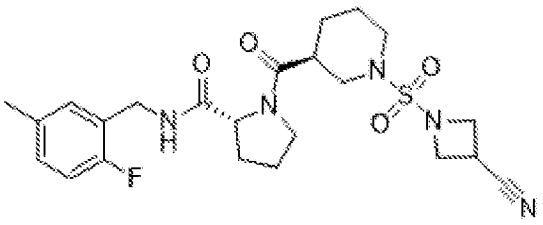
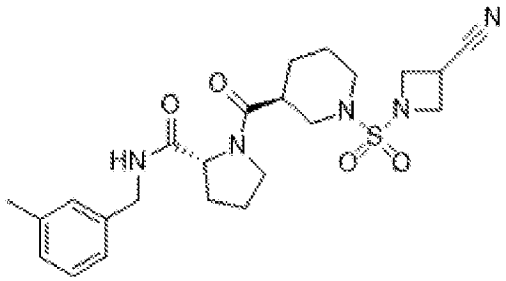
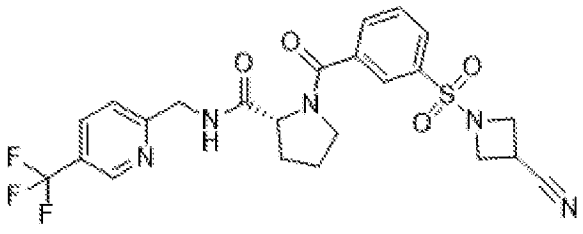
	метоксифенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид		1 H), 2,59-2,92 (m, 3 H), 2,14-2,39 (m, 1 H), 1,96-2,14 (m, 1 H), 1,64-1,93 (m, 4 H), 1,29-1,59 (m, 5 H)	
633	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(5-фтор-2-метоксифенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 522,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,09-8,55 (m, 1 H), 6,86-7,23 (m, 3 H), 4,97-5,28 (m, 1 H), 4,26-4,54 (m, 1 H), 3,88-4,13 (m, 4 H), 3,73-3,87 (m, 4 H), 3,44-3,67 (m, 4 H), 2,59-2,92 (m, 3 H), 1,23-2,35 (m, 11 H)	A
634	 N-((1S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 498,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,16-7,97 (m, 7 H), 5,15-5,28 (m, 1 H), 4,82 (br d, J=7,27 Гц, 1 H), 4,28-4,55 (m, 1 H), 3,60 (br d, J=6,10 Гц, 2 H), 3,24-3,52 (m, 2 H), 2,57-2,71 (m, 6 H), 2,16-2,29 (m, 1 H), 1,67-1,97 (m, 3 H)	A

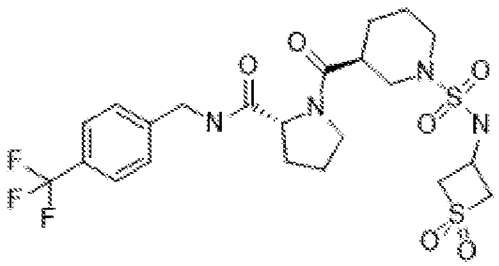
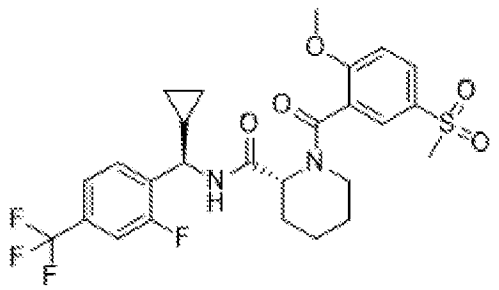
635	 1-((3-(5-азаспиро[2.3]гекс-5-илсульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 534,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,12 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 7,95-8,02 (m, 2 H), 7,69-7,81 (m, 2 H), 7,45-7,52 (m, 2 H), 5,00 (p, J=6,7 Гц, 1 H), 4,59 (dd, J=6,2, 8,2 Гц, 1 H), 3,89 (s, 4 H), 3,64 (dt, J=7,3, 10,3 Гц, 1 H), 3,45-3,56 (m, 1 H), 2,26-2,43 (m, 1 H), 1,86-2,00 (m, 3 H), 1,50 (d, J=7,0 Гц, 3 H), 0,47 (s, 4 H).	A
636	 N-((1R)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)этил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 471,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,23-8,59 (m, 1 H), 7,18-8,13 (m, 6 H), 4,76-5,20 (m, 1 H), 4,25-4,61 (m, 1 H), 3,38-3,68 (m, 2 H), 3,22-3,35 (m, 3 H), 2,14-2,33 (m, 1 H), 1,69-2,02 (m, 3 H), 0,95-1,50 (m, 3 H)	A
637	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,94 (br d, J=4,67 Гц, 1 H), 8,76 (br d, J=7,40 Гц, 1 H), 7,85-8,23 (m, 2 H), 7,52-7,77 (m, 3 H), 4,94 (br dd, J=11,42,	C

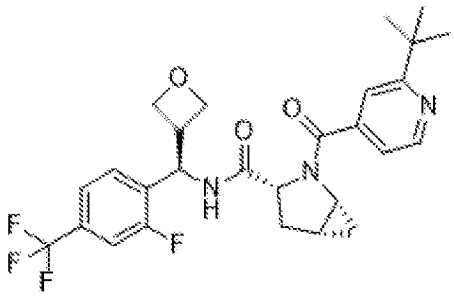
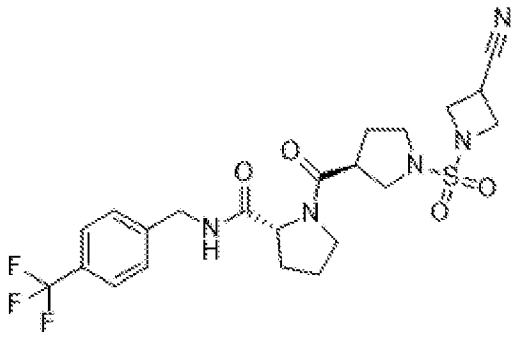
	пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		2,34 Гц, 1 H), 4,57 (br t, J=7,72 Гц, 1 H), 3,29-3,34 (m, 3 H), 3,28 (br s, 1 H), 2,55-2,72 (m, 1 H), 1,57-1,80 (m, 2 H), -0,21-1,28 (m, 7 H)	
638	 (4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-гидрокси-1-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 520,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,99-9,13 (m, 2 H), 8,42 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 7,25-7,45 (m, 2 H), 5,63 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 4,57-4,77 (m, 3 H), 4,41-4,50 (m, 1 H), 4,36 (p, J=5,3 Гц, 1 H), 3,75 (dd, J=5,4, 10,4 Гц, 1 H), 3,55 (td, J=5,3, 10,4 Гц, 2 H), 2,45-2,62 (m, 1 H), 1,93 (dt, J=5,6, 12,9 Гц, 1 H).	Q
639	 (2R)-1-(4-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)-1-метилпиперазин-2-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 543,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,48 (br d, J=5,19 Гц, 1 H), 7,58-7,76 (m, 2 H), 7,47 (br dd, J=12,13, 8,11 Гц, 2 H), 4,24-4,56 (m, 3 H), 4,02-4,16 (m, 2 H), 3,89-4,00 (m, 2 H), 3,68-3,84 (m, 2 H), 3,55-3,67 (m, 1	M

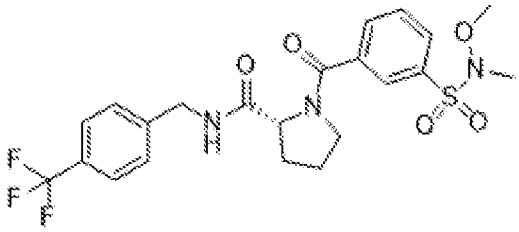
				H), 3,46-3,54 (m, 1 H), 3,35-3,46 (m, 2 H), 2,81-3,12 (m, 4 H), 2,62-3,21 (m, 5 H), 2,36-2,37 (m, 1 H), 2,22-2,33 (m, 1 H), 2,07-2,14 (m, 1 H), 1,88-2,05 (m, 2 H), 1,70-1,83 (m, 1 H)	
640	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-этил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 460,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,67 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,63 (d, J=5,0, 0,8 Гц, 1H), 8,51 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,47 (d, J=5,0, 0,8 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=9,5, 6,2 Гц, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,61 (dd, J=9,8, 6,3 Гц, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,44 (dd, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 5,58 (dd, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,99 (dd, J=11,4, 3,1 Гц, 1H), 4,63 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,26 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,08 (td, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 3,92 (td, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 2,91-2,70 (m, 4H), 2,00-1,78 (m, 3H), 1,76-1,57 (m, 2H), 1,44-1,24 (m, 6H),	Q

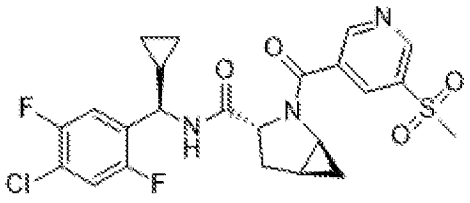
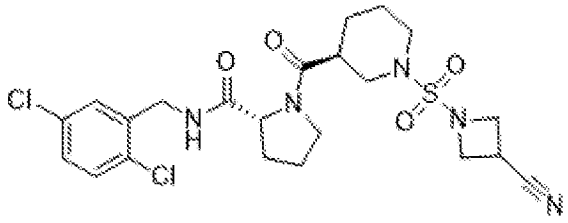
				1,20-1,04 (m, 2H), 0,95-0,77 (m, 2H), 0,74-0,63 (m, 2H), 0,61-0,52 (m, 1H), 0,52-0,36 (m, 3H), 0,15 - -0,05 (m, 2H)	
641	 (4R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-4-гидрокси-1-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 504,1 (M+H)+		1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,27 (dd, 1 H), 9,12 (dd, J=1,9, 70,9 Гц, 1 H), 8,74 (dd, J=7,7, 45,9 Гц, 1 H), 8,44 (d, J=44,7 Гц, 1 H), 7,77 (ddd, J=6,2, 9,4, 12,8 Гц, 1 H), 7,62 (ddd, J=6,3, 9,9, 44,8 Гц, 1 H), 5,33 (dd, J=5,4, 84,1 Гц, 1 H), 4,59-4,71 (m, 1 H), 4,44 (dq, J=5,8, 33,1 Гц, 1 H), 3,98-4,24 (m, 1 H), 3,70 (ddd, J=6,0, 10,0, 101,4 Гц, 1 H), 1,86 (dt, J=6,4, 12,7 Гц, 1 H), 1,31-1,44 (m, 1 H), 1,04-1,16 (m, 1 H), 0,70 (dt, J=8,7, 36,1 Гц, 1 H), 0,55 (s, 1 H), 0,44-0,52 (m, 1 H), -0,05-0,24 (m, 1 H).	Q

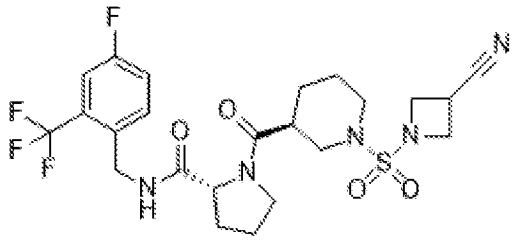
642	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-5-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,19-8,59 (m, 1 H), 6,99-7,16 (m, 3 H), 4,15-4,51 (m, 3 H), 3,99-4,09 (m, 2 H), 3,87-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,33-3,70 (m, 4 H), 2,62-2,86 (m, 3 H), 2,03-2,34 (m, 4 H), 1,67-1,99 (m, 5 H), 1,36-1,56 (m, 2 H)	A
643	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 474,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,18-8,63 (m, 1 H), 6,96-7,25 (m, 4 H), 4,14-4,50 (m, 3 H), 3,97-4,09 (m, 2 H), 3,86-3,96 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,33-3,71 (m, 4 H), 2,62-2,92 (m, 2 H), 2,26-2,29 (m, 3 H), 1,86-2,12 (m, 4 H), 1,66-1,84 (m, 3 H), 1,36-1,53 (m, 2 H)	A
644	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 520,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,74 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 8,14 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 8,00 (ddt, J=1,3, 3,2, 7,9 Гц, 2 H), 7,73-7,85 (m, 2 H), 7,53-7,62 (m, 1	A

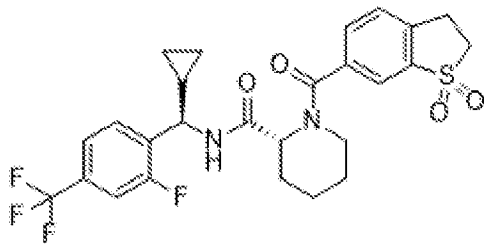
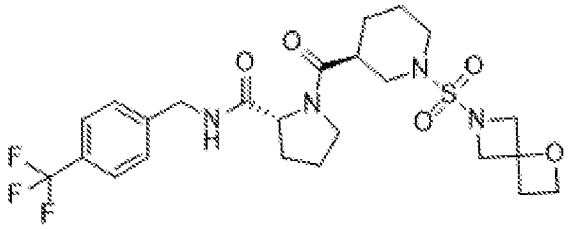
	пиридинил)метил)-D-пролинамид		H), 4,57-4,71 (m, 3 H), 4,11 (td, J=1,2, 8,6 Гц, 2 H), 3,92 (ddq, J=3,3, 6,4, 9,6 Гц, 2 H), 3,69 (dt, J=6,9, 10,2 Гц, 1 H), 3,56-3,64 (m, 1 H), 3,44-3,56 (m, 1 H), 2,36-2,44 (m, 1 H), 2,01-2,09 (m, 2 H), 1,89-2,00 (m, 0 H).	
645	 1-(((3S)-1-((1,1-диоксидо-3-тиетанил)сульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 567,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,29-8,79 (m, 1H), 7,22-8,12 (m, 5H), 4,00-4,58 (m, 7H), 3,37-3,72 (m, 6H), 2,61-2,79 (m, 2H), 1,63-2,43 (m, 6H), 1,29-1,60 (m, 2H)	J
646	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 557,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,76 (dd, J=7,2, 18,8 Гц, 1 H), 7,93-7,99 (m, 1 H), 7,55-7,78 (m, 4 H), 7,30-7,39 (m, 1 H), 5,21 (dd, 1 H), 4,47-4,57 (m, 1 H), 4,35-4,48 (m, 1 H), 3,92 (s, 4 H), 3,11-3,25 (m, 4 H), 2,81-3,11 (m, 2 H), 2,18 (t, J=13,4 Гц, 2 H), 1,41-1,72 (m, 4 H), 1,01-1,40 (m, 5	C

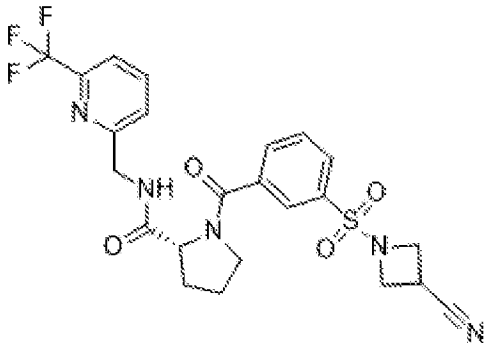
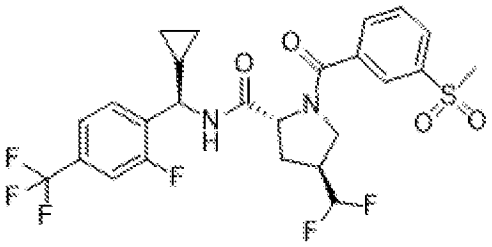
			H), 0,24-0,68 (m, 6 H).	
647	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(2-метил-2-пропанил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 520,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,64 (dd, J=0,9, 5,0 Гц, 1 H), 7,82 (dd, J=0,9, 1,5 Гц, 1 H), 7,54-7,59 (m, 2 H), 7,49-7,54 (m, 2 H), 5,66 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 4,97 (dd, J=4,1, 11,4 Гц, 1 H), 4,86-4,89 (m, 5 H), 4,62-4,70 (m, 2 H), 4,37-4,43 (m, 1 H), 3,52-3,62 (m, 1 H), 3,27 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,61-2,71 (m, 1 H), 1,86-1,94 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,24 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,81-0,89 (m, 1 H).	A
648	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пирролидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,75* (t, J=5,96 Гц, 1 H), 8,43 (t, J=6,04 Гц, 1 H), 7,60-7,73 (m, 2 H), 7,46 (br d, J=7,98 Гц, 2 H), 4,53* (dd, J=8,45, 2,64 Гц, 1 H), 4,26-4,44 (m, 3 H), 4,04-4,14 (m, 2 H), 3,92-	M

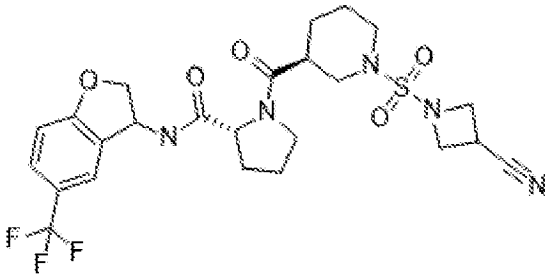
649	 1-(3-(метокси(метил)сульфамоил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,2 (M+H)+	4,01 (m, 2 H), 3,72-3,86 (m, 1 H), 3,19-3,68 (m, 7 H), 2,94* (quin, J=7,54 Гц, 1 H), 2,06-2,26 (m, 2 H), 1,72-2,04 (m, 4 H) Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 3:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,69-8,72 (m, 1 H), 7,11-8,05 (m, 8 H), 4,09-4,56 (m, 3 H), 3,69-3,80 (m, 3 H), 3,44-3,68 (m, 6 H), 3,43-3,66 (m, 6 H), 3,13 (br d, J=3,63 Гц, 2 H), 2,68-2,85 (m, 3 H), 2,17-2,37 (m, 1 H), 1,76-2,02 (m, 3 H), 1,23 (br s, 6 H)	C

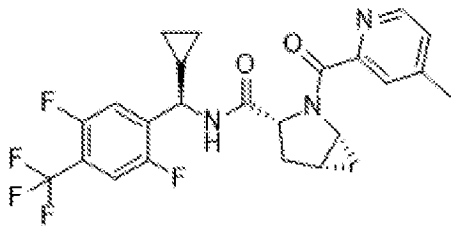
650	 (1S,3R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,18-9,39 (m, 2 H), 8,56-8,68 (m, 1 H), 7,29-7,37 (m, 1 H), 7,11-7,20 (m, 2 H), 4,74 (dd, J=8,40, 2,80 Гц, 1 H), 4,48 (t, J=7,83 Гц, 1 H), 3,21-3,29 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 3 H), 2,75 (ddd, J=13,53, 7,46, 2,44 Гц, 1 H), 2,00-2,15 (m, 2 H), 1,19-1,31 (m, 1 H), 1,10-1,19 (m, 1 H), 0,80 (td, J=5,00, 2,64 Гц, 1 H), 0,63-0,73 (m, 1 H), 0,54-0,63 (m, 1 H), 0,35-0,51 (m, 2 H)	C
651	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,5-дихлорбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 528,2 (M+H)+	дополнительный импульс 1H вследствие перекрывания с H2O 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,50 (br t, J=5,96 Гц, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,26 (d, J=2,38 Гц, 1 H), 7,16-7,21 (m, 1 H), 4,64 (dd, J=7,98, 1,97 Гц, 1 H), 4,58	A

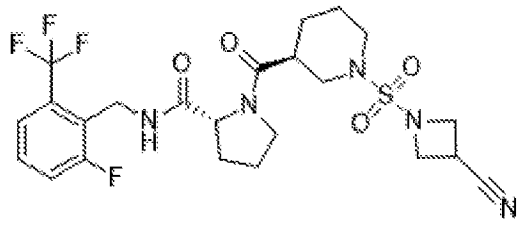
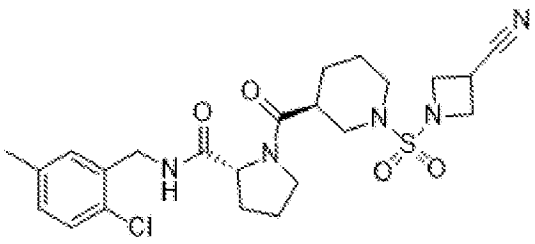
			(dd, J=15,86, 6,84 Гц, 1 H), 4,37 (dd, J=15,86, 5,49 Гц, 1 H), 4,06-4,16 (m, 4 H), 3,78 (ddt, J=12,63, 3,90, 2,05, 2,05 Гц, 2 H), 3,53-3,65 (m, 2 H), 3,43 (tt, J=8,66, 6,58 Гц, 1 H), 3,00 (dd, J=12,75, 10,99 Гц, 1 H), 2,67-2,82 (m, 2 H), 2,43-2,52 (m, 1 H), 2,12-2,26 (m, 1 H), 1,95-2,11 (m, 2 H), 1,79-1,95 (m, 2 H), 1,53-1,73 (m, 3 H)	
652	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,32-8,77 (m, 1 H), 7,33-7,65 (m, 3 H), 4,29-4,55 (m, 3 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 3,89-3,99 (m, 2 H), 3,75-3,84 (m, 1 H), 3,35-3,70 (m, 4 H), 2,65-2,90 (m, 2 H), 2,05-2,34 (m, 2 H), 1,68-2,02 (m, 5 H), 1,36-1,55 (m, 2 H)	A

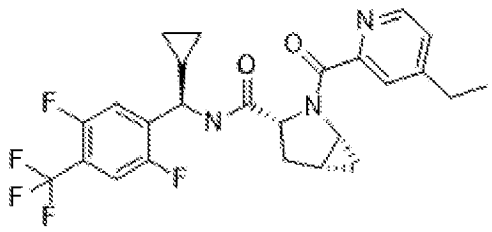
653	 (2R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((1,1-диоксидо-2,3-дигидро-1-бензотиофен-6-ил)карбонил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 561,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,83 (br s, 1 H), 7,70 (br d, J=7,01 Гц, 1 H), 7,31-7,55 (m, 5 H), 7,14 (br d, J=5,71 Гц, 1 H), 5,22 (br s, 1 H), 4,57 (br t, J=7,40 Гц, 1 H), 3,36-3,77 (m, 6 H), 2,99-3,25 (m, 1 H), 2,25 (br d, J=13,75 Гц, 1 H), 1,18-2,03 (m, 17 H), 0,54-0,83 (m, 2 H)	N
654	 (R)-1-((S)-1-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-илсульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 545,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,57 (d, J=8,09 Гц, 2H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,36 (d, J=7,98 Гц, 2H), 4,61 (dd, J=2,02, 8,03 Гц, 1H), 4,38-4,56 (m, 4H), 4,07-4,12 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 2H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 2,83-2,96 (m, 3H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,59-1,66 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 1H)	J

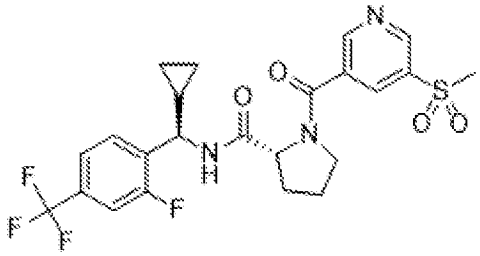
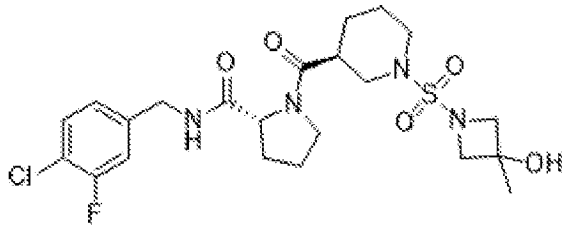
655	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 520,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 6,86 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 6,68-6,76 (m, 3 H), 6,49-6,57 (m, 1 H), 6,46 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 6,38 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 3,33-3,45 (m, 2 H), 3,28 (d, J=16,6 Гц, 1 H), 2,83 (t, J=8,6 Гц, 2 H), 2,65 (ddd, J=4,1, 6,3, 8,7 Гц, 2 H), 2,37-2,46 (m, 1 H), 2,19-2,34 (m, 2 H), 1,04-1,16 (m, 1 H), 0,74-0,86 (m, 2 H), 0,58-0,71 (m, 1 H).	A
656	 (4S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(дифторметил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 563,2 (M+H)+	Примечание: циклопропилметин затемнен неспецифическим пятном 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 8,09 (br d, J=7,91 Гц, 1 H), 7,81 (d, J=7,79 Гц, 1 H), 7,68-7,76 (m, 1 H), 7,55 (br d, J=7,01 Гц, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,41-7,44 (m, 1 H), 7,36 (br d, J=9,99 Гц, 1 H), 5,59-5,96 (m, 1	C

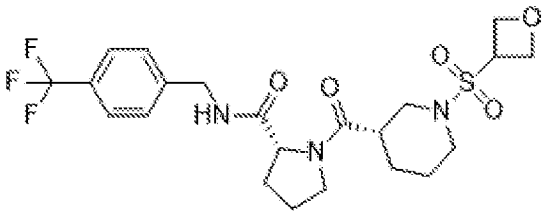
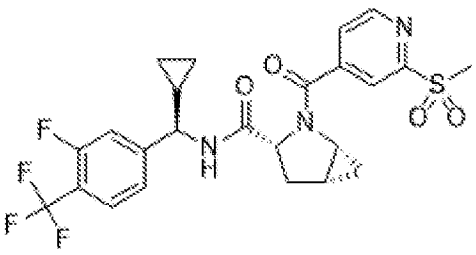
			H), 4,90 (dd, J=8,37, 3,57 Гц, 1 H), 4,57 (t, J=7,98 Гц, 1 H), 3,72 (dd, J=10,96, 7,98 Гц, 1 H), 3,52 (dd, J=11,09, 6,16 Гц, 1 H), 3,06-3,15 (m, 3 H), 2,91-3,04 (m, 1 H), 2,52-2,69 (m, 1 H), 2,08 (dt, J=13,36, 8,17 Гц, 1 H), 1,06-1,12 (m, 1 H), 0,61-0,69 (m, 1 H), 0,51-0,61 (m, 1 H), 0,36-0,50 (m, 2 H)	
657	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(5-(трифторметил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 556,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,39-8,91 (m, 1 H), 7,49-7,71 (m, 2 H), 7,00-7,08 (m, 1 H), 5,49-5,65 (m, 1 H), 4,75-4,83 (m, 1 H), 4,17-4,49 (m, 2 H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,33-3,68 (m, 4 H), 2,64-2,85 (m, 2 H), 2,13-2,42 (m, 1 H), 1,64-2,12 (m, 6 H), 1,30-1,56 (m, 2 H)	A

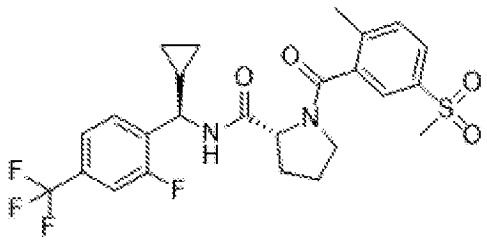
658	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-метил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 480,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,70 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,59-8,51 (m, 2H), 8,38 (d, J=5,0, 0,7 Гц, 1H), 7,80 (ddd, J=21,6, 9,4, 5,9 Гц, 2H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,41 (d, J=5,0, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J=5,0, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 5,54 (dd, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 4,95 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 4,60 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,24 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,02 (td, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 1H), 2,44 (d, J=12,9 Гц, 6H), 1,89 (dd, J=13,4, 2,8 Гц, 1H), 1,79 (dd, J=13,4, 3,2 Гц, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 2H), 1,17-1,07 (m, 1H), 1,07-0,96 (m, 1H), 0,83-0,74 (m, 2H), 0,69-0,59 (m, 2H), 0,59-0,52 (m, 1H), 0,50-0,36 (m, 4H), 0,19-0,06	Q

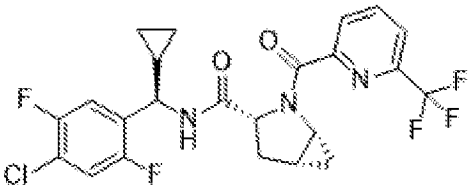
			(m, 1H), 0,03 - -0,05 (m, 1H)	
659	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,02-8,44 (m, 1 H), 7,54-7,65 (m, 3 H), 4,47-4,57 (m, 1 H), 4,22-4,45 (m, 2 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,38-3,63 (m, 4 H), 2,70-2,85 (m, 2 H), 1,93-2,31 (m, 2 H), 1,66-1,93 (m, 5 H), 1,32-1,57 (m, 2 H)	A
660	 N-(2-хлор-5-метилбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,17-8,66 (m, 1 H), 7,02-7,36 (m, 3 H), 4,14-4,43 (m, 3 H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 3,86-3,99 (m, 2 H), 3,75-3,87 (m, 1 H), 3,25-3,71 (m, 4 H), 2,72-2,91 (m, 2 H), 2,62-2,72 (m, 1 H),	A

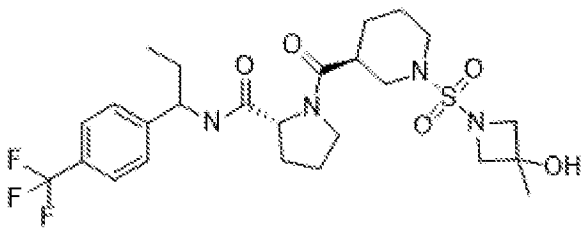
661	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((4-этил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 494,2 (M+H)+	2,28-2,37 (m, 1 H), 2,23-2,31 (m, 3 H), 1,66-2,16 (m, 6 H), 1,33-1,58 (m, 2 H) 1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,72 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,59 (d, J=5,0, 0,8 Гц, 1H), 8,56 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,43 (d, J=5,0, 0,8 Гц, 1H), 7,87-7,75 (m, 2H), 7,71-7,62 (m, 3H), 7,58 (dd, J=11,0, 5,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=5,1, 1,8 Гц, 1H), 5,55 (dd, J=11,5, 2,7 Гц, 1H), 4,96 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 4,61 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,25 (t, J=8,4 Гц, 1H), 4,05 (td, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 3,89 (td, J=6,1, 2,8 Гц, 1H), 2,87-2,69 (m, 4H), 1,90 (dd, J=13,4, 2,9 Гц, 1H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,28 (q, J=8,3, 7,6 Гц, 6H), 1,17-1,08 (m, 1H), 1,08-1,02 (m, 1H), 0,86-0,75	Q

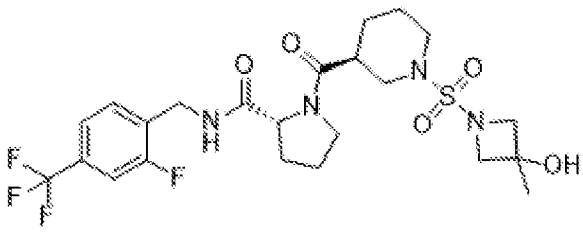
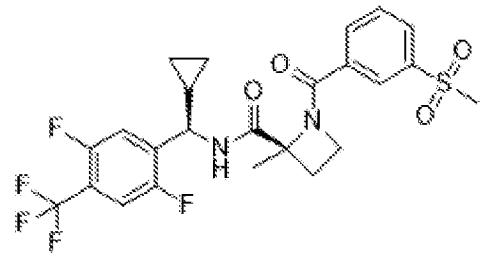
			(m, 2H), 0,71-0,62 (m, 2H), 0,62-0,53 (m, 1H), 0,52-0,35 (m, 4H), 0,17-0,08 (m, 1H), 0,06 - -0,08 (m, 1H)	
662	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,22-9,20 (m, 4 H), 7,48-7,77 (m, 3 H), 4,12-4,63 (m, 2 H), 3,53 (br dd, J=14,99, 7,20 Гц, 2 H), 3,39 (br d, J=10,51 Гц, 3 H), 2,12-2,32 (m, 1 H), 1,67-1,92 (m, 3 H), 0,86-1,29 (m, 1 H), -0,14-0,64 (m, 4 H)	C
663	 N-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,38-7,46 (m, 1H), 7,33 (t, J=7,83 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=1,87, 9,85 Гц, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H), 4,59 (dd, J=2,18, 7,98 Гц, 1H), 4,43-4,52 (m, 1H), 4,30 (dd, J=5,49, 15,45 Гц, 1H), 3,88 (dd, J=2,33, 8,14 Гц, 2H), 3,67-3,84 (m, 4H),	A

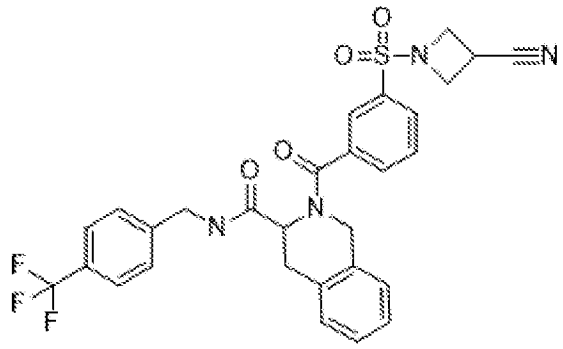
			3,56-3,65 (m, 2H), 2,99 (dd, J=10,68, 12,65 Гц, 1H), 2,68-2,85 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,01-2,10 (m, 1H), 1,79-1,96 (m, 3H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,55 (s, 3H)	
664	 1-(((3S)-1-(3-оксетанилсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 504,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,63 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 2 H), 4,90-4,95 (m, 2 H), 4,83-4,88 (m, 2 H), 4,63-4,74 (m, 1 H), 4,38-4,52 (m, 3 H), 3,73-3,87 (m, 4 H), 2,73-2,85 (m, 2 H), 2,19-2,33 (m, 1 H), 1,91-2,16 (m, 5 H), 1,79-1,86 (m, 1 H), 1,54-1,66 (m, 2 H).	R
665	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,80-8,99 (m, 1 H), 8,51-8,79 (m, 1 H), 7,67-8,18 (m, 2 H), 7,62-8,26 (m, 3 H), 7,20-7,54 (m, 2 H), 4,71-5,03 (m, 1 H), 3,87-4,30 (m, 1 H), 3,14-3,38 (m, 4 H),	C

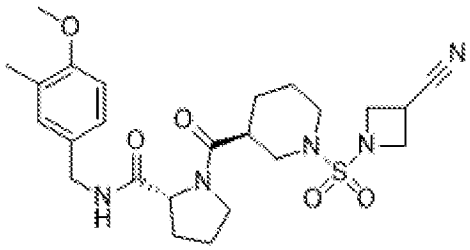
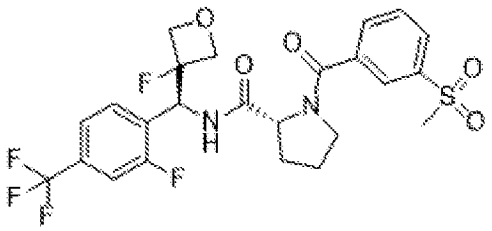
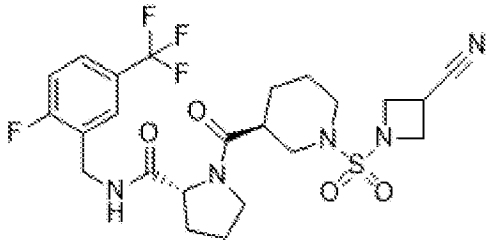
				2,57-2,82 (m, 1 H), 1,57-1,88 (m, 2 H), -0,31-1,19 (m, 7 H)
666	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-метил-5-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2 (M+H)+	Q	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,78 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,86 (dd, J=2,1, 8,0 Гц, 1 H), 7,49-7,74 (m, 6 H), 4,55-4,65 (m, 2 H), 4,35 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 4,09-4,29 (m, 3 H), 3,50-3,64 (m, 2 H), 3,23 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 3,13 (t, J=6,5 Гц, 2 H), 2,37 (s, 2 H), 2,31 (s, 1 H), 1,65-1,80 (m, 4 H), 1,18-1,26 (m, 1 H), 0,43-0,51 (m, 1 H), 0,40 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 0,31 (d, J=8,2 Гц, 1 H).

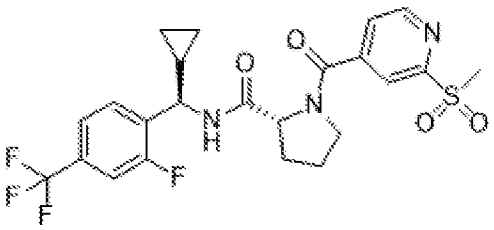
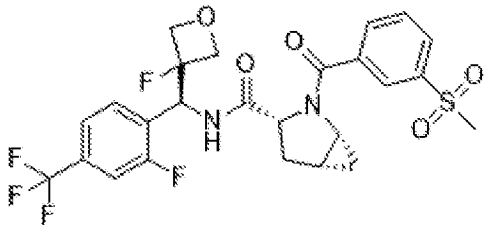
667	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 500,1 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,63 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,44 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,28 (t, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 8,21 (t, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,63 (dd, J=9,4, 6,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=9,4, 6,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=9,9, 6,3 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=9,9, 6,4 Гц, 1H), 5,47 (dd, J=11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,91 (dd, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 4,51 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,04 (t, J=8,5 Гц, 1H), 3,81 (td, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 3,74 (td, J=6,3, 2,3 Гц, 1H), 2,80 (td, J=12,6, 5,8 Гц, 1H), 1,86 (dd, J=13,6, 2,9 Гц, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,29-1,13 (m, 3H), 1,08-0,99 (m, 1H), 0,99-0,89 (m, 1H), 0,65-0,58 (m, 1H), 0,57-0,51 (m, 2H), 0,49-0,40 (m, 1H), 0,39-0,32 (m, 2H), 0,31-0,19	Q

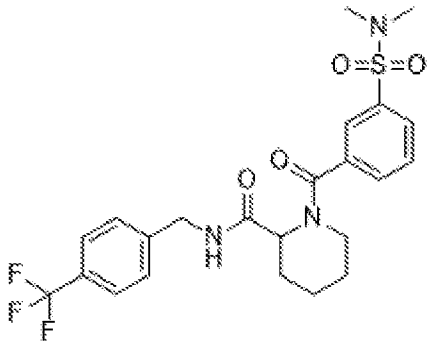
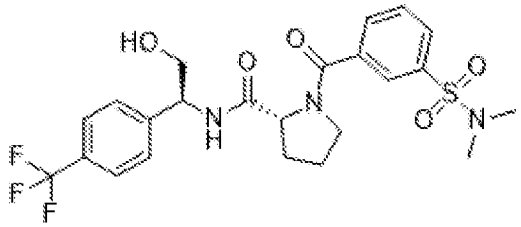
			(m, 2H), -0,06 - -0,17 (m, 1H), -0,22 - -0,34 (m, 1H)
668	 (2R)-1-((S)-1-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 561,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,50-7,70 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 2H), 4,75-4,90 (m, 1H), 4,54-4,72 (m, 1H), 3,68-3,97 (m, 6H), 3,47-3,67 (m, 2H), 2,95-3,09 (m, 1H), 2,63-2,87 (m, 2H), 2,33-2,52 (m, 1H), 2,08-2,23 (m, 1H), 1,93-2,07 (m, 2H), 1,62-1,88 (m, 7H), 1,53-1,60 (m, 3H), 0,83-0,98 (m, 3H)

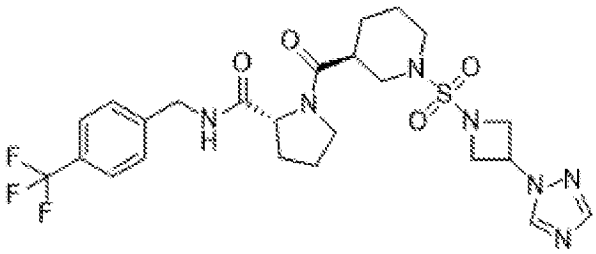
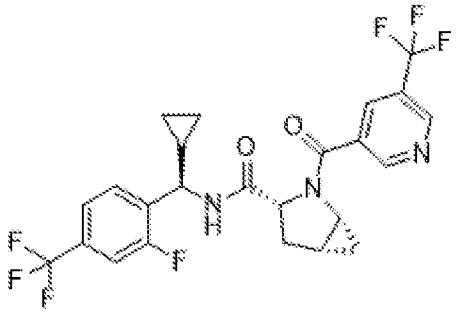
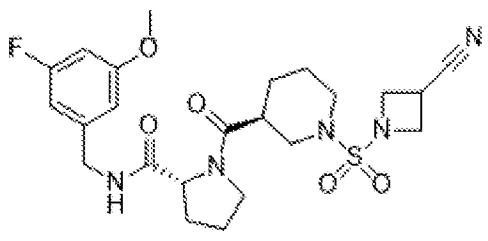
669	 N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 573,1 (M+Na)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,30-7,68 (m, 4H), 4,30-4,83 (m, 3H), 3,41-4,07 (m, 8H), 2,92-3,08 (m, 1H), 2,65-2,92 (m, 2H), 2,31-2,65 (m, 2H), 2,01-2,26 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 3H), 1,47-1,67 (m, 5H)	J
670	 (2S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-метил-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азетидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,97 (br d, J=7,01 Гц, 1 H), 8,17-8,32 (m, 1 H), 8,11 (d, J=7,78 Гц, 1 H), 7,93 (d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,72 (t, J=7,85 Гц, 1 H), 7,33 (dd, J=9,28, 5,64 Гц, 1 H), 7,24 (dd, J=10,12, 5,45 Гц, 1 H), 4,54-4,60 (m, 1 H), 4,24 (td, J=9,28, 5,58 Гц, 1 H), 4,16 (td, J=8,95, 7,01 Гц, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 2,96-3,04 (m, 1 H), 2,12 (ddd, J=11,94, 9,28, 5,51 Гц, 1 H), 1,87 (s, 3 H), 1,16-1,31 (m, 1 H), 0,62-0,69 (m, 1 H), 0,53-0,62 (m, 1 H), 0,39-	C

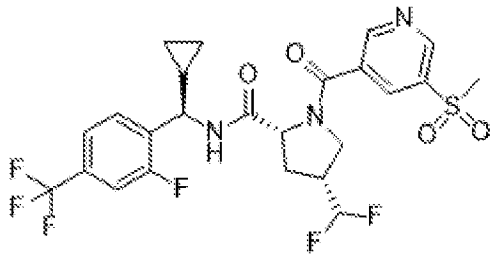
			0,48 (m, 2 H)	
671	 2-(3-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 583,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,58 (br s, 1 H), 7,94-8,06 (m, 2 H), 7,89-7,94 (m, 1 H), 7,78-7,89 (m, 1 H), 7,53 (br d, J=7,75 Гц, 1 H), 7,46 (br d, J=6,62 Гц, 1 H), 7,28-7,37 (m, 1 H), 7,25 (br s, 1 H), 7,19 (br d, J=9,60 Гц, 1 H), 7,01-7,15 (m, 2 H), 6,83-7,00 (m, 1 H), 5,02 (br s, 1 H), 4,56 (br s, 1 H), 4,34-4,48 (m, 1 H), 4,23-4,33 (m, 1 H), 4,14-4,23 (m, 1 H), 4,05-4,13 (m, 1 H), 4,02 (br s, 1 H), 3,81-3,95 (m, 2 H), 3,57-3,78 (m, 1 H), 3,21-3,28 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H)	I

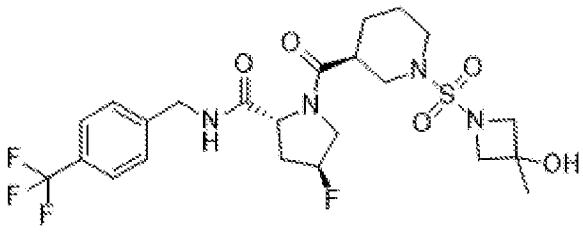
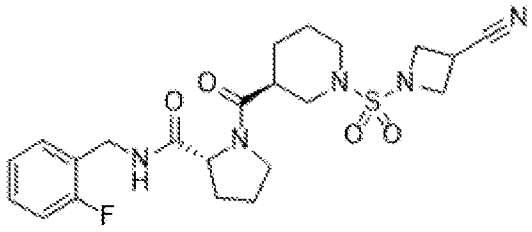
672	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-метокси-3-метилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 504,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,02-8,55 (m, 1 H), 6,75-7,21 (m, 3 H), 3,88-4,50 (m, 7 H), 3,70-3,85 (m, 4 H), 3,40-3,68 (m, 4 H), 2,60-2,92 (m, 3 H), 2,10-2,33 (m, 4 H), 1,66-2,08 (m, 5 H), 1,32-1,57 (m, 2 H)	A
673	 N-((S)-(3-фтор-3-оксетанил)(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 547,1 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 9,18 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,80-7,66 (m, 3H), 5,93 (dd, J=25,9, 9,0 Гц, 1H), 4,84-4,65 (m, 2H), 4,65-4,54 (m, 2H), 3,59 (t, J=6,6 Гц, 1H), 3,56-3,40 (m, 3H), 3,28 (d, J=10,7 Гц, 2H), 1,96-1,66 (m, 4H), 1,06 (t, J=7,0 Гц, 2H)	A
674	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фтор-5-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38-8,76 (m, 1 H), 7,60-7,75 (m, 2 H), 7,37-7,46 (m, 1 H), 4,26-4,55 (m, 3 H), 3,98-4,10 (m, 2 H), 3,87-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,40-3,69 (m, 4 H),	A

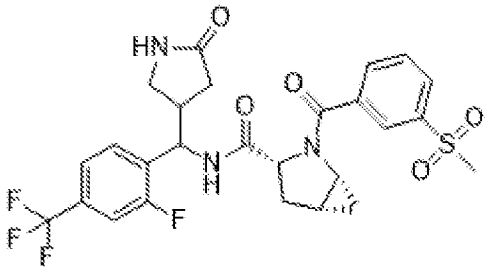
			2,59-2,90 (m, 3 H), 2,05-2,33 (m, 1 H), 1,65-1,99 (m, 5 H), 1,33-1,56 (m, 2 H)	
675	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 514,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,44-9,01 (m, 2 H), 7,42-8,10 (m, 5 H), 4,12-4,65 (m, 2 H), 3,51-3,61 (m, 2 H), 3,32 (br d, J=11,68 Гц, 3 H), 2,12-2,30 (m, 1 H), 1,61-1,95 (m, 3 H), 0,87-1,32 (m, 1 H), -0,11-0,68 (m, 4 H)	C
676	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(3-фтор-3-оксетанил)(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 559,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,21 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 8,20 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 7,99-8,10 (m, 2 H), 7,74-7,83 (m, 2 H), 7,70 (s, 2 H), 5,87 (dd, J=8,9, 25,5 Гц, 1 H), 5,02 (dd, J=3,9, 11,4 Гц, 1 H), 4,53-4,74 (m, 3 H), 4,35 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 1,73 (dd, J=4,2, 13,6 Гц, 2 H), 1,17-1,23	A

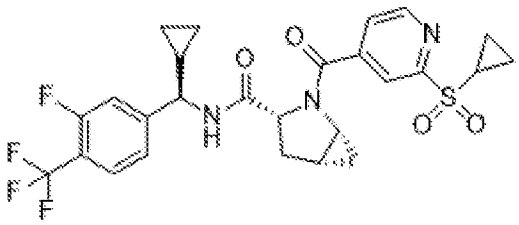
			(m, 1 H), 0,76-0,83 (m, 1 H).	
677	 1-(3-(N, N-диметилсульфамоил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пиперидин-2-карбоксамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 496,2 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25 (s, 1 H), 7,79-7,87 (m, 1 H), 7,74-7,79 (m, 1 H), 7,62-7,74 (m, 4 H), 7,50 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 4,80 (s, 1 H), 4,44 (d, J=5,2 Гц, 2 H), 3,82 (s, 1 H), 3,24 (s, 1 H), 2,70 (s, 5 H), 2,21 (d, J=13,8 Гц, 1 H), 1,62-1,78 (m, 3 H), 1,47 (t, J=10,1 Гц, 2 H).	Q
678	 1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-N-((1S)-2-гидрокси-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,48 (d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,38-7,96 (m, 8 H), 4,63-4,97 (m, 1 H), 4,35-4,60 (m, 1 H), 3,52-3,75 (m, 4 H), 3,27-3,51 (m, 2 H), 2,59-2,70 (m, 6 H), 2,15-2,31 (m, 1 H), 1,64-1,90 (m, 3 H)	A

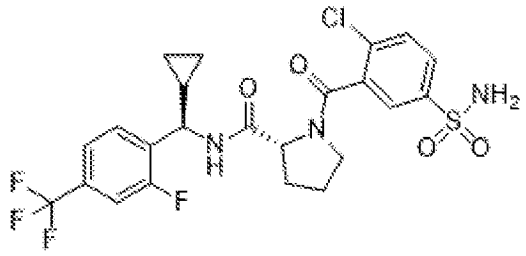
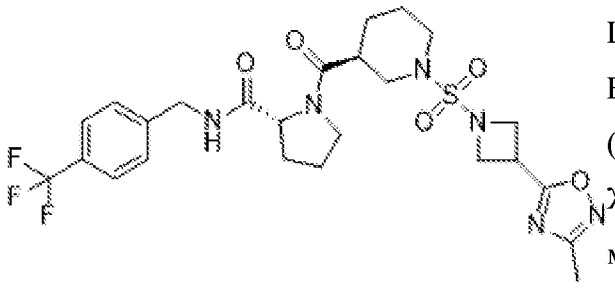
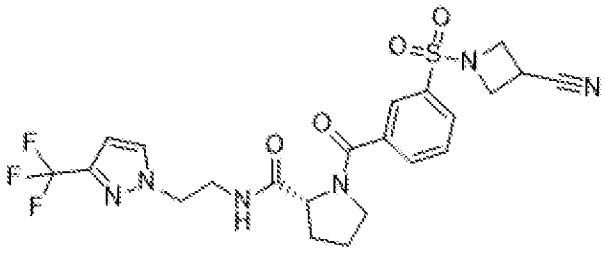
679	 1-(((3S)-1-((3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 570,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,00-8,78 (m, 3 H), 7,56-7,78 (m, 2 H), 7,35-7,56 (m, 2 H), 5,41 (br d, J=6,75 Гц, 1 H), 3,96-4,66 (m, 8 H), 3,51-3,79 (m, 4 H), 2,61-3,02 (m, 3 H), 1,30-2,42 (m, 9 H)	M
680	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-(трифторметил)-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 516,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,98-9,39 (m, 2 H), 8,33-8,73 (m, 1 H), 7,49-7,88 (m, 3 H), 5,17-5,25 (m, 1 H), 4,65-4,76 (m, 1 H), 3,44-3,52 (m, 1 H), 2,77-3,03 (m, 1 H), 2,00-2,10 (m, 1 H), 1,78-1,99 (m, 1 H), 1,37-1,48 (m, 1 H), 1,28-1,35 (m, 1 H), 0,93-1,18 (m, 1 H), -0,06-0,87 (m, 4 H).	Q
681	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,24-8,72 (m, 1 H), 6,54-6,85 (m, 3 H), 3,91-4,56 (m, 7 H), 3,71-3,85 (m, 4 H), 3,43-3,70 (m, 4 H), 2,61-2,95 (m, 3 H), 1,66-2,33 (m, 6 H),	A

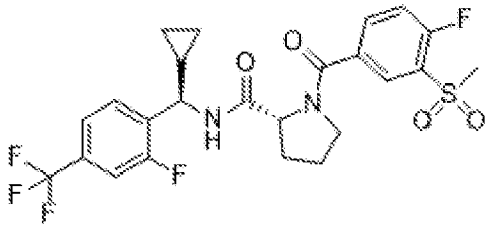
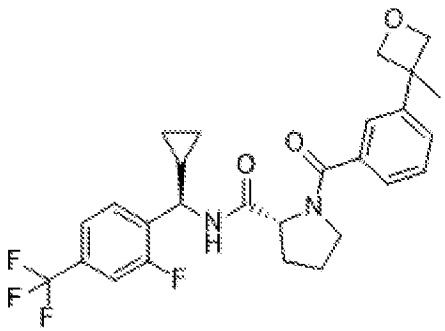
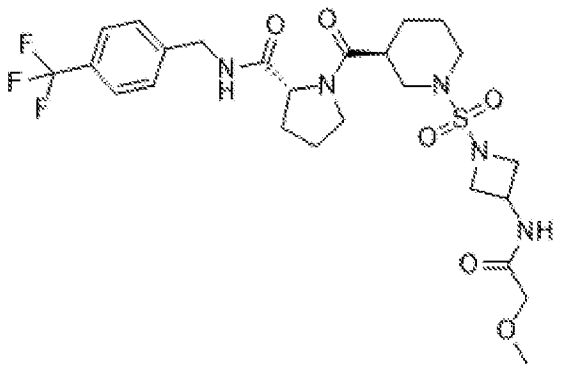
				1,28-1,62 (m, 2 H)
682	 (4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-4-(дифторметил)-1-((5-(метилсульфонил)-3-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 564,0 (M+H)+	C	Примечание: циклопропилметин затемнен неспецифическим пятном 1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,24-9,30 (m, 1 H), 9,05 (d, J=1,69 Гц, 1 H), 8,41 (t, J=1,95 Гц, 1 H), 7,45-7,52 (m, 1 H), 7,40-7,45 (m, 1 H), 7,31-7,39 (m, 2 H), 5,63-5,98 (m, 1 H), 4,88 (dd, J=8,37, 3,70 Гц, 1 H), 4,41-4,65 (m, 1 H), 3,78 (dd, J=10,77, 7,91 Гц, 1 H), 3,51-3,63 (m, 1 H), 3,17-3,21 (m, 3 H), 2,94-3,08 (m, 1 H), 2,50-2,59 (m, 1 H), 2,08-2,19 (m, 1 H), 1,28-1,34 (m, 1 H), 0,62-0,70 (m, 1 H), 0,54-0,62

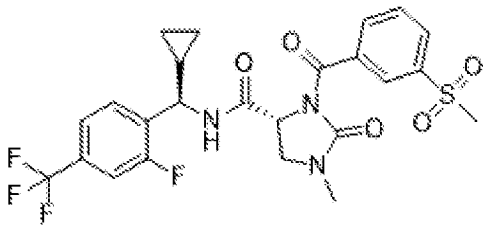
			(m, 1 H), 0,46 (dq, J=9,55, 4,73 Гц, 1 H), 0,36-0,43 (m, 1 H)	
683	 (4S)-4-фтор-1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 551,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,54-7,66 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 5,18-5,48 (m, 1H), 4,72 (t, J=7,83 Гц, 1H), 4,37-4,60 (m, 2H), 4,01 (dd, J=12,49, 19,44 Гц, 1H), 3,84-3,91 (m, 2H), 3,59-3,84 (m, 5H), 2,95 (dd, J=10,63, 12,80 Гц, 1H), 2,60-2,85 (m, 4H), 2,30-2,50 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 6H)	J
684	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-фторбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 478,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,23-7,34 (m, 4 H), 7,09-7,15 (m, 1 H), 7,03-7,09 (m, 1 H), 4,61 (br d, J=7,53 Гц, 1 H), 4,42-4,55 (m, 2 H), 4,10-4,17	A

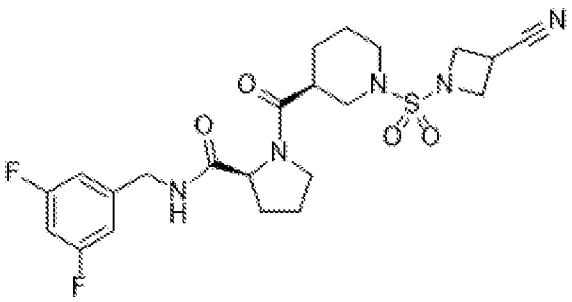
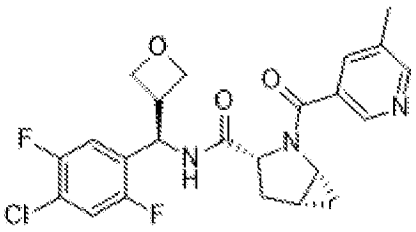
			(m, 4 H), 3,78 (br d, J=12,33 Гц, 2 H), 3,53-3,66 (m, 2 H), 3,41-3,51 (m, 1 H), 3,00 (br t, J=11,74 Гц, 1 H), 2,69-2,83 (m, 2 H), 2,44 (br s, 1 H), 2,15-2,25 (m, 1 H), 1,51-2,12 (m, 5 H)	
685	 **Диастереомер № 3** (1R,3R,5R)-N-((2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(5-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 568,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,30-8,43 (m, 1H), 8,12 (br d, J=7,92 Гц, 1H), 8,07 (d, J=7,79 Гц, 1H), 7,87 (br d, J=8,95 Гц, 1H), 7,75 (t, J=7,85 Гц, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,38 (d, J=10,38 Гц, 1H), 5,29-5,42 (m, 2H), 5,13 (dd, J=2,21, 10,64 Гц, 1H), 3,38 (t, J=9,15 Гц, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,69 (br d, J=12,72 Гц, 1H), 2,28-2,39 (m, 2H), 2,09 (dd, J=6,68, 17,19 Гц, 1H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,04-1,11 (m,	C

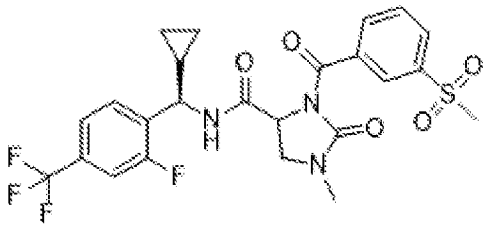
			1H), 0,93-1,00 (m, 1H)	
686	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(циклопропилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 552,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,95 (d, J=4,93 Гц, 1 H), 8,26-8,37 (m, 1 H), 7,78-7,91 (m, 1 H), 7,64-7,68 (m, 1 H), 7,56-7,68 (m, 1 H), 7,37-7,49 (m, 1 H), 7,18-7,28 (m, 2 H), 5,10-5,15 (m, 1 H), 4,33-4,47 (m, 1 H), 3,20-3,28 (m, 1 H), 2,87-2,92 (m, 1 H), 2,62-2,70 (m, 1 H), 2,33-2,47 (m, 1 H), 1,77-1,90 (m, 1 H), 1,39-1,50 (m, 2 H), 1,10-1,26 (m, 4 H), 0,91-1,00 (m, 1 H), 0,58-0,74 (m, 2 H), 0,35-0,51 (m, 2 H)	H

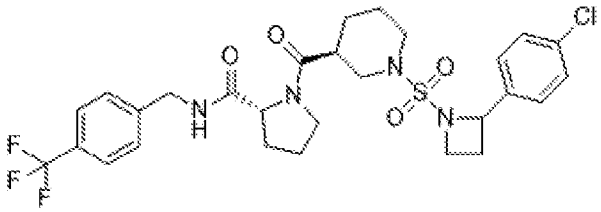
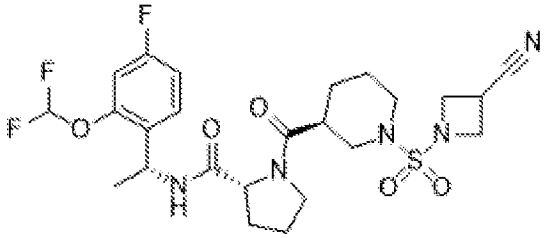
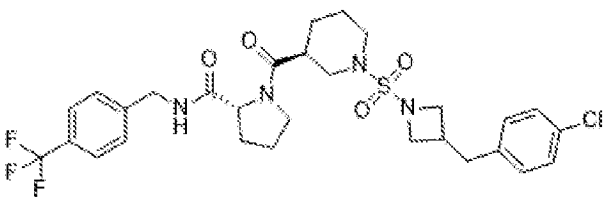
687	 1-(2-хлор-5-сульфамоилбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 548,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,40-8,88 (m, 1 H), 7,42-7,91 (m, 8 H), 4,09-4,64 (m, 2 H), 3,48-3,66 (m, 1 H), 3,09-3,24 (m, 1 H), 2,11-2,28 (m, 1 H), 1,62-1,89 (m, 3 H), 0,85-1,28 (m, 1 H), 0,00-0,65 (m, 4 H)	C
688	 1-(((3S)-1-((3-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 585,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,77 (m, 1 H), 7,59-7,75 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,01 Гц, 2 H), 4,27-4,57 (m, 3 H), 4,14-4,27 (m, 3 H), 4,03 (br d, J=3,63 Гц, 2 H), 3,50-3,79 (m, 4 H), 2,60-2,91 (m, 3 H), 2,31-2,44 (m, 3 H), 1,69-2,17 (m, 6 H), 1,36-1,63 (m, 2 H)	M
689	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)этил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,63-8,15 (m, 6 H), 6,56-6,60 (m, 1 H), 3,49-4,53 (m, 12 H), 1,83-2,34 (m, 4 H).	A

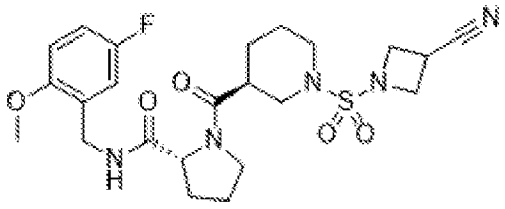
690	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(4-фтор-3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 531,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,47-8,80 (m, 1 H), 7,49-8,03 (m, 6 H), 4,30-4,32 (m, 1 H), 4,25-4,62 (m, 1 H), 3,44-3,61 (m, 2 H), 3,33-3,41 (m, 3 H), 2,14-2,30 (m, 1 H), 1,65-1,88 (m, 3 H), 0,93-1,26 (m, 1 H), -0,08-0,64 (m, 4 H)	C
691	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-метил-3-оксетанил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 505,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,18-8,95 (m, 7 H), 4,90-4,95 (m, 2 H), 4,06-4,63 (m, 4 H), 3,39-3,68 (m, 2 H), 2,17-2,32 (m, 1 H), 1,73-1,94 (m, 3 H), 1,66 (s, 3 H), 0,93-1,29 (m, 1 H), -0,06-0,67 (m, 4 H).	Q
692	 1-(((3S)-1-((3-((метоксиацетил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 590,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,86 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 7,36-7,77 (m, 2 H), 6,97-7,30 (m, 1 H), 4,25-4,61 (m, 4 H), 3,88-4,09 (m, 10 H), 3,83-3,88 (m, 2 H), 3,41-3,69 (m, 4 H), 3,17 (s, 1 H), 2,58-2,91 (m, 3 H),	M

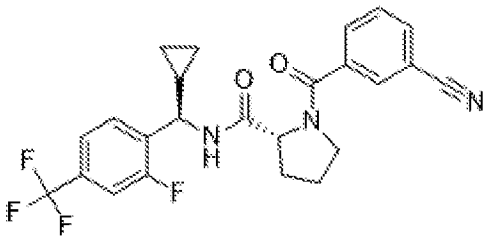
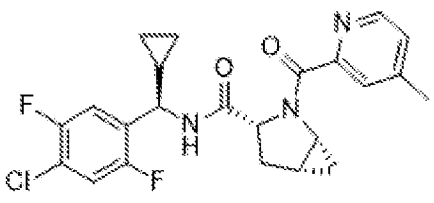
			1,58-2,41 (m, 7 H), 1,31-1,57 (m, 2 H)	
693	 (4R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-метил-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-оксо-4-имидазолидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 8,10 (d, J=7,91 Гц, 1 H), 7,89 (d, J=7,78 Гц, 1 H), 7,65 (t, J=7,79 Гц, 1 H), 7,39-7,51 (m, 2 H), 7,36 (d, J=10,38 Гц, 1 H), 7,29 (br s, 1 H), 4,97 (dd, J=9,34, 4,02 Гц, 1 H), 4,53 (t, J=8,17 Гц, 1 H), 3,83 (dd, J=9,47, 4,02 Гц, 1 H), 3,62 (t, J=9,41 Гц, 1 H), 3,10 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 1,21-1,35 (m, 1 H), 0,61-0,73 (m, 1 H), 0,52-0,60 (m, 1 H), 0,46 (dq, J=9,70, 4,90 Гц, 1 H), 0,36-0,42 (m, 1 H)	C

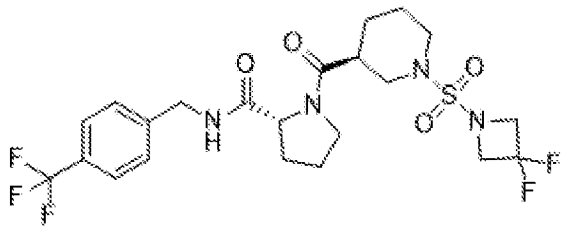
694	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3,5-дифторбензил)-L-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 496,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,37-8,81 (m, 1 H), 7,02-7,16 (m, 1 H), 6,96 (br d, J=7,40 Гц, 2 H), 4,19-4,48 (m, 3 H), 3,99-4,10 (m, 2 H), 3,89-3,97 (m, 2 H), 3,75-3,84 (m, 1 H), 3,35-3,72 (m, 4 H), 2,71-2,86 (m, 2 H), 2,60-2,69 (m, 1 H), 2,07-2,33 (m, 1 H), 1,69-1,98 (m, 5 H), 1,32-1,59 (m, 2 H)	M
695	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((5-метил-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 462,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,75 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,03 (td, J=0,9, 2,0 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J=6,1, 9,5 Гц, 1 H), 7,27 (dd, J=6,3, 9,4 Гц, 1 H), 5,57 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,98 (dd, J=4,2, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,7 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=6,4, 7,9 Гц, 1 H), 4,60 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,37 (t, 1 H), 4,12 (q, J=7,1 Гц, 1 H), 3,45-3,56 (m, 1 H), 2,67 (dddd,	Q

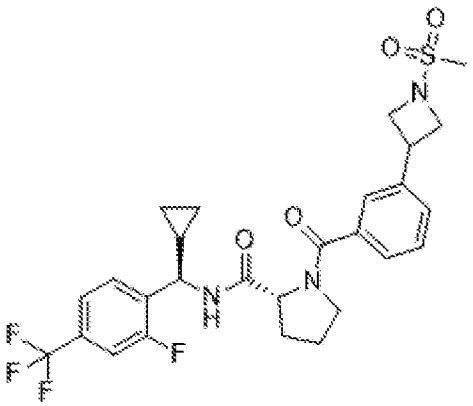
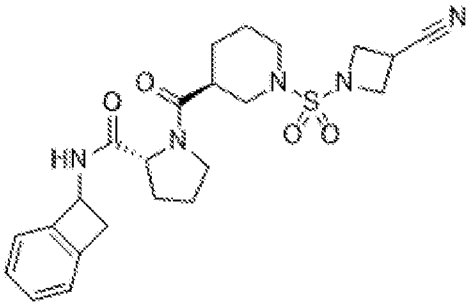
				J=1,1, 6,4, 11,6, 13,3 Гц, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,03 (s, 1 H), 1,90 (dd, J=4,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,75-1,85 (m, 1 H), 1,21-1,29 (m, 2 H), 0,89 (dtd, J=1,1, 5,7, 9,2 Гц, 1 H).	
696	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-метил-3-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	Примечание: Амид 1H затемнен растворителем 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 8,07-8,14 (m, 1 H), 7,76-7,93 (m, 1 H), 7,61-7,70 (m, 1 H), 7,40-7,52 (m, 2 H), 7,31-7,40 (m, 2 H), 4,93-5,13 (m, 1 H), 4,44-4,58 (m, 1 H), 3,81-4,02 (m, 1 H), 3,57-3,68 (m, 1 H), 3,06-3,15 (m, 3 H), 2,83-2,90 (m, 3 H), 1,22-1,35 (m, 1 H), 0,53-0,72 (m, 2 H), 0,33-0,51 (m, 2 H)	C

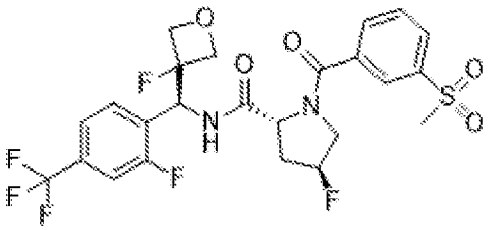
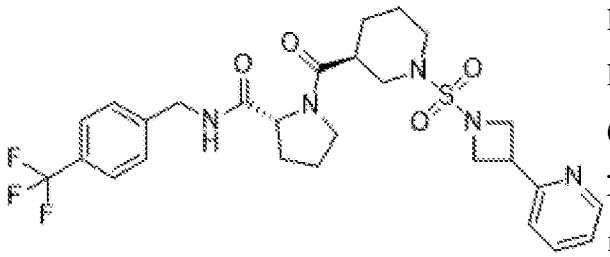
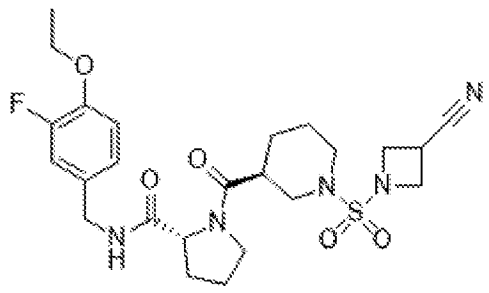
697	 (2R)-1-((3S)-1-((2-(4-хлорфенил)азетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 613,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,27-8,76 (m, 1H), 7,58-7,75 (m, 2H), 7,27-7,57 (m, 6H), 5,00-5,20 (m, 1H), 4,19-4,48 (m, 3H), 3,77-3,93 (m, 1H), 3,34-3,75 (m, 6H), 2,53-2,73 (m, 2H), 2,02-2,34 (m, 3H), 1,53-2,02 (m, 5H), 1,13-1,44 (m, 2H)	J
698	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 558,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,21-8,64 (m, 1 H), 7,01-7,51 (m, 4 H), 5,01-5,19 (m, 1 H), 4,25-4,49 (m, 1 H), 4,01-4,14 (m, 2 H), 3,88-4,00 (m, 2 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 3,47-3,66 (m, 4 H), 2,59-2,91 (m, 3 H), 1,99-2,36 (m, 1 H), 1,61-1,97 (m, 5 H), 1,23-1,58 (m, 5 H)	A
699	 1-(((3S)-1-((3-(4-хлорбензил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 627,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,56 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,47 (br s, 1 H), 7,35 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,25-7,28 (m, 2 H), 7,07 (d, J=8,56 Гц, 2 H), 4,60	M

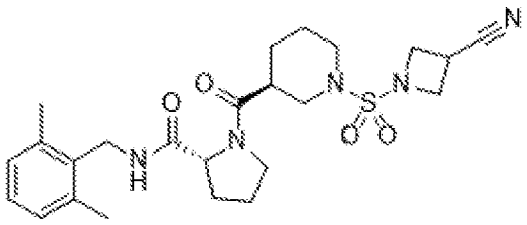
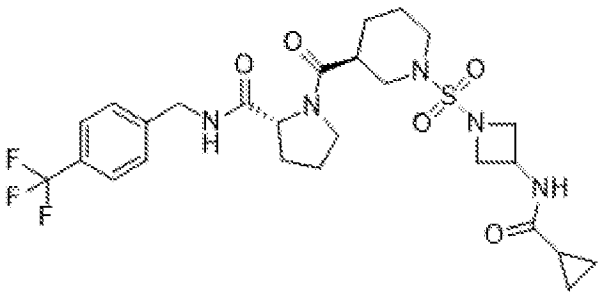
700	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(5-фтор-2-метоксибензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	(dd, J=7,91, 1,69 Гц, 1 H), 4,38-4,55 (m, 2 H), 3,88 (t, J=7,66 Гц, 2 H), 3,73-3,82 (m, 2 H), 3,54-3,66 (m, 4 H), 2,78-2,93 (m, 4 H), 2,62-2,78 (m, 2 H), 2,42-2,56 (m, 1 H), 2,10-2,32 (m, 1 H), 2,00-2,09 (m, 1 H), 1,81-1,98 (m, 3 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,58-1,69 (m, 3 H), 1,44-1,58 (m, 2 H) 1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,12-8,56 (m, 1 H), 6,82-7,17 (m, 3 H), 4,29-4,59 (m, 1 H), 4,12-4,29 (m, 2 H), 3,87-4,11 (m, 4 H), 3,74-3,84 (m, 4 H), 3,49-3,71 (m, 4 H), 2,62-2,89 (m, 3 H), 2,03-2,26 (m, 1 H), 1,63-1,99 (m, 5 H), 1,32-1,57 (m, 2 H)	A

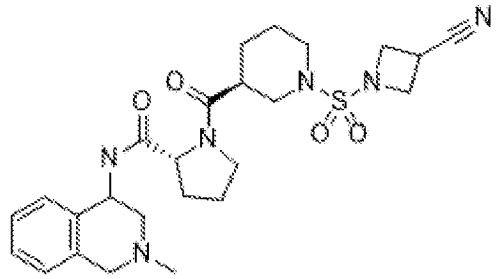
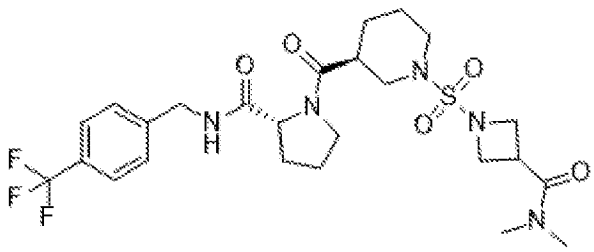
701	 1-(3-цианобензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 460,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,82-7,88 (m, 1 H), 7,74-7,81 (m, 2 H), 7,56-7,64 (m, 1 H), 7,49 (br dd, J=16,53, 7,83 Гц, 2 H), 7,39-7,44 (m, 1 H), 7,34 (br d, J=10,37 Гц, 1 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 4,60 (t, J=7,88 Гц, 1 H), 3,52-3,63 (m, 1 H), 3,38-3,49 (m, 1 H), 2,34-2,47 (m, 1 H), 2,00-2,18 (m, 2 H), 1,83-1,97 (m, 1 H), 1,20-1,34 (m, 1 H), 0,50-0,69 (m, 2 H), 0,31-0,50 (m, 2 H)	C
702	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-метил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 446,1 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,66 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,59 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,50 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,43 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,78-7,63 (m, 2H), 7,60 (dd, J=9,8, 6,3 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=9,9, 6,4 Гц, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,57 (dd, J=11,5, 2,7 Гц, 1H), 4,97 (dd,	Q

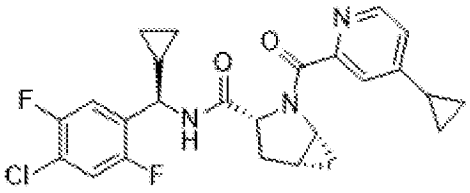
			J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 4,62 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,25 (t, J=8,4 Гц, 2H), 4,05 (td, J=6,3, 2,5 Гц, 1H), 3,90 (td, J=6,1, 2,7 Гц, 1H), 3,79-3,65 (m, 2H), 2,48 (d, J=13,3 Гц, 5H), 2,01-1,76 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,38-1,20 (m, 3H), 1,16-1,04 (m, 2H), 0,89-0,77 (m, 2H), 0,73-0,60 (m, 2H), 0,60-0,51 (m, 1H), 0,50-0,39 (m, 3H), 0,16-0,05 (m, 1H)	
703	 1-(((3S)-1-((3,3-дифтор-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 539,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 1 H), 7,35 (d, J=8,04 Гц, 3 H), 4,37-4,64 (m, 3 H), 3,80 (br d, J=12,46 Гц, 2 H), 3,53-3,65 (m, 2 H), 2,96 (dd, J=12,33, 11,29 Гц, 1 H), 2,67-2,81 (m, 2 H), 2,45 (ddd, J=12,26, 6,16, 3,11 Гц, 1 H), 2,13-2,26 (m, 1 H), 2,00-2,11 (m, 1 H), 1,77-1,95	M

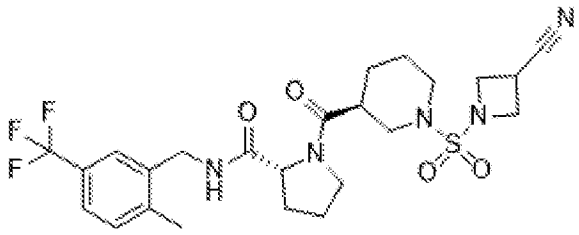
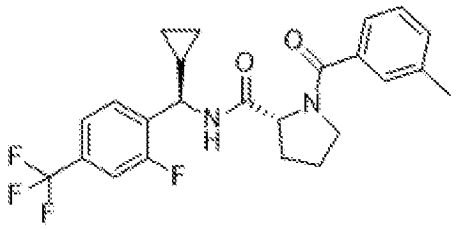
			(m, 3 H), 1,66 (qt, J=13,04, 3,80 Гц, 1 H), 1,50 (qd, J=12,72, 3,89 Гц, 1 H), 1,19-1,38 (m, 2 H)	
704	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(1-(метилсульфонил)-3-азетидинил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 568,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,09-7,50 (m, 7 H), 4,24-4,45 (m, 2 H), 4,11 (dd, J=7,0, 9,4 Гц, 2 H), 3,68-3,87 (m, 3 H), 3,27-3,54 (m, 2 H), 2,79-2,83 (m, 3 H), 2,06-2,17 (m, 1 H), 1,60-1,78 (m, 3 H), 0,79-1,16 (m, 1 H), -0,22-0,56 (m, 4 H).	Q
705	 (2R)-N-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 472,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,38-8,94 (m, 1 H), 7,05-7,36 (m, 4 H), 5,13-5,44 (m, 1 H), 4,20-4,45 (m, 1 H), 3,72-4,16 (m, 5 H), 3,49-3,71 (m, 4 H), 2,90-3,07 (m, 1 H), 2,59-2,89 (m, 3 H), 2,16-2,38 (m, 1 H), 1,66-2,12 (m, 6 H), 1,33-1,57 (m, 2 H)	A

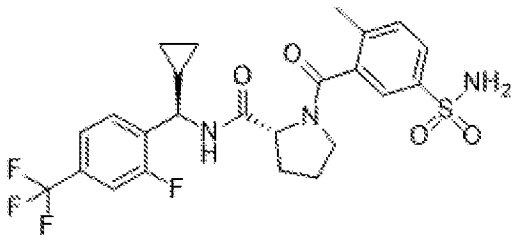
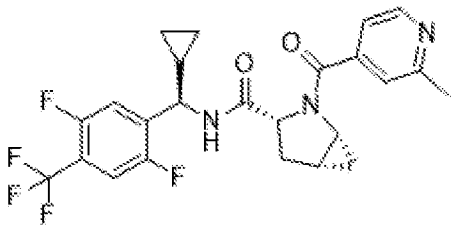
706	 (4S)-4-фтор-N-((S)-(3-фтор-3-оксетанил)(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 565,1 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 9,33 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,96-7,87 (m, 1H), 7,84-7,65 (m, 4H), 5,94 (dd, J=26,1, 9,0 Гц, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,86-4,51 (m, 4H), 4,07-3,86 (m, 2H), 3,62 (dd, J=19,6, 12,5 Гц, 1H), 3,45 (qd, J=7,0, 5,1 Гц, 2H), 1,11-1,00 (m, 3H)	C
707	 1-(((3S)-1-((3-(2-пиридинил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 580,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,78 (m, 2 H), 7,60-7,85 (m, 3 H), 7,24-7,51 (m, 4 H), 4,24-4,55 (m, 4 H), 3,93-4,19 (m, 6 H), 3,42-3,77 (m, 5 H), 2,60-2,99 (m, 3 H), 1,67-2,41 (m, 7 H), 1,34-1,62 (m, 2 H)	M
708	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-этокси-3-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 522,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,15-8,63 (m, 1 H), 6,83-7,25 (m, 3 H), 4,16-4,51 (m, 3 H), 3,99-4,11 (m, 4 H), 3,86-3,98 (m, 2 H), 3,71-3,83 (m, 1 H), 3,40-3,65 (m, 4 H),	A

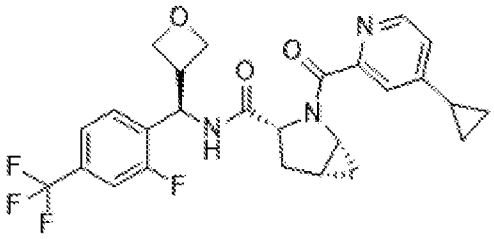
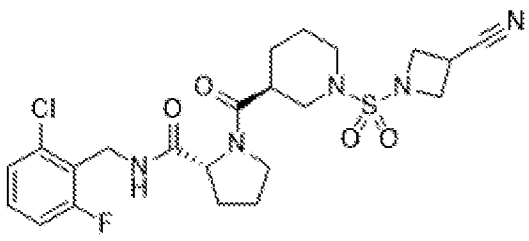
	фторбензил)-D-пролинамид		2,63-2,90 (m, 3 H), 2,01-2,34 (m, 1 H), 1,64-1,98 (m, 5 H), 1,38-1,57 (m, 2 H), 1,32 (br t, J=6,94 Гц, 3 H)	
709	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,6-диметилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 487,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,78-8,19 (m, 1 H), 6,98-7,11 (m, 3 H), 4,17-4,45 (m, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 3,73-3,85 (m, 1 H), 3,33-3,63 (m, 4 H), 2,62-2,85 (m, 2 H), 2,12-2,33 (m, 7 H), 1,67-2,05 (m, 6 H), 1,30-1,57 (m, 2 H)	A
710	 1-(((3S)-1-((3-((циклопропилкарбонил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 586,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,62-8,85 (m, 1 H), 8,26-8,47 (m, 1 H), 7,35-7,76 (m, 4 H), 4,21-4,58 (m, 4 H), 3,88-4,01 (m, 2 H), 3,51-3,80 (m, 6 H), 2,61-2,98 (m, 3 H), 1,24-2,28 (m, 9 H), 0,67 (br d, J=5,97 Гц, 4 H)	M

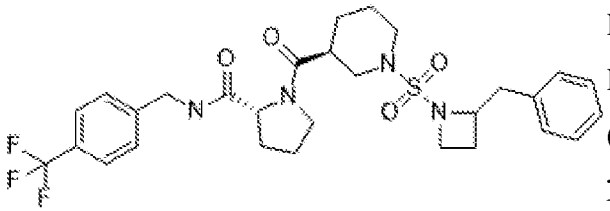
711	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,91-8,57 (m, 1 H), 6,95-7,27 (m, 4 H), 4,97-5,13 (m, 1 H), 4,23-4,51 (m, 1 H), 4,06 (br t, J=8,24 Гц, 2 H), 3,87-4,00 (m, 2 H), 3,73-3,85 (m, 1 H), 3,41-3,66 (m, 5 H), 2,58-2,91 (m, 5 H), 2,25-2,41 (m, 4 H), 1,66-2,23 (m, 6 H), 1,31-1,57 (m, 2 H)	A
712	 1-(((3S)-1-((3-(диметилкарбамоил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 574,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,55-7,65 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,32-7,44 (m, 2H), 4,61 (dd, J=1,97, 7,98 Гц, 1H), 4,47-4,55 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,03 (dt, J=3,84, 8,24 Гц, 2H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,60 (dd, J=5,23, 8,76 Гц, 2H), 3,47-3,56 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 4H), 2,86-2,90 (m, 3H), 2,67-2,84 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,11-2,25 (m, 1H),	J

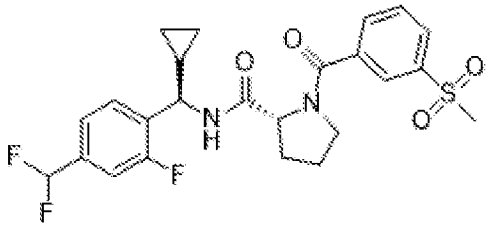
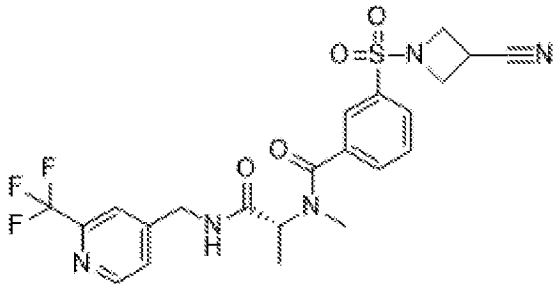
			1,98-2,11 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 1H)	
713	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((4-циклопропил-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 472,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,53 (d, J=5,0, 0,8 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=9,4, 6,1 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=9,8, 6,3 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (dd, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 4,89 (dd, J=11,3, 3,4 Гц, 1H), 4,51 (t, J=7,9 Гц, 1H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,22 (td, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,72 (dd, J=13,5, 3,6 Гц, 1H), 1,22-1,14 (m, 2H), 1,08 (td, J=5,1, 2,6 Гц, 1H), 1,05-0,89 (m, 4H), 0,61-0,50 (m, 1H), 0,50-0,41 (m, 1H), 0,40-0,30 (m, 2H)	Q

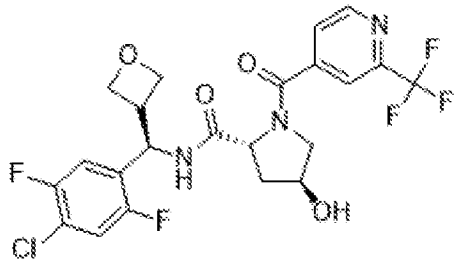
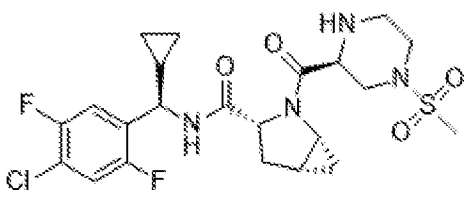
714	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-метил-5-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,27-8,70 (m, 1 H), 7,15-7,65 (m, 3 H), 4,47-4,57 (m, 1 H), 4,31-4,38 (m, 2 H), 3,97-4,10 (m, 2 H), 3,85-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,83 (m, 1 H), 3,30-3,71 (m, 4 H), 2,72-2,91 (m, 2 H), 2,62-2,72 (m, 1 H), 2,32-2,41 (m, 3 H), 1,64-2,27 (m, 6 H), 1,37-1,55 (m, 2 H)	A
715	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-метилбензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 449,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,65 (br d, J=7,40 Гц, 1 H), 7,90-8,22 (m, 1 H), 7,52-7,67 (m, 3 H), 7,22-7,33 (m, 3 H), 4,50-4,66 (m, 1 H), 4,27-4,35 (m, 1 H), 3,37-3,60 (m, 2 H), 2,29-2,40 (m, 3 H), 2,05-2,21 (m, 1 H), 1,64-1,89 (m, 3 H), 1,01-1,26 (m, 1 H), 0,09-0,65 (m, 4 H)	C

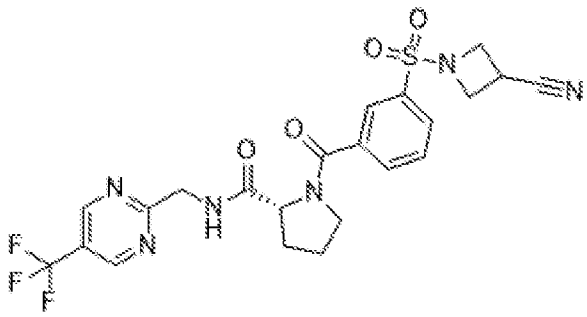
716	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-метил-5-сульфамоилбензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,76 (br d, J=7,27 Гц, 1 H), 7,16-7,79 (m, 8 H), 4,09-4,66 (m, 2 H), 3,47-3,69 (m, 1 H), 3,03-3,16 (m, 1 H), 2,23-2,37 (m, 3 H), 2,13-2,23 (m, 1 H), 1,64-1,94 (m, 3 H), 0,76-1,26 (m, 1 H), -0,13-0,64 (m, 4 H)	C
717	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 480,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,52-8,94 (m, 2 H), 7,37-7,61 (m, 3 H), 5,02 (dd, J=3,9, 11,4 Гц, 1 H), 4,45-4,57 (m, 1 H), 3,69-3,90 (m, 1 H), 3,28 (td, J=2,6, 6,3 Гц, 1 H), 2,70 (td, J=6,0, 12,4 Гц, 1 H), 2,61 (s, 2 H), 1,71-1,99 (m, 3 H), 1,28 (qd, J=4,0, 8,2 Гц, 1 H), 1,16 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,77-0,88 (m, 1 H), 0,70 (tt, J=4,5, 8,3 Гц, 1 H), 0,53-0,63 (m, 1 H), 0,40-0,53 (m, 2 H).	Q

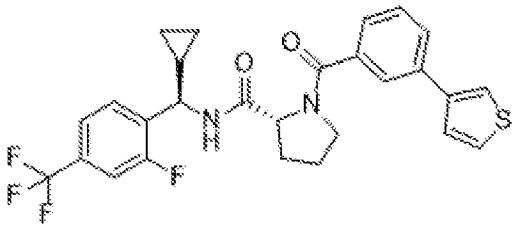
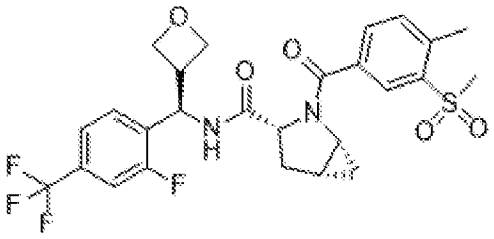
718	 (1R,3R,5R)-2-((4-циклопропил-2-пиридинил)карбонил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 504,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,74 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,52 (d, J=4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,31 (dd, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 5,48 (t, 1H), 4,86 (dd, J=11,3, 3,6 Гц, 1H), 4,65 (t, J=7,8, 6,4 Гц, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,41 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,23 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,22 (td, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,16-1,06 (m, 1H), 1,03-0,87 (m, 4H), 0,81-0,65 (m, 2H)	Q
719	 N-(2-хлор-6-фторбензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд: 512,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,43* (t, J=4,87 Гц, 1 H), 8,07 (t, J=5,00 Гц, 1 H), 7,31-7,41 (m, 2 H), 7,23 (t, J=8,89 Гц, 1 H), 4,43-4,51 (m, 1 H), 4,36-4,43* (m, 2 H), 4,23-4,30 (m, 2 H), 3,99-4,10 (m, 2 H),	A

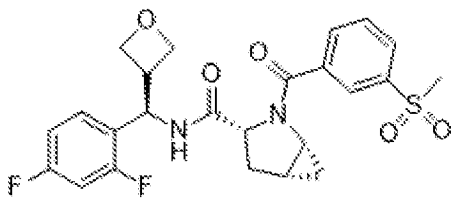
					3,90-3,99 (m, 2 H), 3,72-3,86 (m, 1 H), 3,27-3,63 (m, 4 H), 2,70-2,84 (m, 2 H), 2,55-2,66 (m, 1 H), 2,23-2,35* (m, 1 H), 2,11-2,21* (m, 1 H), 1,96-2,04 (m, 1 H), 1,65-1,91 (m, 5 H), 1,33-1,54 (m, 2 H) Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.
720	 (2R)-1-((3S)-1-((2-бензилазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 593,4 (M+H)+	J		1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,28-8,76 (m, 1H), 7,60-7,74 (m, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,11-7,34 (m, 5H), 4,24-4,51 (m, 4H), 3,43-3,80 (m, 6H), 2,94-3,07 (m, 1H), 2,61-2,94 (m, 4H), 1,67-2,29 (m, 8H), 1,34-1,57 (m, 2H)

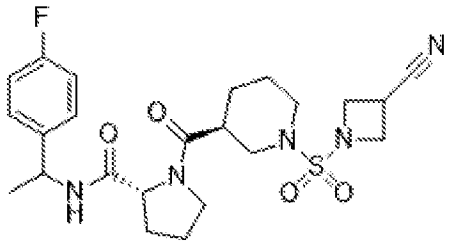
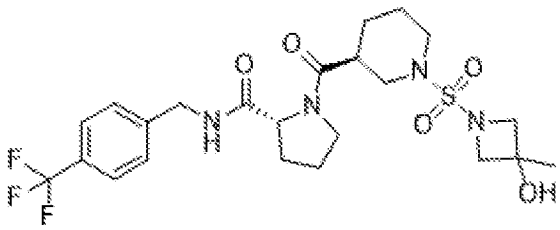
721	 N-((R)-циклопропил(4-(дифторметил)-2-фторфенил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 495,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,46-8,72 (m, 1 H), 7,30-8,07 (m, 7 H), 6,78-7,22 (m, 1 H), 4,10-4,66 (m, 2 H), 3,38-3,64 (m, 2 H), 3,25-3,26 (m, 1 H), 2,10-2,27 (m, 1 H), 1,64-1,90 (m, 3 H), 0,83-1,27 (m, 1 H), 0,26-0,63 (m, 3 H), -0,11-0,15 (m, 1 H)	C
722	 3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1R)-1-метил-2-оксо-2-(((2-(трифторметил)-4-пиридинил)метил)амино)этил)бензамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,65 (d, J=1,35 Гц, 1 H), 7,91-7,99 (m, 2 H), 7,80-7,86 (m, 1 H), 7,66-7,75 (m, 3 H), 7,12-7,25 (m, 1 H), 5,14-5,24 (m, 1 H), 4,50-4,64 (m, 2 H), 4,18 (td, J=8,50, 1,76 Гц, 2 H), 4,00-4,07 (m, 2 H), 3,34-3,43 (m, 1 H), 2,89-3,05 (m, 3 H), 1,53 (d, J=7,05 Гц, 3 H)	C

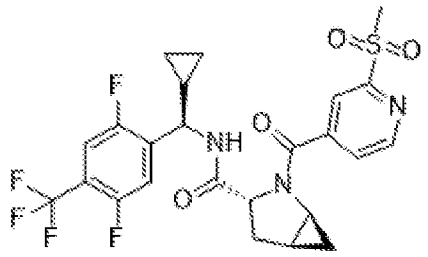
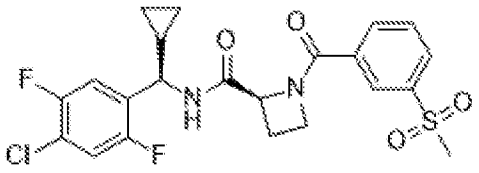
723	 (4S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-4-гидрокси-1-((2-(трифторметил)-4-пиридинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 520,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,92 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 8,66 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,91 (t, J=1,1 Гц, 1 H), 7,76-7,88 (m, 1 H), 7,57-7,73 (m, 2 H), 7,46 (dd, J=6,3, 9,8 Гц, 1 H), 7,29 (dd, J=6,3, 9,7 Гц, 1 H), 5,47 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 5,22 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 5,10 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 4,92-5,04 (m, 1 H), 4,66 (dd, J=6,4, 7,7 Гц, 1 H), 4,54 (q, J=6,8, 7,6 Гц, 2 H), 4,38 (dt, J=6,6, 24,6 Гц, 2 H), 4,19-4,33 (m, 2 H), 3,88 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,71 (dd, J=3,9, 10,8 Гц, 1 H), 3,63 (t, J=6,1 Гц, 1 H), 3,56 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 3,41 (s, 1 H), 3,23 (d, J=10,9 Гц, 1 H), 3,11 (s, 1 H), 2,04-2,29 (m, 2 H), 1,69-1,93 (m, 2 H).	Q
724		LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.)	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (br d, J=6,75 Гц, 1 H), 7,11	M

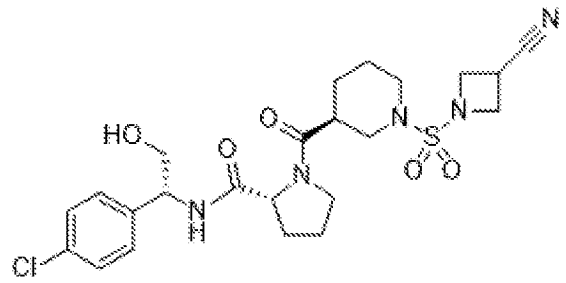
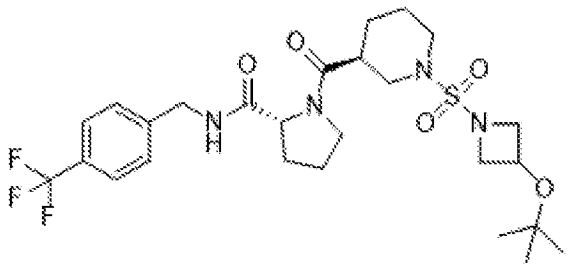
	(1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(((2S)-4-(метилсульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	масса/заряд: 517,2 (M+H)+	(ddd, J=12,13, 9,15, 6,23 Гц, 2 H), 4,81 (br d, J=9,47 Гц, 1 H), 4,45 (t, J=7,85 Гц, 1 H), 4,04 (dd, J=10,25, 2,85 Гц, 1 H), 3,90 (br d, J=11,42 Гц, 1 H), 3,71 (br d, J=11,42 Гц, 1 H), 3,47-3,56 (m, 1 H), 3,25 (br d, J=13,23 Гц, 1 H), 3,00-3,11 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,70-2,81 (m, 2 H), 2,57 (br d, J=13,23 Гц, 1 H), 2,17-2,35 (m, 2 H), 1,56-1,80 (m, 1 H), 1,09-1,20 (m, 1 H), 0,92-0,98 (m, 1 H), 0,88-0,92 (m, 1 H), 0,56-0,65 (m, 1 H), 0,48-0,56 (m, 1 H), 0,36 (tq, J=13,35, 4,60 Гц, 2 H)
725	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((5-(трифторметил)-2-пиримидинил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 523,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 9,02-9,13 (m, 2 H), 7,96-8,17 (m, 2 H), 7,69-7,96 (m, 2 H), 4,40-4,82 (m, 3 H), 4,03-4,16 (m, 2 H), 3,88-3,97 (m, 2 H), 3,46-3,85 (m, 3 H), 2,30-2,47 (m, 1 H),	A

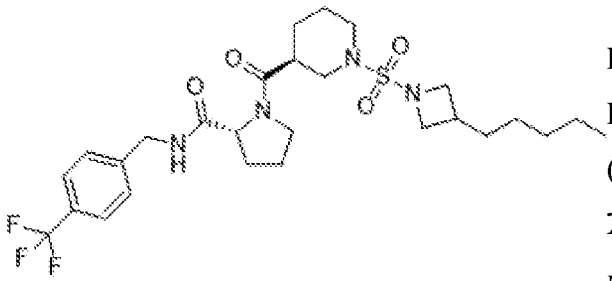
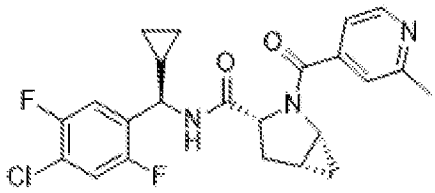
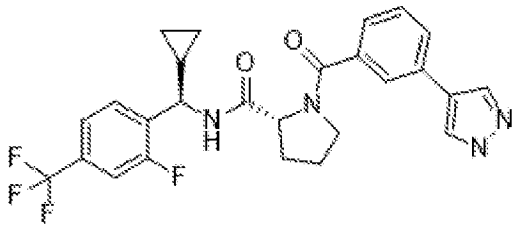
			1,88-2,25 (m, 3 H).	
726	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(3-тиофенил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,48-8,73 (m, 1 H), 7,21-8,02 (m, 10 H), 4,49-4,63 (m, 1 H), 4,19-4,39 (m, 1 H), 3,45-3,64 (m, 2 H), 2,12-2,28 (m, 1 H), 1,63-1,94 (m, 3 H), 0,83-1,28 (m, 1 H), -0,17-0,76 (m, 4 H)	C
727	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-(4-метил-3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 555,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,75 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,28 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,92 (dd, J=1,9, 7,8 Гц, 1 H), 7,70 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,60 (p, J=6,9, 7,9 Гц, 3 H), 5,48 (t, J=8,9 Гц, 1 H), 4,91 (dd, J=3,7, 11,3 Гц, 1 H), 4,65 (t, J=7,0 Гц, 1 H), 4,51 (t, J=7,1 Гц, 1 H), 4,41 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 4,22 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,38-3,47	Q

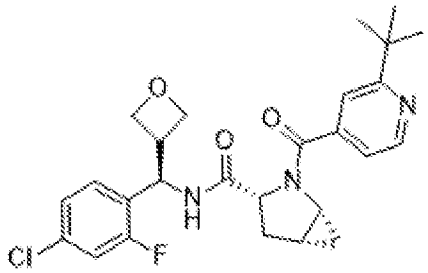
728	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,4-дифторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 491,1 (M+H)+	(m, 1 H), 3,27 (s, 4 H), 2,70 (s, 3 H), 2,56 (dd, J=6,2, 12,5 Гц, 1 H), 1,60-1,77 (m, 2 H), 1,14 (d, J=2,7 Гц, 1 H), 0,78 (dt, J=5,2, 10,2 Гц, 1 H). 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,39 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 8,09-8,20 (m, 2 H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,37 (td, J=6,3, 8,7 Гц, 1 H), 6,96-7,09 (m, 2 H), 5,59 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,99 (dd, J=4,1, 11,4 Гц, 1 H), 4,79-4,86 (m, 1 H), 4,56-4,71 (m, 2 H), 4,36 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 3,46-3,63 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,55-2,73 (m, 1 H), 1,90 (dd, J=4,3, 13,5 Гц, 1 H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 1,27 (td, J=2,7, 5,3 Гц, 1 H), 0,90 (dtd, J=1,1, 5,7, 9,0 Гц, 1 H).	A

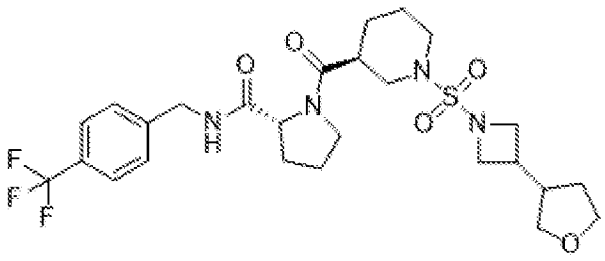
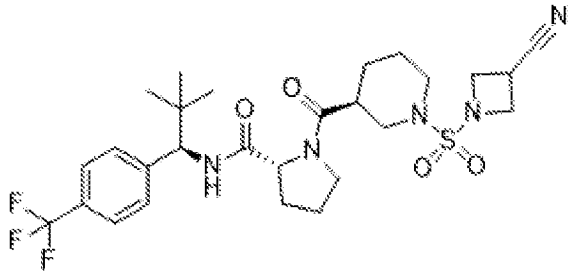
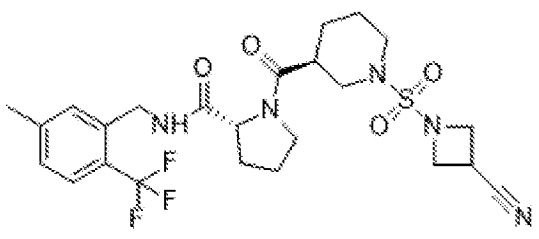
729	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-1-(4-фторфенил)этил)-D-пролинамид, 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-1-(4-фторфенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,06-8,59 (m, 1 H), 7,26-7,41 (m, 2 H), 7,06-7,19 (m, 2 H), 4,80-5,01 (m, 1 H), 4,25-4,49 (m, 1 H), 4,01-4,14 (m, 2 H), 3,88-3,99 (m, 2 H), 3,72-3,83 (m, 1 H), 3,48-3,70 (m, 4 H), 2,59-2,91 (m, 3 H), 1,62-2,30 (m, 6 H), 1,24-1,59 (m, 5 H)	A
730	 1-(((3S)-1-((3-гидрокси-3-метил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 533,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,53-7,65 (m, 2 H), 7,30-7,45 (m, 3 H), 4,59 (dd, J=7,91, 1,69 Гц, 1 H), 4,51 (dd, J=15,44, 6,36 Гц, 1 H), 4,34-4,48 (m, 1 H), 3,67-3,92 (m, 6 H), 3,53-3,65 (m, 2 H), 2,89-3,05 (m, 1 H), 2,67-2,82 (m, 3 H), 2,43 (ddd, J=9,41, 6,55, 3,24 Гц, 1 H), 2,13-2,36 (m, 2 H), 1,99-2,10 (m, 1 H), 1,74-1,96 (m, 4 H), 1,46-1,71 (m, 4 H)	M

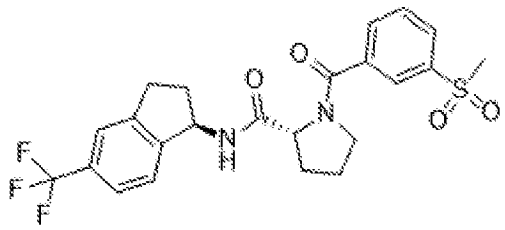
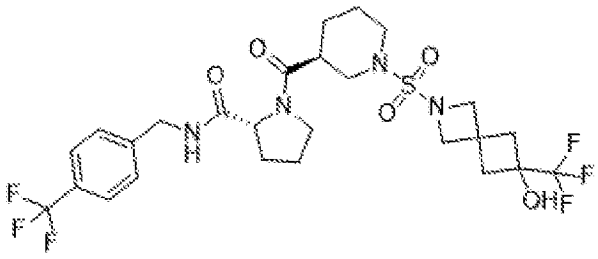
731	 (1S,3R,5S)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 544,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,83-8,95 (m, 1 H), 8,38-8,46 (m, 1 H), 7,75-7,89 (m, 1 H), 7,39 (br d, J=6,53 Гц, 1 H), 7,33 (dd, J=9,43, 5,60 Гц, 1 H), 7,20 (dd, J=10,00, 5,55 Гц, 1 H), 4,70-4,87 (m, 1 H), 4,42-4,53 (m, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,16-3,23 (m, 1 H), 2,76 (ddd, J=13,48, 7,31, 2,95 Гц, 1 H), 1,95-2,17 (m, 2 H), 1,04-1,33 (m, 2 H), 0,66-0,80 (m, 2 H), 0,57-0,65 (m, 1 H), 0,34-0,52 (m, 2 H)	C
732	 (2S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азетидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 483,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,26 (br s, 1 H), 8,05-8,19 (m, 2 H), 7,98 (br d, J=7,53 Гц, 1 H), 7,74 (br t, J=7,66 Гц, 1 H), 7,10-7,23 (m, 2 H), 5,11 (br dd, J=8,89, 6,94 Гц, 1 H), 4,33-4,62 (m, 2 H), 4,17-4,25 (m, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 2,78-2,91 (m, 1 H), 2,44-2,59	C

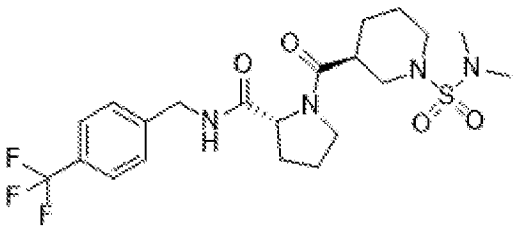
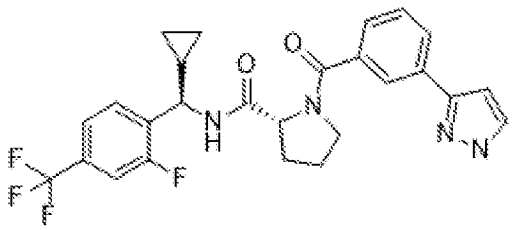
			(m, 1 H), 1,12-1,32 (m, 1 H), 0,59-0,68 (m, 1 H), 0,50-0,59 (m, 1 H), 0,33-0,50 (m, 2 H)	
733	 N-((1R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,06-8,53 (m, 1 H), 7,27-7,44 (m, 1 H), 7,20-7,55 (m, 3 H), 5,81-5,96 (m, 1 H), 4,73-4,90 (m, 1 H), 4,32-4,52 (m, 1 H), 3,98-4,10 (m, 2 H), 3,86-3,98 (m, 2 H), 3,69-3,84 (m, 1 H), 3,30-3,68 (m, 6 H), 2,67-2,91 (m, 2 H), 2,54-2,66 (m, 1 H), 2,01-2,30 (m, 1 H), 1,67-1,99 (m, 5 H), 1,21-1,53 (m, 2 H)	A
734	 1-(((3S)-1-((3-трет-бутокси-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 575,3 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,18-8,93 (m, 1 H), 7,58-7,77 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 4,42-4,57 (m, 2 H), 4,23-4,42 (m, 3 H), 3,77-3,98 (m, 2 H), 3,52-3,71 (m, 6 H), 2,61-2,83 (m, 3 H), 1,31-2,28 (m, 10 H), 1,08-1,14 (m, 9 H)	M

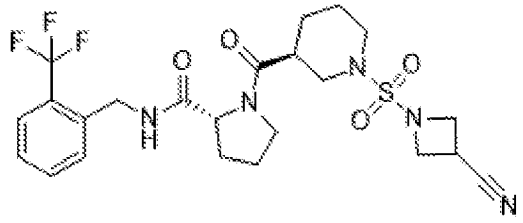
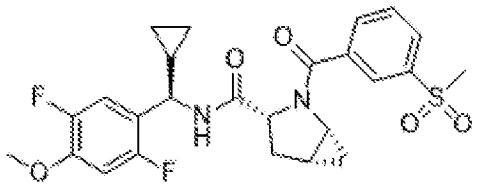
735	 1-(((3S)-1-((3-пентил-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 573,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,28-8,75 (m, 1H), 7,61-7,74 (m, 2H), 7,34-7,53 (m, 2H), 4,25-4,53 (m, 3H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,40-3,70 (m, 6H), 2,59-2,84 (m, 3H), 2,04-2,34 (m, 1H), 1,67-2,00 (m, 5H), 1,14-1,58 (m, 11H), 0,77-0,92 (m, 3H)	J
736	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-метил-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 446,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,52-8,82 (m, 1 H), 7,52-7,66 (m, 1 H), 7,35 (dd, J=6,1, 9,5 Гц, 2 H), 5,00 (dd, J=3,8, 11,4 Гц, 1 H), 4,45-4,56 (m, 1 H), 3,69-3,80 (m, 1 H), 3,13-3,30 (m, 1 H), 2,57-2,76 (m, 3 H), 1,71-1,93 (m, 2 H), 1,12-1,40 (m, 2 H), 0,37-0,89 (m, 4 H).	Q
737	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(1H-пиразол-4-ил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 501,2 (M+H)+	1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 12,83-13,24 (m, 1 H), 8,53-8,79 (m, 1 H), 8,12-8,37 (m, 1 H), 7,89-8,07 (m, 1 H), 7,11-7,75 (m, 6 H), 4,50-4,65 (m, 1 H),	C

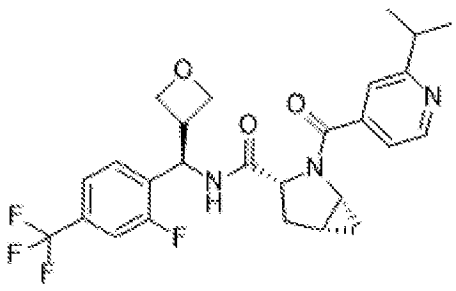
			4,19-4,40 (m, 1 H), 3,45-3,64 (m, 2 H), 3,39-3,41 (m, 1 H), 2,11-2,29 (m, 1 H), 1,63-1,92 (m, 3 H), 0,90-1,30 (m, 1 H), -0,13-0,64 (m, 4 H)	
738	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2-фторфенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(2-метил-2-пропанил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 486,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,64 (dd, J=0,9, 5,0 Гц, 1 H), 7,82 (dd, J=0,9, 1,5 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J=1,5, 5,0 Гц, 1 H), 7,33 (t, J=8,2 Гц, 1 H), 7,22-7,27 (m, 2 H), 5,58 (d, J=10,2 Гц, 1 H), 4,95 (dd, J=4,1, 11,4 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=6,5, 7,6 Гц, 1 H), 4,60-4,69 (m, 2 H), 4,37 (t, J=0,8, 12,5 Гц, 1 H), 3,48-3,58 (m, 1 H), 3,37 (s, 1 H), 3,26 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 2,60-2,69 (m, 1 H), 1,90 (dd, J=4,1, 13,5 Гц, 1 H), 1,75-1,82 (m, 1 H), 1,42 (s, 10 H), 1,25 (dt, J=2,7, 5,3 Гц, 1 H), 0,81-0,89 (m, 1 H).	A

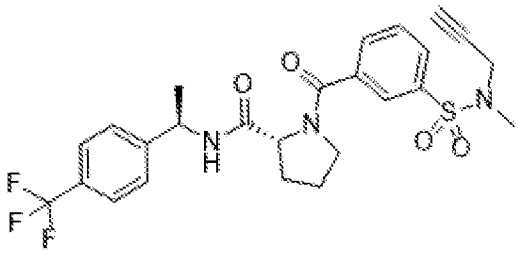
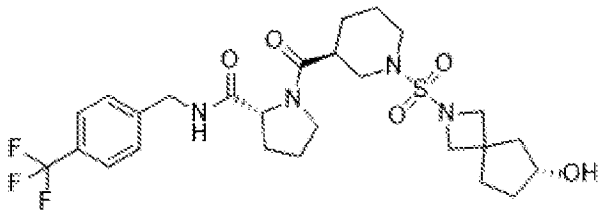
739	 (2R)-1-((3S)-1-((3-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 573,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,24-8,79 (m, 1H), 7,58-7,76 (m, 2H), 7,36-7,52 (m, 2H), 4,19-4,52 (m, 3H), 3,41-3,92 (m, 12H), 2,59-2,86 (m, 3H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,05-2,37 (m, 2H), 1,63-2,05 (m, 6H), 1,32-1,56 (m, 3H)	J
740	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2,2-диметил-1-(4-(трифторметил)фенил)пропил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 584,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,14-8,60 (m, 1 H), 7,61-7,76 (m, 2 H), 7,40-7,55 (m, 2 H), 4,68-4,78 (m, 1 H), 4,46-4,64 (m, 1 H), 4,02-4,13 (m, 2 H), 3,90-3,99 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,31-3,63 (m, 4 H), 2,79-2,92 (m, 1 H), 2,58-2,74 (m, 1 H), 2,15-2,34 (m, 1 H), 1,58-2,06 (m, 6 H), 1,32-1,54 (m, 2 H), 0,76-0,95 (m, 9 H)	A
741	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд:	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,24-8,70 (m, 1 H), 7,32-7,58 (m, 3 H), 5,07-5,09 (m, 1 H), 4,19-4,56 (m, 3 H),	A

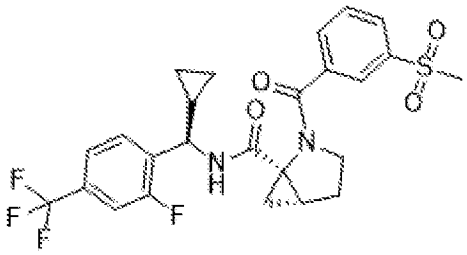
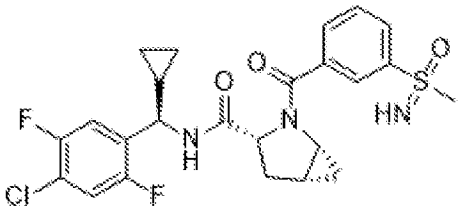
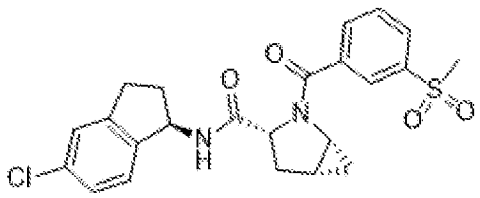
	азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(5-метил-2-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	542,0 (M+H)+	4,00-4,15 (m, 2 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 3,74-3,86 (m, 1 H), 3,29-3,71 (m, 4 H), 2,70-2,87 (m, 2 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 2,28-2,37 (m, 3 H), 1,62-2,16 (m, 6 H), 1,28-1,55 (m, 2 H)	
742	 1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((1R)-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 481,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,20-8,44 (m, 1 H), 7,21-8,09 (m, 7 H), 5,01-5,44 (m, 1 H), 4,23-4,51 (m, 1 H), 3,43-3,70 (m, 2 H), 3,22-3,28 (m, 3 H), 2,72-3,07 (m, 2 H), 2,10-2,46 (m, 2 H), 1,32-2,01 (m, 4 H)	A
743	 1-(((3S)-1-((6-гидрокси-6-(трифторметил)-2-азаспиро[3.3]гепт-2-ил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 627,4 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,16-8,81 (m, 1H), 7,62-7,75 (m, 2H), 7,37-7,53 (m, 2H), 6,42-6,58 (m, 1H), 4,22-4,51 (m, 3H), 3,73-3,88 (m, 4H), 3,42-3,69 (m, 4H), 2,69-2,86 (m, 2H), 2,56-2,69 (m, 3H), 2,29-2,42 (m, 2H), 2,03-2,27 (m, 1H), 1,65-2,03 (m, 5H), 1,32-1,53 (m, 2H)	J

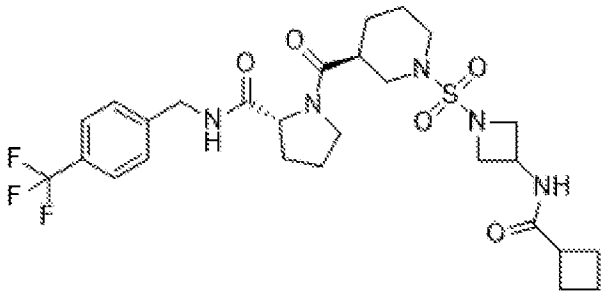
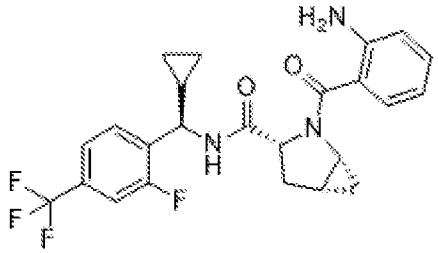
744	 1-(((3S)-1-(диметилсульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 491,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,72* (t, J=6,00 Гц, 1 H), 8,36 (t, J=6,03 Гц, 1 H), 7,64-7,71 (m, 2 H), 7,45 (d, J=7,98 Гц, 2 H), 4,28-4,49 (m, 3 H), 3,33-3,68 (m, 4 H), 2,76-2,89 (m, 2 H), 2,74 (s, 6 H), 2,72* (s, 6 H), 2,64-2,68 (m, 1 H), 2,28-2,36* (m, 1 H), 2,17-2,26* (m, 1 H), 2,06-2,14 (m, 1 H), 1,67-1,99 (m, 5 H), 1,37-1,55 (m, 2 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.	M
745	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(1H-пиразол-3-ил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 501,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,32-8,85 (m, 1 H), 7,12-8,03 (m, 9 H), 6,66-6,83 (m, 1 H), 4,54-4,63 (m, 1 H), 4,24-4,34 (m, 1 H), 3,48-3,61 (m, 2 H), 2,11-2,26 (m, 1 H),	C

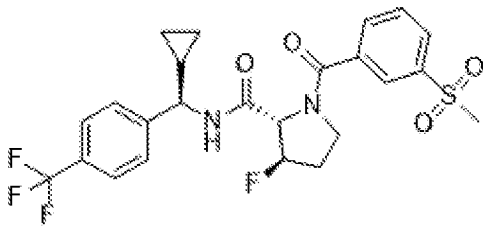
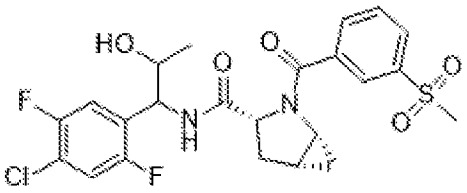
			1,70-1,92 (m, 3 H), 0,92-1,28 (m, 1 H), -0,11-0,69 (m, 4 H)	
746	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,33-8,74 (m, 1 H), 7,60-7,74 (m, 2 H), 7,40-7,55 (m, 2 H), 4,31-4,56 (m, 3 H), 3,99-4,10 (m, 2 H), 3,87-3,98 (m, 2 H), 3,73-3,83 (m, 1 H), 3,35-3,70 (m, 4 H), 2,65-2,88 (m, 2 H), 1,69-2,35 (m, 7 H), 1,35-1,57 (m, 2 H)	A
747	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-метоксифенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 505,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,20-8,53 (m, 1 H) 7,88-8,20 (m, 3 H) 7,64-7,82 (m, 1 H) 7,02-7,32 (m, 2 H) 4,59-4,96 (m, 1 H) 4,08-4,58 (m, 1 H) 3,79-3,88 (m, 3 H) 3,21-3,28 (m, 4 H) 2,52-2,59 (m, 1 H) 1,53-1,74 (m, 2 H) 0,79-1,18 (m, 2 H) 0,67-0,77 (m, 1 H) -	C

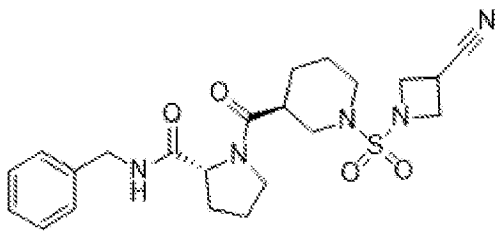
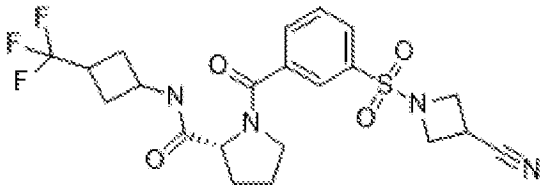
			0,26-0,54 (m, 4 H)	
748	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((2-(2-пропанил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 506,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,79 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,60 (dd, J=0,9, 5,1 Гц, 1 H), 7,66 (t, J=1,2 Гц, 1 H), 7,46-7,60 (m, 4 H), 5,63-5,70 (m, 1 H), 4,97 (dd, J=4,0, 11,4 Гц, 1 H), 4,83-4,87 (m, 1 H), 4,59-4,70 (m, 2 H), 4,40 (t, 1 H), 3,50-3,61 (m, 1 H), 3,27 (td, J=2,6, 6,2 Гц, 1 H), 3,16 (dt, J=6,9, 13,9 Гц, 1 H), 2,66 (dddd, J=1,1, 6,4, 11,6, 13,3 Гц, 1 H), 1,90 (dd, J=4,1, 13,5 Гц, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,35 (dd, J=2,1, 7,0 Гц, 7 H), 1,23 (td, J=2,6, 5,3 Гц, 1 H), 0,80-0,88 (m, 1 H).	Q

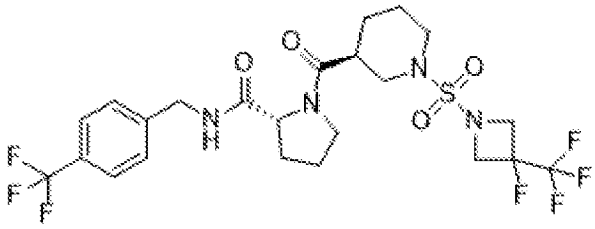
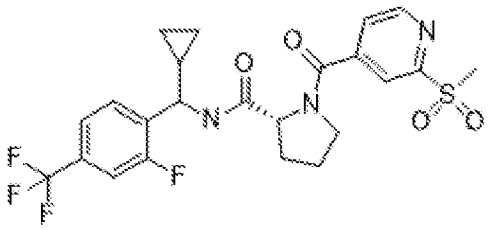
749	 1-(3-(метил(2-пропин-1-ил)сульфамоил)бензоил)-N-((1R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 522,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,49-8,91 (m, 1 H), 7,50-8,04 (m, 8 H), 4,84-5,27 (m, 1 H), 3,99-4,48 (m, 2 H), 3,59-3,68 (m, 1 H), 3,39-3,54 (m, 3 H), 2,69-3,15 (m, 4 H), 2,69-3,19 (m, 1 H), 1,68-2,06 (m, 4 H), 1,31-1,46 (m, 3 H)	D
750	 1-(((3S)-1-(((6R)-6-гидрокси-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид, 1-(((3S)-1-(((6S)-6-гидрокси-2-азаспиро[3.4]окт-2-ил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 629,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,43 (br s, 1 H), 7,28-7,39 (m, 2 H), 4,59 (br d, J=6,75 Гц, 1 H), 4,47-4,56 (m, 1 H), 4,30-4,47 (m, 2 H), 3,89 (dd, J=7,53, 3,63 Гц, 1 H), 3,70-3,83 (m, 5 H), 3,53-3,66 (m, 2 H), 2,81-3,02 (m, 3 H), 2,60-2,81 (m, 3 H), 2,30-2,46 (m, 1 H), 1,98-2,21 (m, 4 H), 1,75-1,96 (m, 6 H), 1,58-1,71 (m, 2 H), 1,45-1,58 (m, 1 H), 1,42 (br s, 1 H), 1,02 (br s, 1 H), 0,37 (br s, 1 H)	M

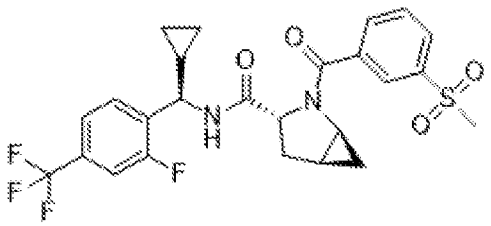
751	 (1R,5R)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,3 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,18-8,62 (m, 8 H), 3,54-4,69 (m, 3 H), 3,04 (br s, 2 H), 3,29 (br s, 1 H), 1,76-2,34 (m, 4 H), 0,86-1,62 (m, 2 H), -0,09-0,73 (m, 4 H)	C
752	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-(3-(S-метилсульфонимидоил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,62 (br d, J=7,53 Гц, 1 H), 8,21-8,43 (m, 1 H), 7,29-8,20 (m, 5 H), 4,61-5,02 (m, 1 H), 3,96-4,57 (m, 1 H), 3,04-3,88 (m, 5 H), 2,52-2,79 (m, 2 H), 1,53-1,86 (m, 2 H), 1,02-1,35 (m, 2 H), -0,29-0,97 (m, 6 H)	Q
753	 (1R,3R,5R)-N-((1R)-5-хлор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 459,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,43 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 8,22 (t, J=1,8 Гц, 1 H), 8,06 (ddt, J=1,4, 7,8, 10,6 Гц, 2 H), 7,75-7,85 (m, 1 H), 7,23-7,38 (m, 2 H), 7,16 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 5,23 (q, J=8,0 Гц, 1 H), 4,90 (dd, J=3,7, 11,4 Гц, 1 H), 3,28 (s, 4 H), 2,94	A

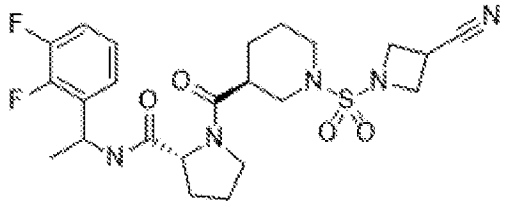
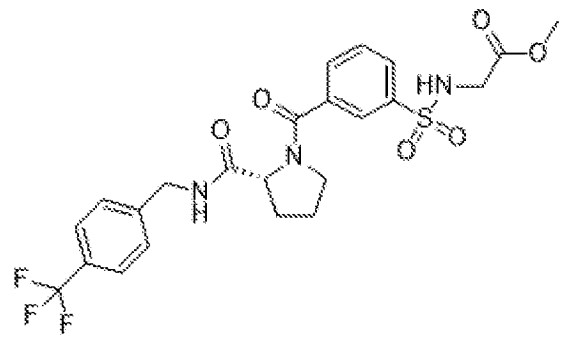
			(ddd, J=3,3, 8,9, 16,4 Гц, 1 H), 2,77-2,88 (m, 1 H), 2,57-2,68 (m, 1 H), 2,39 (dtd, J=3,3, 7,9, 11,5 Гц, 1 H), 1,81-1,99 (m, 2 H), 1,74 (dq, J=6,0, 8,7 Гц, 1 H), 1,34 (td, J=2,6, 5,1 Гц, 1 H), 0,77-0,95 (m, 1 H).	
754	 1-(((3S)-1-((3-((циклобутилкарбонил)амино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 600,4 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,25-8,76 (m, 2 H), 7,59-7,77 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 4,25-4,57 (m, 4 H), 3,85-4,01 (m, 2 H), 3,51-3,75 (m, 6 H), 2,92-3,06 (m, 1 H), 2,57-2,89 (m, 3 H), 1,68-2,18 (m, 12 H), 1,33-1,58 (m, 2 H)	M
755	 (1R,3R,5R)-2-(2-аминобензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 462,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 10,91 (s, 1 H), 8,73 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,69 (q, J=10,0, 10,8 Гц, 3 H), 7,54 (d, J=7,5 Гц, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,09 (t, J=7,5 Гц, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,09 (d, J=12,3 Гц, 1 H), 4,63	Q

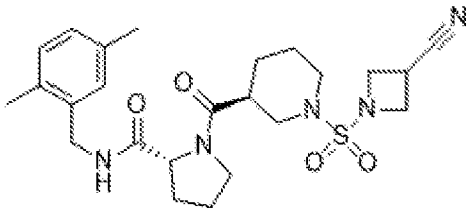
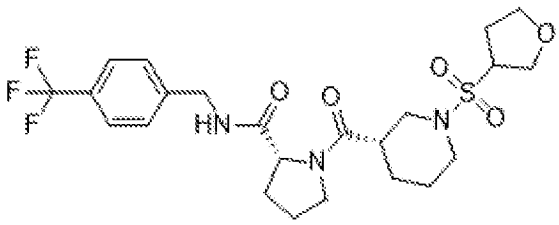
			(t, J=7,8 Гц, 1 H), 1,72-1,81 (m, 1 H), 1,54-1,71 (m, 1 H), 1,12-1,26 (m, 1 H), 0,66-0,77 (m, 1 H), 0,52-0,63 (m, 1 H), 0,39-0,52 (m, 1 H), 0,37 (s, 2 H).	
756	 (3R)-N-((R)-циклопропил(4-(трифторметил)фенил)метил)-3-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,13 (s, 1 H), 8,04-8,11 (m, 1 H), 7,84 (d, J=7,66 Гц, 1 H), 7,67-7,75 (m, 1 H), 7,57-7,66 (m, 3 H), 7,47-7,53 (m, 2 H), 5,34-5,57 (m, 1 H), 4,83-5,10 (m, 1 H), 4,41 (t, J=7,85 Гц, 1 H), 3,57-3,78 (m, 2 H), 3,04-3,17 (m, 3 H), 2,22-2,60 (m, 2 H), 1,11-1,31 (m, 1 H), 0,54-0,74 (m, 2 H), 0,30-0,52 (m, 2 H)	C
757	 (1R,3R,5R)-N-(1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2-гидроксипропил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 513,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,52 (d, J=8,56 Гц, 1 H) 7,18-8,19 (m, 6 H) 4,46-4,97 (m, 3 H) 3,67-3,89 (m, 1 H) 3,23-3,28 (m, 4 H) 2,52-2,58 (m, 1 H) 1,50-1,75 (m, 2	A

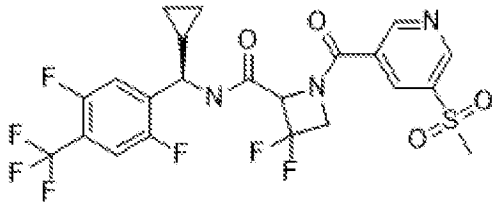
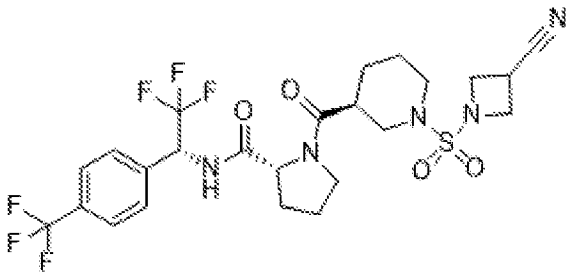
			H) 0,91-1,16 (m, 4 H) 0,68-0,83 (m, 1 H)	
758	 N-бензил-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 460,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,18-7,38 (m, 5 H), 4,62 (br d, J=5,97 Гц, 1 H), 4,40-4,50 (m, 2 H), 4,10-4,17 (m, 4 H), 3,78 (br d, J=12,07 Гц, 2 H), 3,57-3,66 (m, 2 H), 3,42-3,49 (m, 1 H), 2,97-3,02 (m, 1 H), 2,69-2,82 (m, 2 H), 2,44-2,49 (m, 1 H), 2,18-2,26 (m, 1 H), 1,49-2,14 (m, 7 H)	A
759	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(цис-3-(трифторметил)циклобутил)-D-пролинамид, 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-(транс-3-(трифторметил)циклобутил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 483,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,11 (d, J=1,9 Гц, 1 H), 7,92-8,02 (m, 2 H), 7,76-7,82 (m, 1 H), 4,39-4,54 (m, 2 H), 4,07-4,13 (m, 2 H), 3,90-3,95 (m, 2 H), 3,66 (dt, J=7,0, 10,1 Гц, 1 H), 3,53 (tdd, J=3,7, 6,5, 8,8 Гц, 2 H), 3,00 (dtt,	A

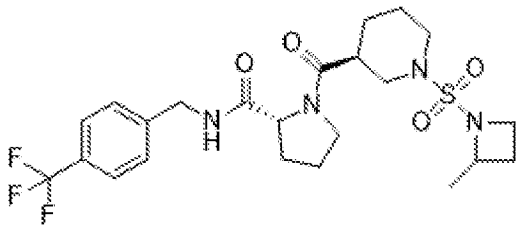
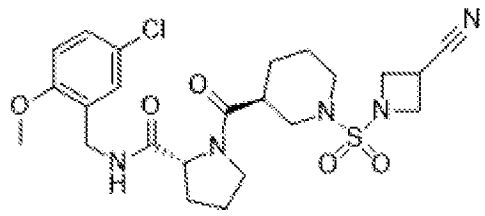
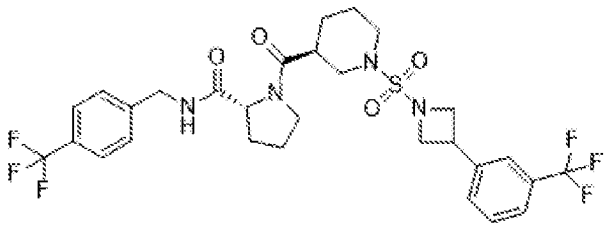
			J=5,3, 10,4, 15,8 Гц, 1 H), 2,53 (tt, J=4,3, 9,0 Гц, 2 H), 2,26-2,46 (m, 4 H), 1,86-2,07 (m, 4 H).	
760	 1-(((3S)-1-((3-фтор-3-(трифторметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 589,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,21-8,82 (m, 1 H), 7,60-7,79 (m, 2 H), 7,46 (br d, J=7,53 Гц, 2 H), 4,08-4,56 (m, 7 H), 3,40-3,75 (m, 4 H), 2,55-2,98 (m, 3 H), 1,66-2,43 (m, 6 H), 1,32-1,60 (m, 2 H)	M
761	 (2R)-N-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(2-(метилсульфонил)изоникотиноил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,39-8,98 (m, 2 H), 7,26-8,14 (m, 5 H), 4,13-4,67 (m, 2 H), 3,37-3,60 (m, 2 H), 3,17-3,35 (m, 3 H), 2,17-2,37 (m, 1 H), 1,64-2,03 (m, 3 H), 0,87-1,29 (m, 1 H), -0,13-0,68 (m, 3 H), -0,19-0,70 (m, 1 H)	C

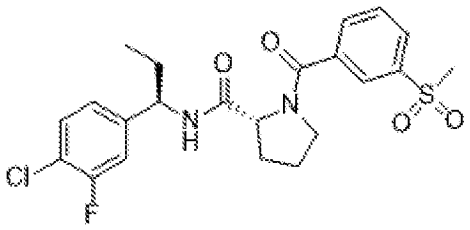
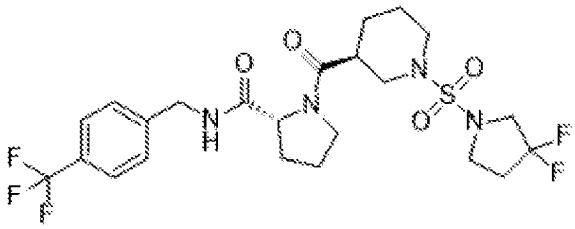
762	 (1S,3R,5S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 525,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,31-8,42 (m, 1 H), 8,08 (br d, J=7,78 Гц, 1 H), 8,03 (br d, J=7,78 Гц, 1 H), 7,71 (t, J=7,72 Гц, 1 H), 7,57 (br d, J=7,14 Гц, 1 H), 7,45-7,52 (m, 1 H), 7,39-7,45 (m, 1 H), 7,35 (d, J=10,38 Гц, 1 H), 4,76 (dd, J=8,24, 2,66 Гц, 1 H), 4,59 (br t, J=7,91 Гц, 1 H), 3,22 (br t, J=4,87 Гц, 1 H), 3,11 (s, 3 H), 2,77 (ddd, J=13,27, 7,30, 2,40 Гц, 1 H), 2,06 (br dd, J=12,91, 9,28 Гц, 1 H), 1,95-2,03 (m, 1 H), 1,29-1,36 (m, 1 H), 1,08 (dt, J=8,50, 5,48 Гц, 1 H), 0,71-0,80 (m, 1 H), 0,63-0,71 (m, 1 H), 0,53-0,63 (m, 1 H), 0,48 (dq, J=9,59, 4,76 Гц, 1 H), 0,35-0,45 (m, 1 H)	C

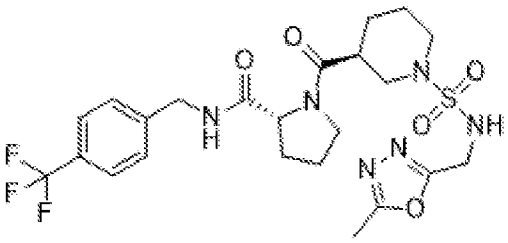
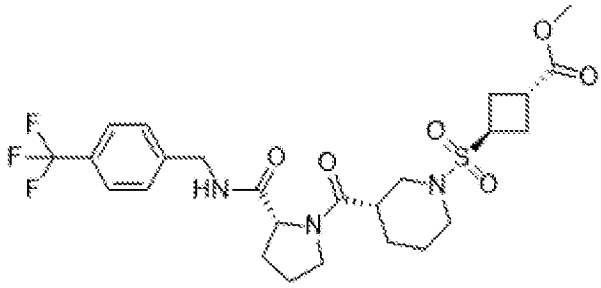
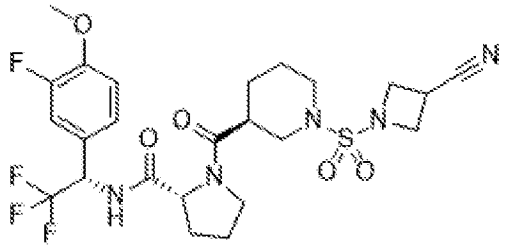
763	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(2,3-дифторфенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,21-8,85 (m, 1 H), 7,05-7,42 (m, 3 H), 5,00-5,22 (m, 1 H), 4,26-4,52 (m, 1 H), 3,70-4,12 (m, 6 H), 3,42-3,65 (m, 4 H), 2,59-2,92 (m, 3 H), 2,12-2,38 (m, 1 H), 1,38-2,12 (m, 9 H)	A
764	 метил-N-((3-(((2R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1-пирролидинил)карбонил)фенил)сульфонил)глицинат	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,95 (br d, J=7,98 Гц, 1 H), 7,72 (d, J=7,72 Гц, 1 H), 7,52-7,63 (m, 3 H), 7,28-7,44 (m, 3 H), 5,50-5,70 (m, 1 H), 4,77 (dd, J=7,28, 5,36 Гц, 1 H), 4,53 (d, J=5,96 Гц, 2 H), 3,80 (d, J=5,55 Гц, 2 H), 3,57-3,68 (m, 4 H), 3,41-3,53 (m, 1 H), 2,38-2,51 (m, 1 H), 2,01-2,25 (m, 3 H), 1,81-2,01 (m, 1 H), 1,70 (br s, 2 H)	B

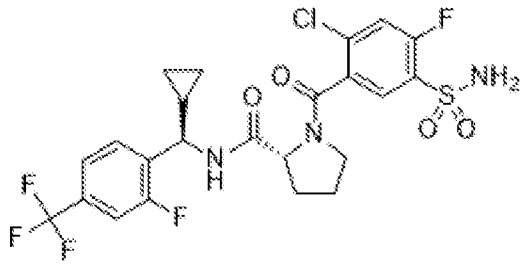
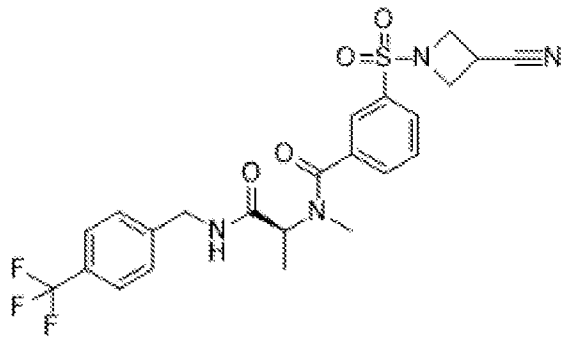
765	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2,5-диметилбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 488,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,05-8,43 (m, 1 H), 6,91-7,09 (m, 3 H), 4,32-4,51 (m, 1 H), 4,13-4,32 (m, 2 H), 4,00-4,12 (m, 2 H), 3,86-3,99 (m, 2 H), 3,73-3,81 (m, 1 H), 3,43-3,71 (m, 5 H), 2,62-2,89 (m, 3 H), 2,14-2,33 (m, 6 H), 1,69-2,11 (m, 5 H), 1,36-1,57 (m, 2 H)	A
766	 (2R)-1-((3S)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 518,2 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,78-7,59 (m, 1H), 7,58-7,43 (m, 1H), 4,68-4,38 (m, 4H), 3,83 (d, J=11,9 Гц, 2H), 3,77-3,70 (m, 6H), 3,01-2,73 (m, 2H), 2,64 (ddd, J=20,9, 14,6, 8,6 Гц, 4H), 2,26 (dt, J=14,8, 7,8 Гц, 2H), 2,18-1,89 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,72-1,46 (m, 4H)	R

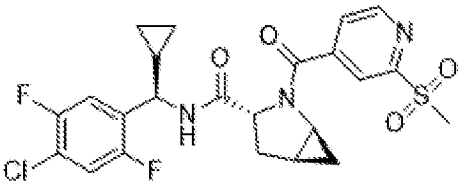
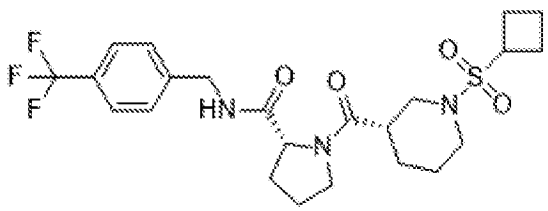
767	 N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-3,3-дифтор-1-(5-(метилсульфонил)никотиноил)азетидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 554,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 9,03-9,37 (m, 2 H), 8,34-8,67 (m, 1 H), 7,30-7,41 (m, 1 H), 7,06-7,27 (m, 1 H), 6,65-7,04 (m, 1 H), 5,13-5,41 (m, 1 H), 4,65-4,89 (m, 1 H), 4,49-4,64 (m, 1 H), 4,25-4,48 (m, 1 H), 3,08-3,25 (m, 3 H), 1,11-1,47 (m, 1 H), 0,27-0,86 (m, 4 H)	C
768	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1R)-2,2,2-трифтор-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 596,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 9,19-9,50 (m, 1 H), 7,74-7,89 (m, 4 H), 5,85-6,05 (m, 1 H), 4,46 (dd, J=8,43, 4,15 Гц, 1 H), 3,97-4,08 (m, 2 H), 3,84-3,95 (m, 2 H), 3,71-3,80 (m, 1 H), 3,50-3,61 (m, 3 H), 2,69-2,81 (m, 2 H), 2,57-2,66 (m, 1 H), 2,12-2,23 (m, 1 H), 1,86-1,99 (m, 2 H), 1,73-1,84 (m, 2 H), 1,62-1,70 (m, 1 H), 1,48 (qt, J=12,82, 3,60 Гц, 1 H), 1,24-1,37 (m, 1 H)	A

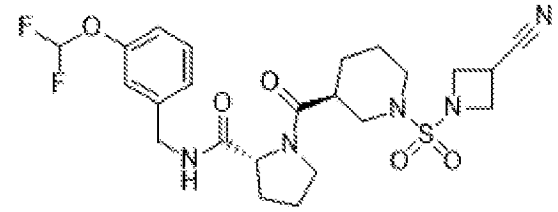
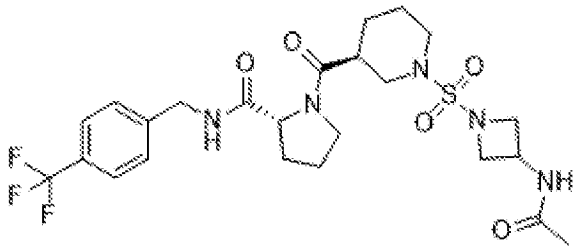
769	 (2R)-1-((3S)-1-((2-метилазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 517,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,27-8,82 (m, 1 H), 7,58-7,83 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 4,12-4,50 (m, 4 H), 3,43-3,84 (m, 7 H), 2,59-2,87 (m, 3 H), 2,03-2,40 (m, 3 H), 1,65-2,01 (m, 7 H), 1,33-1,61 (m, 2 H), 1,22-1,31 (m, 3 H)	M
770	 N-(5-хлор-2-метоксибензил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 524,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,06-8,53 (m, 1 H), 7,07-7,33 (m, 2 H), 6,92-7,05 (m, 1 H), 4,11-4,54 (m, 3 H), 3,90-4,10 (m, 4 H), 3,74-3,85 (m, 4 H), 3,45-3,72 (m, 4 H), 2,62-2,89 (m, 3 H), 2,06-2,35 (m, 1 H), 1,66-2,35 (m, 5 H), 1,36-1,58 (m, 2 H)	A
771	 N-(4-(трифторметил)бензил)-1-(((3S)-1-((3-(3-(трифторметил)фенил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 647,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,27-8,74 (m, 1H), 7,54-7,79 (m, 6H), 7,36-7,51 (m, 2H), 4,26-4,45 (m, 3H), 4,10-4,26 (m, 2H), 3,83-4,05 (m, 3H), 3,46-3,73 (m, 5H), 2,62-	J

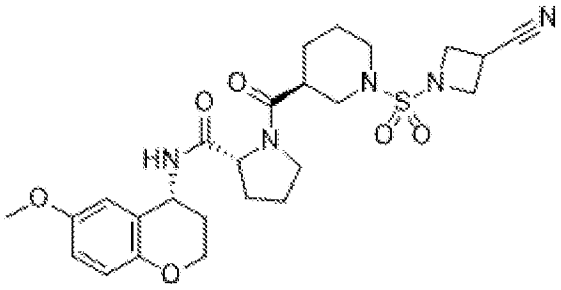
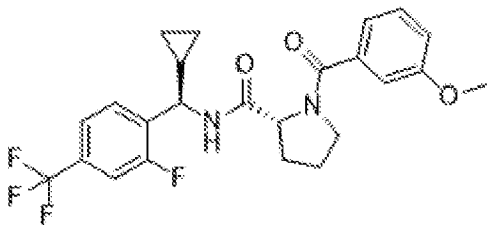
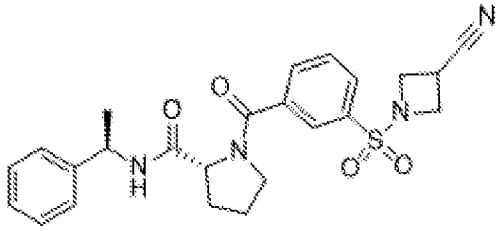
			2,90 (m, 3H), 2,05-2,42 (m, 1H), 1,37-2,05 (m, 6H)	
772	 N-((1R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пропил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 467,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,15-8,45 (m, 1 H), 6,97-8,10 (m, 7 H), 4,32-4,81 (m, 2 H), 3,42-3,61 (m, 2 H), 3,20-3,32 (m, 3 H), 2,12-2,31 (m, 1 H), 1,28-1,97 (m, 5 H), 0,36-1,01 (m, 3 H)	C
773	 1-(((3S)-1-((3,3-дифтор-1-пирролидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 553,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,30-8,83 (m, 1 H), 7,58-7,75 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,79 Гц, 2 H), 4,24-4,55 (m, 3 H), 3,56-3,70 (m, 5 H), 3,34-3,49 (m, 3 H), 2,78-2,93 (m, 2 H), 2,58-2,71 (m, 1 H), 2,37-2,48 (m, 2 H), 1,35-2,20 (m, 8 H)	M

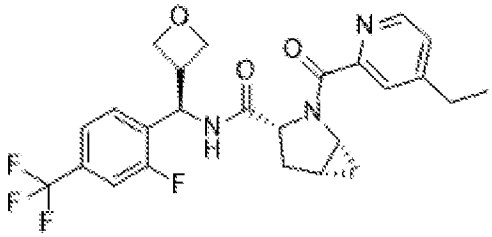
774	 1-(((3S)-1-(((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)сульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 559,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,30-8,79 (m, 1H), 7,90-8,15 (m, 1H), 7,60-7,76 (m, 2H), 7,36-7,54 (m, 2H), 4,21-4,52 (m, 5H), 3,38-3,72 (m, 5H), 2,53-2,75 (m, 4H), 1,64-2,37 (m, 7H), 1,27-1,49 (m, 2H)	J
775	 метил-транс-3-(((3S)-3-(((2R)-2-((4-(трифторметил)бензил)карбамоил)-1-пирролидинил)карбонил)-1-пиперидинил)сульфонил)циклобутанкарбоксилат	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 560,2 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,78-7,59 (m, 1H), 7,58-7,43 (m, 1H), 4,68-4,38 (m, 4H), 3,83 (d, J=11,9 Гц, 2H), 3,77-3,70 (m, 6H), 3,01-2,73 (m, 2H), 2,64 (ddd, J=20,9, 14,6, 8,6 Гц, 4H), 2,26 (dt, J=14,8, 7,8 Гц, 2H), 2,18-1,89 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,72-1,46 (m, 4H)	R
776	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((1S)-2,2,2-трифтор-1-(3-фтор-4-метоксифенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 576,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,88-9,45 (m, 1 H), 7,09-7,50 (m, 3 H), 5,59-5,85 (m, 1 H), 4,35-4,61 (m, 1 H), 4,00-4,14 (m, 2 H), 3,89-3,97 (m, 2 H), 3,74-3,89 (m, 4 H), 3,41-3,67 (m, 4 H),	A

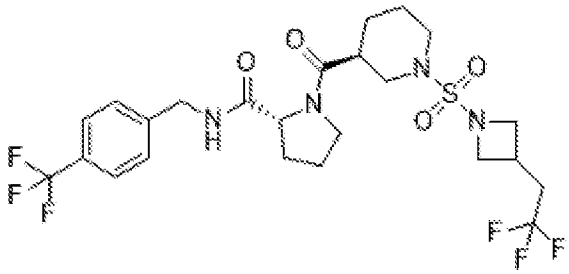
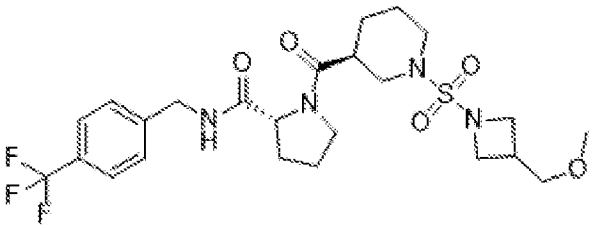
			2,60-2,91 (m, 3 H), 2,02-2,33 (m, 1 H), 1,68-1,97 (m, 4 H), 1,58-1,68 (m, 1 H), 1,46-1,57 (m, 1 H), 1,32-1,45 (m, 1 H)	
777	 1-(2-хлор-4-фтор-5-сульфамоилбензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 566,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,72 (br s, 1 H), 7,42-7,94 (m, 7 H), 4,46-4,65 (m, 1 H), 4,06-4,26 (m, 1 H), 3,12-3,67 (m, 2 H), 2,10-2,29 (m, 1 H), 1,65-1,91 (m, 3 H), 0,90-1,22 (m, 1 H), 0,03-0,69 (m, 4 H)	C
778	 3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-N-метил-N-((1S)-1-метил-2-оксо-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)этил)бензамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 507,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,93-8,07 (m, 2 H), 7,72-7,91 (m, 2 H), 7,60-7,67 (m, 2 H), 7,42-7,58 (m, 2 H), 5,05-5,17 (m, 1 H), 4,43-4,60 (m, 2 H), 4,04-4,17 (m, 2 H), 3,85-3,98 (m, 2 H), 3,43-3,60 (m, 1 H), 2,96-3,09 (m, 3 H), 1,42-1,63 (m, 3 H).	Q

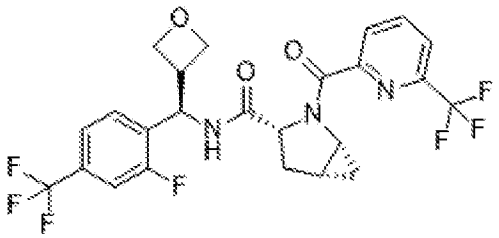
779	 (1S,3R,5S)-N-((R)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 510,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,84-8,93 (m, 1 H), 8,36-8,48 (m, 1 H), 7,74-7,87 (m, 1 H), 7,28-7,35 (m, 1 H), 7,10-7,20 (m, 2 H), 4,73 (dd, J=8,55, 3,06 Гц, 1 H), 4,47 (t, J=7,83 Гц, 1 H), 3,29 (s, 3 H), 3,15-3,23 (m, 1 H), 2,76 (ddd, J=13,48, 7,26, 2,90 Гц, 1 H), 1,99-2,15 (m, 2 H), 1,18-1,30 (m, 1 H), 1,11 (dt, J=8,86, 5,52 Гц, 1 H), 0,76 (td, J=5,11, 2,54 Гц, 1 H), 0,63-0,73 (m, 1 H), 0,59 (tt, J=8,60, 4,41 Гц, 1 H), 0,33-0,52 (m, 2 H)	C
780	 1-(((3S)-1-(циклобутилсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 502,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,64 (d, J=8,1 Гц, 2 H), 7,50 (d, J=7,9 Гц, 2 H), 4,48 (d, J=2,2 Гц, 2 H), 4,44 (dd, J=4,4, 8,3 Гц, 1 H), 3,93-4,03 (m, 1 H), 3,70-3,77 (m, 3 H), 2,73-2,83 (m, 2 H), 2,43-2,53 (m, 3 H), 2,24-2,37 (m, 4 H),	R

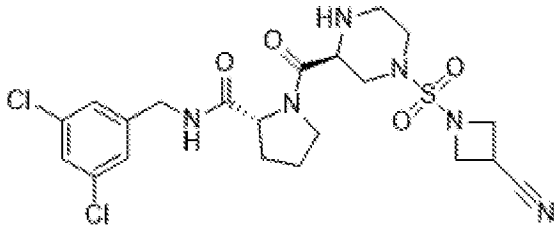
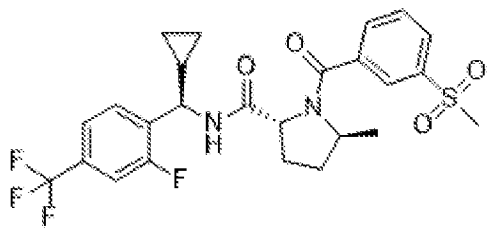
			1,94-2,12 (m, 7 H), 1,50-1,65 (m, 2 H).	
781	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(3-(дифторметокси)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 526,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,29-8,71 (m, 1 H), 6,96-7,43 (m, 4 H), 4,24-4,55 (m, 3 H), 3,88-4,13 (m, 4 H), 3,41-3,84 (m, 6 H), 2,61-2,87 (m, 3 H), 2,06-2,34 (m, 1 H), 1,34-2,00 (m, 7 H)	A
782	 1-(((3S)-1-((3-(ацетиламино)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 560,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,82-8,91 (m, 2 H), 7,35-7,81 (m, 1 H), 6,86-7,35 (m, 1 H), 4,38-4,59 (m, 1 H), 4,26-4,37 (m, 2 H), 4,04-4,26 (m, 5 H), 3,86-4,04 (m, 2 H), 3,59-3,73 (m, 2 H), 3,53-3,59 (m, 1 H), 3,27-3,49 (m, 1 H), 2,62-2,84 (m, 2 H), 2,00-2,15 (m, 1 H), 1,67-1,99 (m, 4 H), 1,30-1,63 (m, 1 H)	M

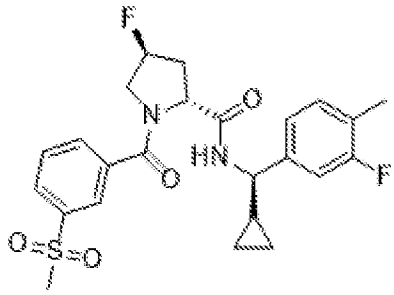
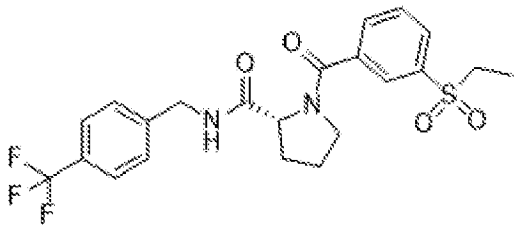
783	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-((4R)-6-метокси-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,04-8,74 (m, 1 H), 6,53-6,84 (m, 3 H), 4,81-5,04 (m, 1 H), 4,21-4,46 (m, 1 H), 3,41-4,19 (m, 13 H), 2,59-2,87 (m, 3 H), 1,65-2,33 (m, 9 H), 1,31-1,57 (m, 2 H)	A
784	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-метоксибензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 465,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,42-8,65 (m, 1 H), 6,66-7,71 (m, 8 H), 4,18-4,57 (m, 2 H), 3,66-3,76 (m, 3 H), 3,42-3,56 (m, 1 H), 2,00-2,16 (m, 1 H), 1,55-1,81 (m, 3 H), 0,89-1,17 (m, 1 H), 0,00-0,56 (m, 4 H)	C
785	 1-((3-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((1R)-1-фенилэтил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 467,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,77-7,99 (m, 2 H), 7,60-7,77 (m, 2 H), 7,29-7,41 (m, 4 H), 7,14-7,27 (m, 2 H), 5,11 (quin, J=7,23 Гц, 1 H), 4,75-4,87 (m, 1 H), 4,73-6,10 (m, 1 H), 3,97-4,22 (m, 4 H), 3,27-3,94 (m, 3 H), 1,80-2,59 (m, 4 H),	A

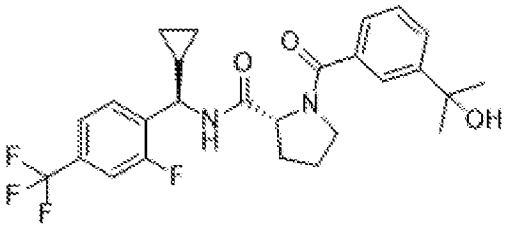
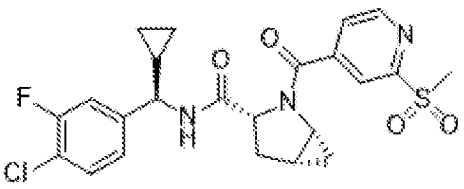
			1,41-1,57 (m, 3 H)	
786	 (1R,3R,5R)-2-((4-этил-2-пиридинил)карбонил)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,71 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=5,0, 0,8 Гц, 1H), 8,46 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,33 (dd, J=5,0, 0,8 Гц, 1H), 7,74-7,53 (m, 5H), 7,45 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=5,0, 1,8 Гц, 1H), 5,56-5,44 (m, 2H), 5,19 (t, J=9,0 Гц, 1H), 4,86 (d, J=11,4, 3,4 Гц, 1H), 4,75-4,62 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,45 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,38 (dd, J=7,8, 6,2 Гц, 2H), 4,26 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,97 (td, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 3,90 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,85 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H),	Q

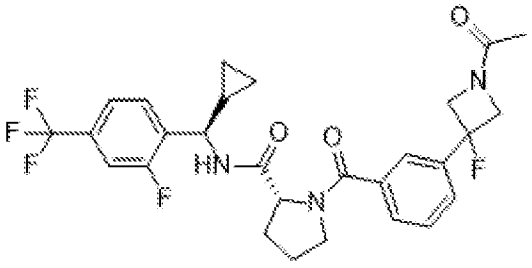
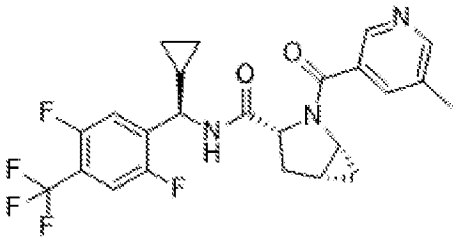
			3,29-3,17 (m, 1H), 2,69 (dq, J=15,0, 7,6 Гц, 4H), 1,77 (dd, J=13,4, 2,8 Гц, 1H), 1,69 (dd, J=13,5, 3,2 Гц, 1H), 1,60 (d, J=8,7 Гц, 1H), 1,51 (p, J=6,2 Гц, 1H), 1,21 (dt, J=9,7, 7,6 Гц, 6H), 1,08-1,01 (m, 1H), 0,71 (dd, J=6,4, 4,1 Гц, 2H), 0,65-0,51 (m, 1H)	
787	 1-(((3S)-1-((3-(2,2,2-трифторэтил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 585,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28-8,75 (m, 1 H), 7,61-7,74 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=7,27 Гц, 2 H), 4,26-4,53 (m, 3 H), 3,84-3,96 (m, 2 H), 3,51-3,67 (m, 6 H), 2,70-2,90 (m, 3 H), 2,53-2,68 (m, 3 H), 1,33-2,39 (m, 9 H)	M
788	 1-(((3S)-1-((3-(метоксиметил)-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 547,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,57 (d, J=8,04 Гц, 2 H), 7,49 (br t, J=5,06 Гц, 1 H), 7,33-7,42 (m, 3 H), 4,61 (dd, J=7,79, 1,56 Гц, 1 H), 4,38-4,54 (m, 2 H), 3,93 (t, J=8,04 Гц, 2 H),	M

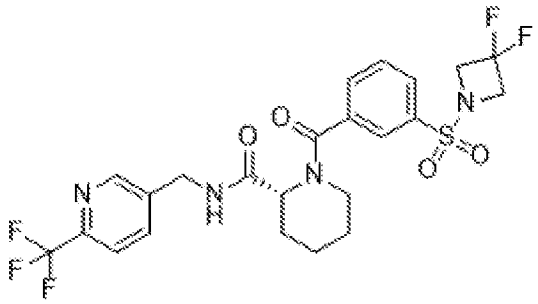
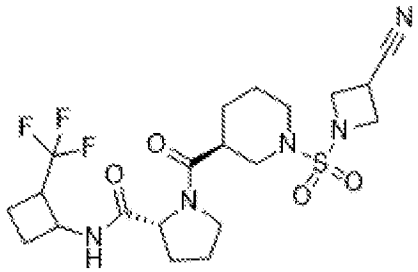
			3,73-3,84 (m, 2 H), 3,67 (ddd, J=7,91, 5,71, 2,72 Гц, 2 H), 3,55-3,62 (m, 2 H), 3,52 (d, J=6,75 Гц, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,92 (dd, J=12,33, 11,29 Гц, 1 H), 2,65-2,86 (m, 3 H), 2,41-2,61 (m, 1 H), 2,11-2,24 (m, 1 H), 1,99-2,10 (m, 1 H), 1,81-1,94 (m, 3 H), 1,74-1,81 (m, 1 H), 1,46-1,72 (m, 4 H)	
789	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)(3-оксетанил)метил)-2-((6-(трифторметил)-2-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 532,1 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,27-8,16 (m, 2H), 8,13 (t, J=7,4 Гц, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,91 (dd, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,37 (t, J=7,7 Гц, 1H), 5,78 (dd, J=11,7, 2,9 Гц, 1H), 5,66 (d, J=10,2 Гц, 1H), 5,26 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,99 (dd, J=11,3, 3,8 Гц, 1H), 4,74-4,62 (m, 2H), 4,59-4,46 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,66-3,52 (m,	Q

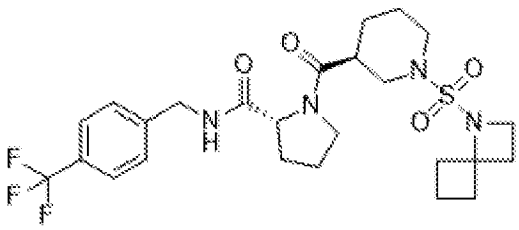
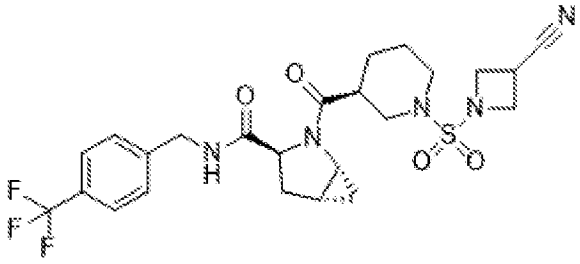
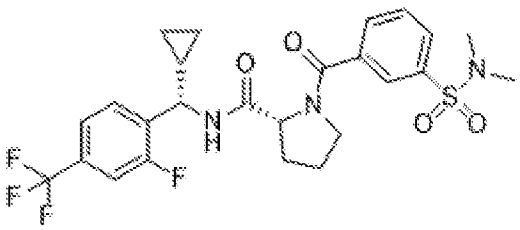
			1H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,66 (td, J=12,6, 6,5 Гц, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,57 (d, J=6,8 Гц, 1H), 1,37-1,21 (m, 3H), 1,16 (td, J=5,4, 2,6 Гц, 1H), 0,98-0,81 (m, 2H), 0,81-0,72 (m, 1H), 0,71-0,61 (m, 1H)	
790	 1-(((2S)-4-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-2-пиперазинил)карбонил)-N-(3,5-дихлорбензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 529,0 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,28-8,78 (m, 1H), 8,03-8,25 (m, 1H), 7,30-7,61 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 4,22-4,39 (m, 3H), 4,01-4,14 (m, 2H), 3,88-3,98 (m, 2H), 3,70-3,88 (m, 2H), 3,30-3,62 (m, 6H), 2,91-3,06 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 1,74-2,16 (m, 4H)	E
791	 (5S)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-5-метил-1-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 527,2	1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,98 (br s, 2 H), 7,54-7,85 (m, 2 H), 7,29-7,49 (m, 3 H), 7,22-7,27 (m, 1 H), 4,31-4,84 (m, 2 H),	C

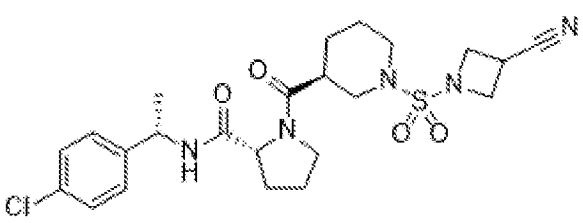
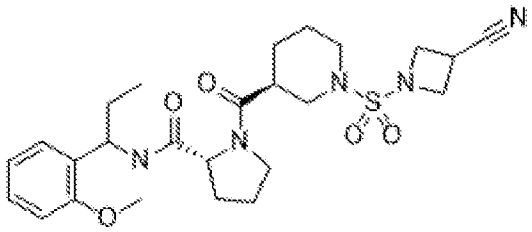
	(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	(M+H)+	4,02-4,25 (m, 1 H), 3,00-3,15 (m, 3 H), 2,33-2,49 (m, 1 H), 1,84-2,29 (m, 2 H), 1,63-1,71 (m, 1 H), 0,82-1,42 (m, 4 H), -0,05-0,63 (m, 4 H)		
792	 (4S)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-метилфенил)метил)-4-фтор-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ОТРИЦАТ.) масса/заряд: 475,1 (M-H)	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,66 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,88-8,12 (m, 1 H), 7,69-7,82 (m, 1 H), 6,87-7,25 (m, 2 H), 5,33 (dd, J=18,5, 52,7 Гц, 1 H), 4,26-4,74 (m, 2 H), 3,95 (dd, J=13,2, 37,8 Гц, 1 H), 3,60 (dd, J=12,7, 20,1 Гц, 1 H), 3,29 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 2,19 (d, 1 H), 1,86-2,09 (m, 1 H), 0,47-0,80 (m, 1 H), 0,33-0,46 (m, 1 H), -0,34-0,06 (m, 1 H).	A
793	 1-(3-(этилсульфонил)бензоил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 469,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,41-8,71 (m, 1 H), 7,13-8,14 (m, 8 H), 4,38-4,40 (m, 1 H), 4,07-4,52 (m, 2 H), 3,41-3,71 (m, 2 H), 3,34-3,39 (m, 1 H), 3,19-3,28 (m, 1 H), 2,17-2,35 (m, 1 H),	C

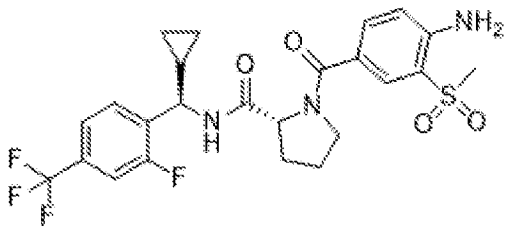
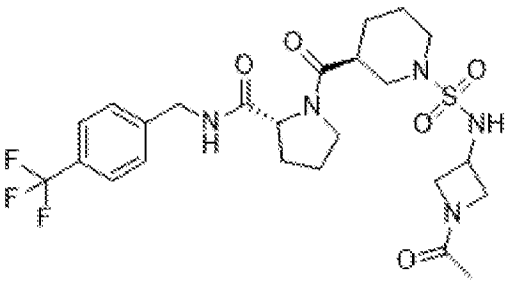
			1,73-1,99 (m, 3 H), 0,93-1,17 (m, 3 H)	
794	 N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(2-гидрокси-2-пропанил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 493,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,40-8,74 (m, 1 H), 7,41-7,74 (m, 5 H), 6,53-7,40 (m, 2 H), 5,02-5,12 (m, 1 H), 4,25-4,63 (m, 2 H), 3,37-3,64 (m, 2 H), 2,11-2,22 (m, 1 H), 1,64-1,88 (m, 3 H), 1,37-1,47 (m, 6 H), 0,98-1,25 (m, 1 H), 0,05-0,62 (m, 4 H)	C
795	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(4-хлор-3-фторфенил)(циклопропил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)-4-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,28-9,00 (m, 2 H), 7,69-8,22 (m, 2 H), 7,49-7,62 (m, 1 H), 7,01-7,46 (m, 2 H), 4,59-5,02 (m, 1 H), 3,80-4,31 (m, 1 H), 3,26-3,34 (m, 4 H), 2,57-2,70 (m, 1 H), 1,56 (s, 2 H), 0,69-1,29 (m, 3 H), -0,32-0,56 (m, 4 H)	C

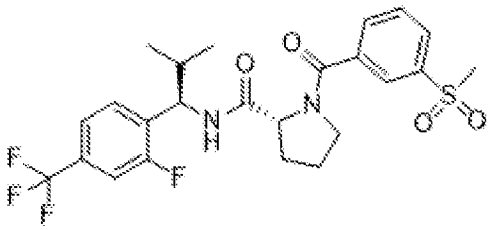
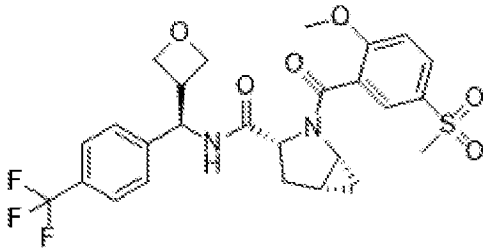
796	 1-(3-(1-ацетил-3-фтор-3-азетидинил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 550,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 7,17-7,61 (m, 7 H), 3,91-4,54 (m, 6 H), 3,27-3,55 (m, 2 H), 1,61-2,19 (m, 7 H), 1,05-1,17 (m, 1 H), 0,20-0,56 (m, 4 H).	W
797	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-((5-метил-3-пиридинил)карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 480,2 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,64 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 (dd, J=9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,32 (dd, J=10,8, 5,6 Гц, 1H), 4,93 (dd, J=11,4, 4,0 Гц, 1H), 4,39 (d, J=9,0 Гц, 1H), 2,66-2,51 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,82 (dd, J=13,5, 4,0 Гц, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,19-1,11 (m, 1H), 1,06 (td, J=5,3, 2,6 Гц, 1H), 0,75 (dt, J=9,1, 5,8 Гц, 2H), 0,64-0,54 (m, 1H), 0,53-0,44 (m, 1H), 0,44-0,31 (m, 2H)	Q

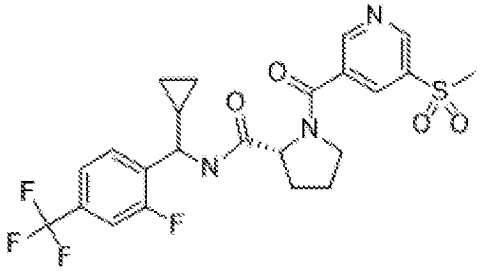
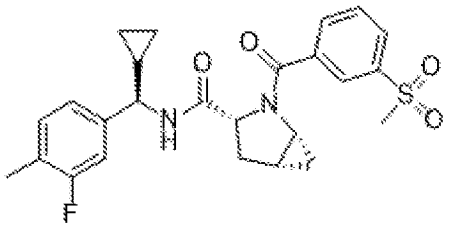
798	 (2R)-1-((3-((3,3-дифтор-1-азетидинил)сульфонил)фенил)карбонил)-N-((6-(трифторметил)-3-пиридинил)метил)-2-пиперидинкарбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 547,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,68 (br s, 2 H), 7,67-8,04 (m, 6 H), 5,18* (br s, 1 H), 4,02-4,56 (m, 7 H), 3,17-3,39 (m, 2 H), 2,75-2,91* (m, 2 H), 2,25 (br d, J=10,11 Гц, 1 H), 1,21-1,80 (m, 5 H). Проявляется спектр, соответствующий смеси ротамеров в соотношении 2:1, *обозначает разрешенные минорные пики ротамеров.	C
799	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(2-(трифторметил)циклобутил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 492,2 (M+H)+	1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,98-8,62 (m, 1 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 4,24-4,34 (m, 1 H), 4,01-4,19 (m, 1 H), 3,99-4,46 (m, 2 H), 3,86-3,96 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,49-3,68 (m, 3 H), 3,27-3,34 (m, 1 H), 2,96-3,17 (m, 1 H), 2,56-2,92 (m, 3 H), 1,92-2,23 (m, 3 H), 1,83-1,91 (m, 4 H), 1,58-1,75 (m, 3 H), 1,28-1,53 (m, 2 H)	A

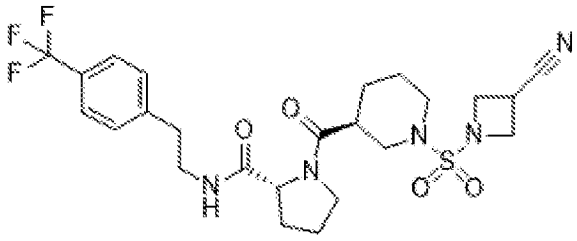
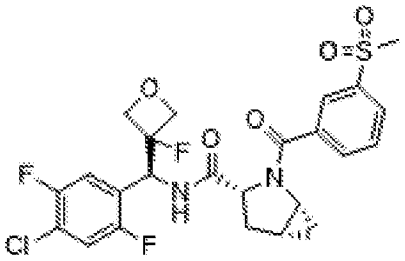
800	 1-(((3S)-1-(1-азаспиро[3.3]гепт-1-илсульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 543,2 (M+Na)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,31-8,80 (m, 1 H), 7,57-7,76 (m, 2 H), 7,45 (br d, J=8,04 Гц, 2 H), 4,21-4,56 (m, 3 H), 3,52-3,70 (m, 6 H), 2,61-2,84 (m, 3 H), 1,29-2,41 (m, 16 H)	M
801	 (1R,3S,5R)-2-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 540,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,33-7,76 (m, 4 H), 7,22-7,29 (m, 1 H), 4,39-4,66 (m, 3 H), 4,03-4,18 (m, 4 H), 3,70-3,88 (m, 2 H), 3,24-3,53 (m, 2 H), 3,01-3,13 (m, 1 H), 2,90-3,01 (m, 1 H), 2,74-2,90 (m, 2 H), 1,50-2,17 (m, 5 H), 1,32-2,23 (m, 1 H), 0,52-1,26 (m, 2 H)	C
802	 N-((S)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(3-(диметилсульфамоил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,51-8,71 (m, 1 H), 7,31-7,88 (m, 7 H), 4,28-4,65 (m, 2 H), 3,41-3,73 (m, 2 H), 2,51-2,70 (m, 6 H), 2,19-2,34 (m, 1 H), 1,73-1,99 (m, 3 H), 1,15-1,23 (m, 1 H),	A

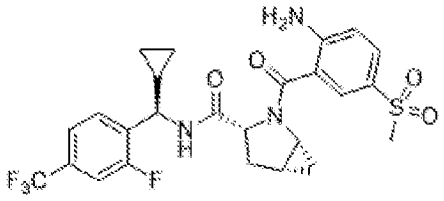
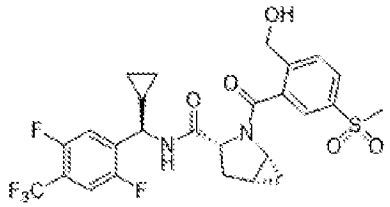
			0,15-0,61 (m, 4 H)	
803	 N-((1S)-1-(4-хлорфенил)этил)-1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 508,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,28-7,50 (m, 2 H), 7,15-7,19 (m, 2 H), 4,95-5,04 (m, 1 H), 4,60 (br d, J=6,36 Гц, 1 H), 4,06-4,16 (m, 4 H), 3,77 (br d, J=12,46 Гц, 2 H), 3,40-3,66 (m, 3 H), 2,93-3,02 (m, 1 H), 2,63-2,85 (m, 3 H), 2,39-2,45 (m, 1 H), 2,11-2,21 (m, 1 H), 1,97-2,05 (m, 1 H), 1,79-1,95 (m, 3 H), 1,48-1,69 (m, 2 H), 1,45 (d, J=6,88 Гц, 3 H)	C
804	 (2R)-1-((S)-1-((3-цианоазетидин-1-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбонил)-N-(1-(2-метоксифенил)пропил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 518,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,85-8,45 (m, 1 H), 7,11-7,31 (m, 2 H), 6,81-7,04 (m, 2 H), 4,93-5,08 (m, 1 H), 4,31-4,52 (m, 1 H), 3,89-4,14 (m, 4 H),	A

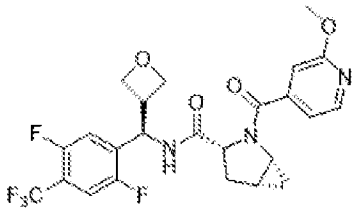
			3,74-3,88 (m, 4 H), 3,44-3,69 (m, 4 H), 2,59-2,91 (m, 3 H), 2,00-2,37 (m, 1 H), 1,19-1,97 (m, 9 H), 0,71-0,94 (m, 3 H)	
805	 1-(4-амино-3-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 528,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,63 (br d, J=5,97 Гц, 1 H), 7,24-7,89 (m, 5 H), 6,89 (br d, J=7,66 Гц, 1 H), 6,27-6,62 (m, 2 H), 4,19-4,66 (m, 2 H), 3,54-3,65 (m, 2 H), 3,09-3,20 (m, 3 H), 2,07-2,25 (m, 1 H), 1,56-1,95 (m, 3 H), 0,94-1,30 (m, 1 H), -0,02-0,62 (m, 4 H)	C
806	 1-(((3S)-1-((1-ацетил-3-азетидинил)сульфамоил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 560,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8,28-8,80 (m, 1H), 7,59-8,03 (m, 3H), 7,34-7,55 (m, 2H), 4,21-4,53 (m, 4H), 3,87-4,12 (m, 3H), 3,41-3,75 (m, 6H), 2,55-2,73 (m, 3H), 1,74-2,35 (m, 8H), 1,26-1,59 (m, 2H)	J

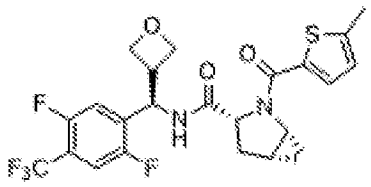
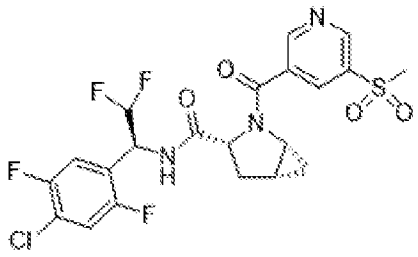
807	 N-((1R)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-2-метилпропил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 515,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,27-8,62 (m, 1 H), 7,42-8,11 (m, 7 H), 4,38-4,97 (m, 2 H), 3,39-3,65 (m, 2 H), 3,21-3,29 (m, 3 H), 2,11-2,29 (m, 1 H), 1,57-2,07 (m, 4 H), 0,48-1,08 (m, 6 H)	C
808	 (1R,3R,5R)-2-(2-метокси-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-3-оксетанил(4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 553,1 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 8,01-8,07 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,39 (d, J=7,8 Гц, 2 H), 7,16 (d, 1 H), 5,42 (t, J=8,3 Гц, 1 H), 5,12 (d, J=10,5 Гц, 1 H), 4,66-4,76 (m, 2 H), 4,60 (t, J=6,4 Гц, 1 H), 4,45 (t, J=6,4 Гц, 1 H), 4,14 (q, J=7,1 Гц, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,45 (tdd, J=1,7, 6,2, 8,0 Гц, 1 H), 3,09 (s, 5 H), 2,80 (dd, J=2,0, 13,2 Гц, 1 H), 2,27-2,36 (m, 1 H), 2,07 (s, 1 H), 1,68 (dd, J=5,3, 9,2 Гц, 1 H), 1,28 (t, J=7,1 Гц, 1 H), 0,85-0,95 (m, 1 H), 0,72-0,80 (m, 1 H).	S

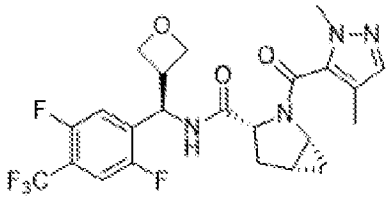
809	 (2R)-N-(циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-(5-(метилсульфонил)никотиноил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 514,0 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,19-9,25 (m, 4 H), 7,21-7,91 (m, 3 H), 4,26-4,67 (m, 2 H), 3,46-3,67 (m, 2 H), 3,25-3,45 (m, 3 H), 2,10-2,31 (m, 1 H), 1,65-2,00 (m, 3 H), 0,98-0,99 (m, 1 H), 0,87-1,32 (m, 1 H), -0,15-0,65 (m, 4 H)	C
810	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(3-фтор-4-метилфенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-APCI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 471,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,53 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 8,19 (t, J=1,7 Гц, 1 H), 7,98-8,10 (m, 2 H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,24 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,04-7,13 (m, 1 H), 4,95 (dd, J=3,6, 11,4 Гц, 1 H), 4,35 (t, J=5,1 Гц, 1 H), 4,26 (t, J=8,1 Гц, 1 H), 3,26 (d, J=6,1 Гц, 2 H), 2,14-2,24 (m, 2 H), 1,63-1,81 (m, 2 H), 1,11 (dd, J=4,8, 8,3 Гц, 1 H), 0,71-0,80 (m, 1 H), 0,36-0,51 (m, 2 H), 0,23-0,34 (m, 1 H).	C

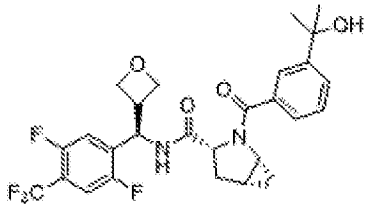
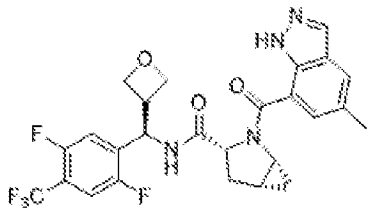
811	 1-(((3S)-1-((3-циано-1-азетидинил)сульфонил)-3-пиперидинил)карбонил)-N-(2-(4-(трифторметил)фенил)этил)-D-пролинамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд: 542,1 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 7,38-8,23 (m, 5 H), 4,15-4,38 (m, 1 H), 3,99-4,11 (m, 2 H), 3,86-3,99 (m, 2 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 3,14-3,67 (m, 6 H), 2,63-2,92 (m, 1 H), 2,51-2,96 (m, 3 H), 2,50-2,99 (m, 1 H), 1,97-2,30 (m, 1 H), 1,59-1,91 (m, 5 H), 1,28-1,57 (m, 2 H)	A
812	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(4-хлор-2,5-дифторфенил)(3-фтороксетан-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 543,1 (M+H)	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,39 (s, 1H), 8,16-8,10 (m, 2H), 7,79 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=9,3, 6,1 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=9,7, 6,3 Гц, 1H), 5,98 (d, J=28,0 Гц, 1H), 5,05 (dd, J=11,4, 4,3 Гц, 1H), 4,82-4,74 (m, 2H), 4,65-4,55 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,77-2,63 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,34-1,27 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 1H)	Y

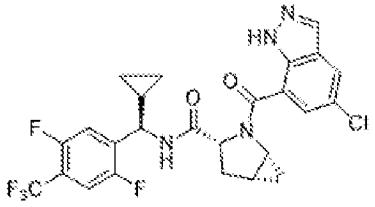
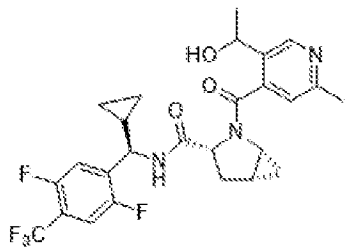
813	 (1R,3R,5R)-2-(2-амино-5-(метилсульфонил)бензоил)-N-((R)-циклопропил(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 540,2	^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 7,85 (s, 1H), 7,57 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 2H), 7,47-7,32 (m, 2H), 6,77 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 4,47 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 1H), 1,85 (dd, J=13,6, 3,5 Гц, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 1H), 0,97-0,90 (m, 1H), 0,71-0,63 (m, 1H), 0,63-0,54 (m, 1H), 0,52-0,45 (m, 1H), 0,45-0,38 (m, 1H), 0,38-0,26 (m, 1H)	AA
814	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(2-(гидроксиметил)-5-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 571,2 масса/заряд: (M-H)+	^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,76 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,59 (dd, J=11,1, 5,5 Гц, 1H), 5,64 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,89 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 4,71 (qd, J=15,1, 5,8 Гц, 2H), 4,54 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,00 (td,	Z

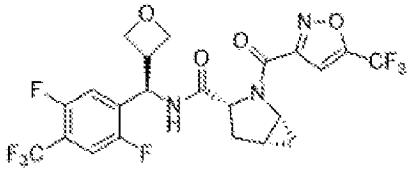
			J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 1,80 (dd, J=13,5, 3,3 Гц, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,21 (dq, J=8,2, 4,1, 3,5 Гц, 1H), 0,97 (td, J=5,2, 2,7 Гц, 1H), 0,59 (t, J=8,5 Гц, 2H), 0,55-0,45 (m, 1H), 0,40 (d, J=4,8 Гц, 2H)	
815	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(2-метоксиизоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 512,2	^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 8,27 (dd, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=10,6, 5,5 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=5,2, 1,3 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,62 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,94 (dd, J=11,4, 4,0 Гц, 1H), 4,85 (dd, J=7,6, 6,5 Гц, 1H), 4,68 (t, J=7,8, 6,5 Гц, 1H), 4,61 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,40 (t, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,62-3,46 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 1H), 1,90 (dd, J=13,5, 4,0 Гц, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,24-1,16 (m, 1H), 0,90-0,78 (m, 1H)	AA

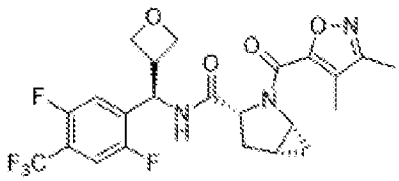
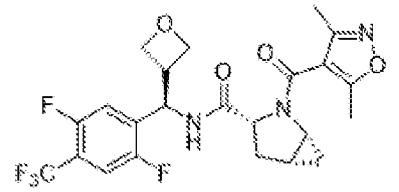
816	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-метилтиофен-2-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 501,1	^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 7,72 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=10,6, 5,5 Гц, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 5,57 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,96 (dd, J=11,2, 4,6 Гц, 1H), 4,85 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,70-4,59 (m, 2H), 4,39 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,26-1,16 (m, 1H), 1,05-0,93 (m, 1H)	AA
817	 (1R,3R,5R)-N-((S)-1-(4-хлор-2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)-2-(5-(метилсульфонил)никотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 520,1	^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,22 (d, J=2,3 Гц, 1H), 9,20-9,14 (m, 2H), 8,51 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=9,3, 6,2 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=9,7, 6,2 Гц, 1H), 6,31 (td, J=54,9, 3,6 Гц, 1H), 5,63-5,41 (m, 1H), 5,04 (dd, J=11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,41 (s, 4H), 2,72-2,58 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 2H), 1,11 (td, J=5,2, 2,6	AB

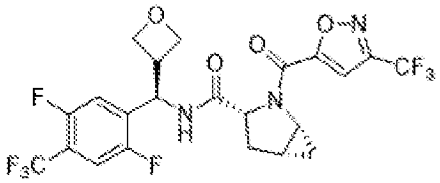
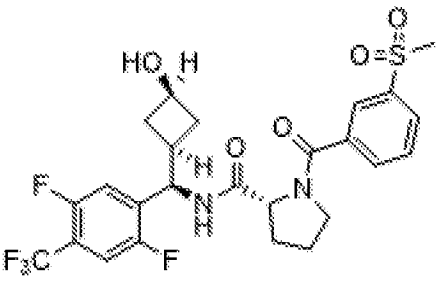
			Гц, 1H), 0,80 (ddd, J=11,4, 7,8, 4,7 Гц, 1H)	
818	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 499,2	^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 7,44 (dd, J=9,6, 5,7 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=10,6, 5,5 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,59-5,44 (m, 1H), 4,87 (dd, J=11,5, 3,6 Гц, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,57 (t, J=7,8, 6,5 Гц, 1H), 4,50 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,51-3,31 (m, 1H), 3,12 (td, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,80 (dd, J=13,5, 3,6 Гц, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 1H), 0,74-0,62 (m, 1H)	AA

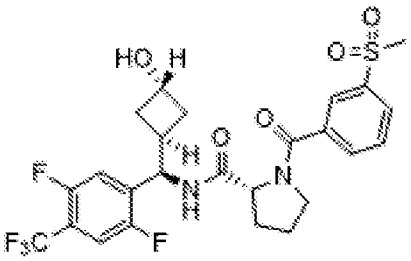
819	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 539,2	^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 7,94 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, J=9,6, 5,7 Гц, 1H), 7,45 (t, J=7,8, 0,5 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=10,5, 5,5 Гц, 1H), 5,62 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,99 (dd, J=11,4, 4,2 Гц, 1H), 4,85 (t, J=7,7, 6,6 Гц, 1H), 4,68 (t, J=7,8, 6,5 Гц, 1H), 4,62 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,62-3,44 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 1H), 1,92 (dd, J=13,5, 4,1 Гц, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,58 (d, J=2,0 Гц, 7H), 1,28-1,16 (m, 1H), 0,93-0,80 (m, 1H)	AC
820	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-метил-1H-индазол-7-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 535,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,92 (s, 1H), 8,74 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,75-7,50 (m, 3H), 5,49 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,00 (d, J=11,4 Гц, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,41 (s, 1H),	AA

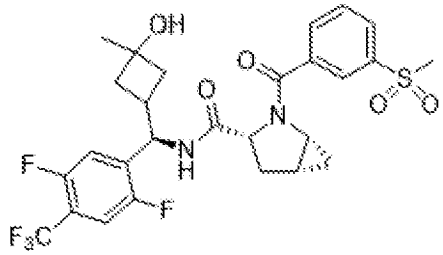
			4,25 (s, 1H), 3,44 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 1H), 1,88-1,61 (m, 2H), 1,13 (s, 1H), 0,78 (s, 1H).	
821	 (1R,3R,5R)-2-(5-хлор-1H-индазол-7-карбонил)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 539,2 (M+H)+	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,31 (s, 1H), 8,76 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,26-7,97 (m, 2H), 7,86-7,57 (m, 3H), 5,04 (dd, J=3,5, 11,4 Гц, 1H), 4,55 (t, J=7,9 Гц, 1H), 2,77-2,56 (m, 1H), 1,74 (ddd, J=4,6, 11,1, 31,9 Гц, 2H), 1,33-1,12 (m, 1H), 1,07 (dt, J=3,4, 7,2 Гц, 1H), 1,00-0,68 (m, 2H), 0,67-0,55 (m, 1H), 0,47 (t, J=9,0 Гц, 1H), 0,38 (d, J=4,0 Гц, 2H).	AA
822	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)метил)-2-(5-(1-гидроксиэтил)-2-метилизоникотиноил)-2-	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 524,2	^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 8,61 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,24-5,12 (m, 1H), 4,94 (ddd, J=11,3, 3,2, 1,5 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,09 (td, J=6,3, 2,7 Гц,	AD

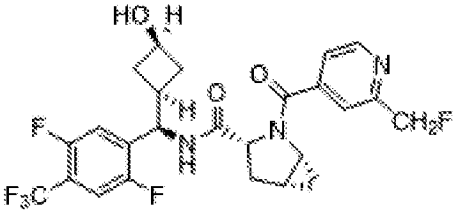
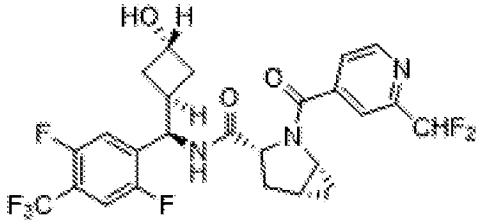
	азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид		1H), 2,72-2,61 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,01 (dd, J=13,5, 3,4 Гц, 1H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,49 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,26 (tdd, J=9,5, 6,4, 4,0 Гц, 1H), 1,03 (td, J=5,4, 2,5 Гц, 1H), 0,75-0,63 (m, 2H), 0,63-0,54 (m, 1H), 0,54-0,41 (m, 2H)	
823	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(5-(трифторметил)изоксазол-3-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 540,2 [M+H]	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 7,61-7,50 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 1H), 5,61 (d, J=10,2 Гц, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,73-4,55 (m, 2H), 4,41 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,10 (td, J=6,3, 2,6 Гц, 1H), 3,61-3,42 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,75-2,60 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 1H), 1,17 (td, J=5,5, 2,6 Гц, 1H), 0,96-0,79 (m, 1H)	AA

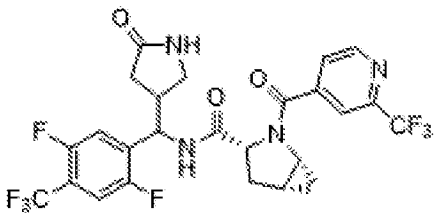
824	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3,4-диметилизоксазол-5-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 500,20 [M+H]	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,70 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,80 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (t, J=8,3 Гц, 1H), 5,47 (t, J=8,9 Гц, 1H), 4,89 (dd, J=11,5, 3,3 Гц, 1H), 4,64 (t, J=7,7, 6,3 Гц, 1H), 4,52 (t, J=7,8, 6,3 Гц, 1H), 4,37 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,73 (dd, J=13,5, 3,4 Гц, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,06-0,94 (m, 2H), 0,84-0,68 (m, 2H)	AA
825	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 500,2 [M+H]	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,70 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,80 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,55 (t, J=8,2 Гц, 1H), 5,50-5,43 (m, 1H), 4,89 (dd, J=11,5, 3,3 Гц, 1H), 4,64 (t, J=7,7, 6,4 Гц, 1H), 4,52 (t, J=7,8, 6,3 Гц, 1H), 4,37 (t, J=6,2 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,2 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,73	AA

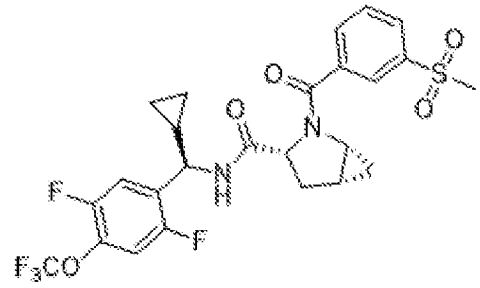
			(dd, J=13,6, 3,4 Гц, 1H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,04-0,96 (m, 1H), 0,85-0,71 (m, 2H)	
826	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(оксетан-3-ил)метил)-2-(3-(трифторметил)изоксазол-5-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд 540,10 [M+H]	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,77 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,88 (dd, J=11,4, 3,8 Гц, 1H), 4,66 (t, J=7,7, 6,3 Гц, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,39 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,23 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,51-3,36 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 1H)	AA
827	 (R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд 561,2 (M+H)+	^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,51 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,5 Гц, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,64 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=11,1, 5,4 Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,49 (dd, J=8,3, 5,2 Гц, 1H), 3,87 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,49-	AE

			3,44 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,35 (dt, J=12,1, 6,2 Гц, 1H), 2,23 (ddd, J=14,5, 7,4, 4,2 Гц, 1H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,84 (dq, J=20,4, 8,0, 6,8 Гц, 3H), 1,72 (ddt, J=11,9, 8,4, 4,2 Гц, 2H), 1,65-1,56 (m, 1H)	
828	 (R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)метил)-1-(3-(метилсульфонил)бензоил)пирролидин-2-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 561,2 (M+H)+	1H ЯМР (Метанол-d4) δ: 8,22 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,10 (dt, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,96 (dt, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 5,21 (d, J=10,9 Гц, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 4,44 (dd, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 3,64 (dt, J=10,0, 6,8 Гц, 1H), 3,54 (ddd, J=10,4, 6,8, 5,1 Гц, 1H), 2,72 (ddq, J=13,8, 9,1, 4,2 Гц, 1H), 2,44 (ddt, J=11,4, 7,6, 4,1 Гц, 1H), 2,32 (ddd, J=11,8, 8,2, 5,9 Гц, 1H), 2,18 (ddd, J=12,4, 8,3, 6,1 Гц,	AE

			1H), 2,06 (ddd, J=11,8, 7,8, 4,0 Гц, 1H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 2H)	
829	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 587,2	^{1}H ЯМР (Метанол-d_4) δ: 8,39 (t, J=1,8 Гц, 1H), 8,12 (ddd, J=8,0, 3,1, 1,3 Гц, 2H), 7,78 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=9,5, 5,7 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=11,3, 4,0 Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (ddd, J=13,7, 11,5, 6,4 Гц, 1H), 2,29 (dq, J=10,0, 4,3, 3,8 Гц, 2H), 2,03 (dd, J=14,2, 2,2 Гц, 1H), 1,99-1,86 (m, 3H), 1,81 (dq, J=9,0, 6,1 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,23 (td, J=5,4, 2,6 Гц, 1H), 0,90 (dt, J=8,8, 5,7 Гц, 1H)	AF

830	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)метил)-2-(2-(дифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,85 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,56 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,84 (t, J=1,1 Гц, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 7,49 (dd, J=11,0, 5,4 Гц, 1H), 7,07 (t, J=54,8 Гц, 1H), 5,05-4,94 (m, 2H), 3,85 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,25 (td, J=6,1, 2,5 Гц, 1H), 2,58 (dt, J=12,3, 6,2 Гц, 1H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,03 (h, J=7,5, 6,9 Гц, 2H), 1,71 (ddd, J=15,7, 11,3, 4,7 Гц, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,09 (td, J=5,1, 2,6 Гц, 1H), 0,75-0,70 (m, 1H)	AE
831	 (1R,3R,5R)-N-((R)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)метил)-2-(2-(дифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 7,95 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (dd, J=5,0, 1,3 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=9,4, 5,8 Гц, 1H), 6,49 (dd, J=10,7, 5,5 Гц, 1H), 5,95 (t, J=55,1 Гц, 1H), 4,29 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,14 (dd, J=11,4, 4,0 Гц, 1H), 3,54 (p, J=6,6 Гц, 1H), 2,42	AE

			(td, J=6,2, 2,6 Гц, 1H), 1,82 (ddd, J=13,6, 11,2, 6,3 Гц, 2H), 1,51 (ddt, J=11,4, 7,5, 3,9 Гц, 1H), 1,29 (ddd, J=12,7, 8,8, 6,0 Гц, 1H), 1,24-1,07 (m, 2H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,93 (ddd, J=12,0, 7,4, 4,5 Гц, 1H), 0,36 (td, J=5,4, 2,7 Гц, 1H), -0,01 (dt, J=9,0, 5,7 Гц, 1H)	
832	 (1R,3R,5R)-N-((S)-(2,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил)(5-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-(2-(трифторметил)изоникотиноил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛОЖИТ.) масса/заряд 546,2 (M+H)+	1H ЯМР (DMSO-d6) δ: 8,95 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,78 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,00 (t, J=1,1 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=9,3, 5,8 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,11 (t, J=8,5 Гц, 1H), 4,90 (dd, J=11,4, 3,6 Гц, 1H), 3,30 (dd, J=6,3, 2,8 Гц, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,57 (ddd, J=13,1, 11,3, 6,2 Гц, 1H), 2,26 (dd, J=16,8, 8,4 Гц, 1H), 2,15 (dd, J=16,9, 7,7	AE

			Гц, 1H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,15 (td, J=5,0, 2,5 Гц, 1H), 0,76 (dt, J=8,7, 5,3 Гц, 1H)	
833	 (1R,3R,5R)-N-((R)-циклопропил(2,5-дифтор-4-(трифторметокси)фенил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)бензоил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксамид	LCMS-ESI (ПОЛО ЖИТ.) масса/заряд 577,2 (M+H)+	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,33-8,66 (m, 1 H), 7,42-8,22 (m, 6 H), 4,09-4,98 (m, 2 H), 3,18-3,79 (m, 4 H), 2,52-2,76 (m, 1 H), 1,51-1,90 (m, 2 H), 0,81-1,27 (m, 2 H), -0,22-0,80 (m, 5 H).	C

[00512] **Составы.** Соединение, раскрытое в данном документе, и воду смешивали вместе. Добавляли либо 30% вес/об., либо 40% вес/об. гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HPBCD) и смесь перемешивали до растворения.

[00513] **In vitro модель зависимой от дозы модуляции АТРазы миофибрилл** Дозозависимые ответы измеряли с применением кальций-забуференного, сопряженного с пируваткиназой и лактатдегидрогеназой анализа АТРазы, предусматривающего следующие реагенты (концентрации выражены как конечные концентрации для анализа): PIPES калия (12 мМ), $MgCl_2$ (2 мМ), ATP (1 мМ), DTT (1 мМ), BSA (0,1 мг/мл), NADH (0,5 мМ), PEP (1,5 мМ), пируваткиназа (4 ед./мл), лактатдегидрогеназа (8 ед./мл) и пеногаситель (90 ppm). Значение pH регулировали до 6,80 при 22°C путем добавления гидроксида калия. Уровни кальция контролировали с помощью буферной системы, содержащей 0,6 мМ EGTA и различные концентрации кальция, для достижения концентрации свободного кальция, составляющей от 1×10^{-4} М до 1×10^{-8} М.

[00514] Миофибриллы сердца крупного рогатого скота получали путем гомогенизации подходящей ткани в присутствии детергента. Такая обработка обеспечивает удаление мембран и большинства растворимых цитоплазматических белков, но оставляет интактным актомиозиновый комплекс саркомеров сердца . Концентрации миофибрилл регулировали для достижения необходимого уровня гидролиза АТР (как правило, 0,25-1,0 мг/мл).

[00515] Дозозависимые ответы на химические вещества измеряли при концентрации кальция, соответствующей 25% максимальной активности АТРазы (pCa_{25}), так что предварительный эксперимент проводили для исследования ответа в виде активности АТРазы на значения концентрации свободного кальция в диапазоне от 1×10^{-4} М до 1×10^{-8} М. После этого смесь для анализа регулировали до pCa_{25}. Анализы проводили путем первоначального получения серий разведений исследуемого химического вещества с помощью аналитической смеси, которая в каждом случае содержала Pipes калия, $MgCl_2$, BSA, DTT, пируваткиназу, лактатдегидрогеназу, миофибриллы, пеногаситель, EGTA, $CaCl_2$ и воду. Анализ начинали с добавления равного объема раствора, содержащего Pipes калия, $MgCl_2$, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, пеногаситель и воду. Гидролиз ATP контролировали с помощью поглощения при 340 нм. Полученную кривую зависимости от дозы аппроксимировали по 4-параметрическому уравнению y=минимальное значение+((максимальное значение−минимальное значение)/(1+((EC50/X)^угол наклона))). AC1,4 определяли как концентрацию, при которой активность АТРазы в 1,4 раза превышала минимальное значение кривой зависимости от дозы. Значения AC1,4, представленные в таблице ниже, являются средними значениями, полученными на основе как минимум двух независимых исследований. В случае соединений, в отношении которых проводили два независимых исследования, отдельные значения отличались друг от друга в пределах двухкратной величины. В случае соединений, в отношении которых проводили более двух независимых исследований, обычная ошибка представляет собой следующее: среднее значение +/- 20-30%.

Прим. №	**$AC_{1,4}$ (мкМ)**		**Прим. №**	**$AC_{1,4}$ (мкМ)**		**Прим. №**	**$AC_{1,4}$ (мкМ)**		**Прим. №**	**$AC_{1,4}$ (мкМ)**
1	0,01405		**204**	0,4305		**407**	1,427		**610**	3,7735
2	0,01475		**205**	0,4322		**408**	1,479		**611**	3,788
3	0,01635		**206**	0,43375		**409**	1,484		**612**	3,527
4	0,01635		**207**	0,4436		**410**	1,4853		**613**	3,8643
5	0,01655		**208**	0,4457		**411**	1,493		**614**	3,8655
6	0,0171		**209**	0,4473		**412**	1,495		**615**	3,8905
7	0,01905		**210**	0,4487		**413**	1,511		**616**	3,5615
8	0,0198		**211**	0,4488		**414**	1,515		**617**	3,626
9	0,01995		**212**	0,4557		**415**	1,522		**618**	3,9205
10	0,02115		**213**	0,46035		**416**	1,528		**619**	3,929

Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)
11	0,0215		**214**	0,46651		**417**	1,53		**620**	3,94
12	0,0216		**215**	0,46655		**418**	1,5305		**621**	3,9478
13	0,0219		**216**	0,47455		**419**	1,542		**622**	3,9515
14	0,0227		**217**	0,4751		**420**	1,5455		**623**	3,975
15	0,02315		**218**	0,47985		**421**	1,4335		**624**	3,658
16	0,0238		**219**	0,48085		**422**	1,5655		**625**	4,01
17	0,02445		**220**	0,48095		**423**	1,5735		**626**	4,031
18	0,02455		**221**	0,4821		**424**	1,5805		**627**	4,037
19	0,02495		**222**	0,4825		**425**	1,5805		**628**	3,83
20	0,02545		**223**	0,48415		**426**	1,4595		**629**	4,051
21	0,0266		**224**	0,485		**427**	1,5865		**630**	3,9185
22	0,02715		**225**	0,4889		**428**	1,606		**631**	4,082
23	0,0287		**226**	0,49143		**429**	1,6075		**632**	4,0915
24	0,02875		**227**	0,4927		**430**	1,474		**633**	4,0935
25	0,0289		**228**	0,4974		**431**	1,6305		**634**	4,1045
26	0,0296		**229**	0,5053		**432**	1,6518		**635**	4,1355
27	0,031067		**230**	0,5074		**433**	1,656		**636**	3,919
28	0,03125		**231**	0,51875		**434**	1,66		**637**	3,9795
29	0,03155		**232**	0,5201		**435**	1,681		**638**	4,1835
30	0,0318		**233**	0,5241		**436**	1,7		**639**	4,1855
31	0,03275		**234**	0,5321		**437**	1,7085		**640**	4,2315
32	0,0335		**235**	0,5332		**438**	1,712		**641**	4,262
33	0,03455		**236**	0,5579		**439**	1,7125		**642**	4,2755

Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)
34	0,0361		**237**	0,55925		**440**	1,7235		**643**	4,3125
35	0,0372		**238**	0,56065		**441**	1,7265		**644**	4,3367
36	0,03765		**239**	0,5676		**442**	1,7305		**645**	4,351
37	0,0383		**240**	0,56845		**443**	1,7885		**646**	4,377
38	0,0394		**241**	0,5692		**444**	1,547		**647**	4,4125
39	0,0394		**242**	0,573		**445**	1,823		**648**	4,421
40	0,0398		**243**	0,5746		**446**	1,826		**649**	4,4365
41	0,04135		**244**	0,57925		**447**	1,831		**650**	4,0425
42	0,042933		**245**	0,582		**448**	1,844		**651**	4,4705
43	0,043375		**246**	0,582		**449**	1,845		**652**	4,5245
44	0,0434		**247**	0,5868		**450**	1,8545		**653**	4,5245
45	0,0435		**248**	0,59145		**451**	1,8635		**654**	4,538
46	0,0456		**249**	0,5932		**452**	1,8655		**655**	4,5443
47	0,0527		**250**	0,5978		**453**	1,5515		**656**	4,071
48	0,0531		**251**	0,60545		**454**	1,8665		**657**	4,572
49	0,05315		**252**	0,6066		**455**	1,877		**658**	4,159
50	0,0546		**253**	0,6092		**456**	1,882		**659**	4,605
51	0,0553		**254**	0,6139		**457**	1,8865		**660**	4,606
52	0,05535		**255**	0,6167		**458**	1,5845		**661**	4,1595
53	0,0574		**256**	0,632		**459**	1,8995		**662**	4,4365
54	0,0583		**257**	0,63215		**460**	1,915		**663**	4,6285
55	0,0606		**258**	0,6326		**461**	1,9174		**664**	4,669
56	0,06215		**259**	0,63725		**462**	1,9235		**665**	4,554

Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)
57	0,06485		**260**	0,63895		**463**	1,9305		**666**	4,7065
58	0,06485		**261**	0,64605		**464**	1,612		**667**	4,708
59	0,06495		**262**	0,64675		**465**	1,9455		**668**	4,71
60	0,0657		**263**	0,6526		**466**	1,961		**669**	4,727
61	0,0687		**264**	0,6615		**467**	1,9675		**670**	4,735
62	0,07198		**265**	0,6631		**468**	1,9855		**671**	4,776
63	0,07385		**266**	0,66745		**469**	1,9915		**672**	4,8355
64	0,0744		**267**	0,6696		**470**	1,9915		**673**	4,897
65	0,0748		**268**	0,6764		**471**	1,996		**674**	4,9025
66	0,0766		**269**	0,6767		**472**	1,807		**675**	4,9395
67	0,077863		**270**	0,668		**473**	2,035		**676**	4,59
68	0,0784		**271**	0,68735		**474**	2,036		**677**	4,987
69	0,08835		**272**	0,6904		**475**	1,866		**678**	4,993
70	0,08855		**273**	0,6841		**476**	2,071		**679**	5,023
71	0,08898		**274**	0,6977		**477**	2,0765		**680**	5,0333
72	0,09025		**275**	0,69215		**478**	2,082		**681**	5,0425
73	0,09745		**276**	0,7014		**479**	1,887		**682**	4,606
74	0,09935		**277**	0,7027		**480**	2,1525		**683**	5,096
75	0,10055		**278**	0,7012		**481**	2,157		**684**	5,1985
76	0,1008		**279**	0,70924		**482**	1,945		**685**	5,246
77	0,1016		**280**	0,713		**483**	2,168		**686**	5,284
78	0,10235		**281**	0,7104		**484**	2,014		**687**	5,299
79	0,10395		**282**	0,7195		**485**	2,0445		**688**	5,317

Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)
80	0,10455		**283**	0,72885		**486**	2,202		**689**	5,334
81	0,1048		**284**	0,73315		**487**	2,218		**690**	5,354
82	0,10845		**285**	0,73515		**488**	2,1245		**691**	5,3575
83	0,1146		**286**	0,74365		**489**	2,2325		**692**	5,379
84	0,1147		**287**	0,7212		**490**	2,1625		**693**	5,425
85	0,1157		**288**	0,7452		**491**	2,181		**694**	5,48
86	0,1312		**289**	0,7506		**492**	2,256		**695**	5,5132
87	0,13185		**290**	0,7542		**493**	2,271		**696**	5,525
88	0,13445		**291**	0,75595		**494**	2,274		**697**	5,5445
89	0,1357		**292**	0,7577		**495**	2,278		**698**	5,5675
90	0,13635		**293**	0,76035		**496**	2,291		**699**	5,5865
91	0,1384		**294**	0,7619		**497**	2,3075		**700**	5,588
92	0,13875		**295**	0,7671		**498**	2,335		**701**	5,643
93	0,1413		**296**	0,76785		**499**	2,344		**702**	5,6535
94	0,1425		**297**	0,76855		**500**	2,346		**703**	5,723
95	0,14463		**298**	0,7905		**501**	2,3495		**704**	5,725
96	0,1452		**299**	0,79235		**502**	2,3515		**705**	5,7373
97	0,1466		**300**	0,7928		**503**	2,3565		**706**	5,7465
98	0,14745		**301**	0,79429		**504**	2,3635		**707**	5,821
99	0,14845		**302**	0,79435		**505**	2,1945		**708**	5,8345
100	0,15015		**303**	0,79565		**506**	2,23		**709**	5,865
101	0,1559		**304**	0,74385		**507**	2,38		**710**	5,887
102	0,1574		**305**	0,8013		**508**	2,3805		**711**	5,9075

Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)
103	0,15845		**306**	0,8057		**509**	2,3995		**712**	5,9215
104	0,1611		**307**	0,8008		**510**	2,2505		**713**	6,039
105	0,16385		**308**	0,8085		**511**	2,4195		**714**	6,0545
106	0,164		**309**	0,822		**512**	2,252		**715**	6,057
107	0,1642		**310**	0,8061		**513**	2,3655		**716**	6,168
108	0,16885		**311**	0,8393		**514**	2,433		**717**	6,259
109	0,1712		**312**	0,841		**515**	2,441		**718**	6,2625
110	0,1732		**313**	0,8424		**516**	2,446		**719**	6,2628
111	0,1746		**314**	0,84602		**517**	2,4485		**720**	6,27
112	0,1762		**315**	0,8574		**518**	2,457		**721**	6,2885
113	0,17633		**316**	0,8325		**519**	2,367		**722**	6,3585
114	0,17705		**317**	0,86185		**520**	2,5075		**723**	6,4425
115	0,17745		**318**	0,86525		**521**	2,551		**724**	6,475
116	0,17905		**319**	0,8692		**522**	2,4145		**725**	6,507
117	0,17905		**320**	0,8613		**523**	2,582		**726**	6,547
118	0,1795		**321**	0,8725		**524**	2,583		**727**	6,61
119	0,1819		**322**	0,87315		**525**	2,4285		**728**	6,701
120	0,1826		**323**	0,87065		**526**	2,5923		**729**	6,7185
121	0,1828		**324**	0,8782		**527**	2,5985		**730**	6,7333
122	0,18585		**325**	0,88831		**528**	2,4294		**731**	6,763
123	0,189		**326**	0,88855		**529**	2,4895		**732**	6,7885
124	0,19985		**327**	0,8893		**530**	2,614		**733**	6,8025
125	0,20265		**328**	0,8776		**531**	2,553		**734**	6,866

Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)
126	0,2062		**329**	0,89215		**532**	2,6285		**735**	7,0265
127	0,2088		**330**	0,89718		**533**	2,5883		**736**	7,041
128	0,2103		**331**	0,8976		**534**	2,611		**737**	7,053
129	0,21185		**332**	0,9097		**535**	2,69		**738**	7,0545
130	0,21395		**333**	0,92095		**536**	2,696		**739**	7,1325
131	0,21584		**334**	0,92945		**537**	2,7025		**740**	7,156
132	0,2176		**335**	0,93615		**538**	2,6115		**741**	7,1615
133	0,2186		**336**	0,9372		**539**	2,753		**742**	7,2
134	0,21985		**337**	0,94775		**540**	2,7885		**743**	7,2015
135	0,22148		**338**	0,94805		**541**	2,789		**744**	7,232
136	0,2235		**339**	0,9511		**542**	2,806		**745**	7,244
137	0,2267		**340**	0,88975		**543**	2,813		**746**	7,268
138	0,2306		**341**	0,9606		**544**	2,8175		**747**	7,287
139	0,232		**342**	0,9661		**545**	2,818		**748**	7,314
140	0,2351		**343**	0,9742		**546**	2,6257		**749**	7,3175
141	0,23655		**344**	0,95545		**547**	2,836		**750**	7,331
142	0,2421		**345**	0,9744		**548**	2,66		**751**	7,3925
143	0,244		**346**	1,0139		**549**	2,8405		**752**	7,417
144	0,2462		**347**	1,0255		**550**	2,8425		**753**	7,42
145	0,24655		**348**	1,0273		**551**	2,8435		**754**	7,453
146	0,2474		**349**	1,0296		**552**	2,854		**755**	7,5435
147	0,248		**350**	1,0349		**553**	2,873		**756**	7,5875
148	0,25685		**351**	1,0354		**554**	2,688		**757**	7,6005

Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)
149	0,25885		**352**	0,97585		**555**	2,893		**758**	7,61
150	0,25885		**353**	1,0398		**556**	2,9075		**759**	7,6347
151	0,2616		**354**	1,0425		**557**	2,9265		**760**	7,661
152	0,26235		**355**	1,0472		**558**	2,928		**761**	7,696
153	0,26965		**356**	1,0535		**559**	2,7115		**762**	7,747
154	0,2715		**357**	1,0695		**560**	2,9638		**763**	7,879
155	0,27195		**358**	1,0947		**561**	2,9935		**764**	7,912
156	0,27265		**359**	1,1055		**562**	3,025		**765**	7,9325
157	0,2727		**360**	1,11		**563**	2,8195		**766**	7,933
158	0,27295		**361**	1,1125		**564**	3,077		**767**	8,015
159	0,2735		**362**	1,0375		**565**	3,077		**768**	8,033
160	0,274		**363**	1,143		**566**	3,0845		**769**	8,078
161	0,2746		**364**	1,04		**567**	3,1075		**770**	8,1255
162	0,27675		**365**	1,139		**568**	3,114		**771**	8,1415
163	0,2773		**366**	1,1445		**569**	3,182		**772**	8,175
164	0,27853		**367**	1,1962		**570**	3,1825		**773**	8,21
165	0,2792		**368**	1,2		**571**	3,1845		**774**	8,3045
166	0,28075		**369**	1,1795		**572**	3,205		**775**	8,31
167	0,2813		**370**	1,1806		**573**	3,224		**776**	8,3695
168	0,28755		**371**	1,216		**574**	3,2325		**777**	8,3805
169	0,28915		**372**	1,2085		**575**	3,245		**778**	8,418
170	0,29275		**373**	1,2258		**576**	2,838		**779**	8,423
171	0,29345		**374**	1,2265		**577**	3,2945		**780**	8,4235

Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)
172	0,29595		**375**	1,2153		**578**	3,3475		**781**	8,59
173	0,3001		**376**	1,2296		**579**	3,354		**782**	8,6395
174	0,3052		**377**	1,216		**580**	3,3545		**783**	8,7825
175	0,3064		**378**	1,227		**581**	3,364		**784**	8,852
176	0,3085		**379**	1,237		**582**	3,371		**785**	8,8883
177	0,3113		**380**	1,257		**583**	3,3715		**786**	8,9175
178	0,31405		**381**	1,268		**584**	3,397		**787**	8,931
179	0,3231		**382**	1,232		**585**	3,413		**788**	8,9395
180	0,3256		**383**	1,2725		**586**	3,4335		**789**	8,9635
181	0,32785		**384**	1,295		**587**	3,4385		**790**	8,9725
182	0,33249		**385**	1,3155		**588**	3,447		**791**	9,007
183	0,3361		**386**	1,3335		**589**	2,881		**792**	9,071
184	0,33645		**387**	1,34		**590**	3,4675		**793**	9,129
185	0,3371		**388**	1,3405		**591**	3,476		**794**	9,2425
186	0,33723		**389**	1,2325		**592**	3,477		**795**	9,3255
187	0,34095		**390**	1,3495		**593**	3,49		**796**	9,426
188	0,3496		**391**	1,3505		**594**	3,505		**797**	9,447
189	0,35245		**392**	1,268		**595**	3,5165		**798**	9,448
190	0,35695		**393**	1,3425		**596**	2,9335		**799**	9,4535
191	0,35925		**394**	1,3725		**597**	3,5295		**800**	9,537
192	0,3628		**395**	1,361		**598**	3,0525		**801**	9,578
193	0,3676		**396**	1,3975		**599**	3,5615		**802**	9,6005
194	0,38495		**397**	1,361		**600**	3,6113		**803**	9,622

Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)		Прим. №	$AC_{1,4}$ (мкМ)
195	0,3859		**398**	1,4045		**601**	3,276		**804**	9,7525
196	0,39065		**399**	1,4045		**602**	3,4595		**805**	9,817
197	0,39635		**400**	1,4048		**603**	3,6775		**806**	10
198	0,4034		**401**	1,378		**604**	3,679		**807**	4,609
199	0,40785		**402**	1,381		**605**	3,685		**808**	4,6765
200	0,40827		**403**	1,4025		**606**	3,696		**809**	4,951
201	0,411		**404**	1,4525		**607**	3,714		**810**	5,084
202	0,4116		**405**	1,4065		**608**	3,7405		**811**	8,7795
203	0,4299		**406**	1,4675		**609**	3,7443		**812**	1,5766
813	0,7101		**814**	0,4802		**815**	2,39995		**816**	2,77505
817	9,11455		**818**	4,15535		**819**	1,3468		**820**	0,9916
821	1,2142		**822**	5,894		**823**	2,76845		**824**	8,87405
825	9,3793		**826**	2,62795		**827**	0,15		**828**	0,1639
829	1,702		**830**	0,6694		**831**	0,6115		**832**	0,657
833	0,7424									

[00516] **Протокол эхокардиографии/ультразвукового исследования** Серийную эхокардиографию проводили с помощью системы визуализации, подходящей для ультразвукового исследования сердца у грызунов. Самцам крыс CD (возрастом 6-10 недель; 6-12 животных на группу) проводили канюлирование с применением катетера яремной вены для обеспечения доставки исследуемого вещества посредством внутривенной инфузии. Крыс подвергали анестезии с помощью вдыхаемого изофлурана (<1,75%), доставляемого в кислороде (0,8 л/ч.), и размещали их на платформе для визуализации, при этом конечности соответствующим образом выравнивали, чтобы обеспечить считывание электрокардиограммы с возможностью определения частоты сердцебиения. Температуру тела поддерживали в диапазоне 36-37,5 градусов Цельсия и показатели базального ритма поддерживали на уровне как минимум 350 ударов в минуту. Датчик для визуализации фиксировали в положении, чтобы регистрировать по короткой оси (SAX) в (M)-режиме изображения движения левого желудочка сердца на уровне

сосочковых мышц. Данные исходного уровня получали до начала доставки исследуемого образца. Исследуемый образец (соединение, раскрытое в данном документе в составе HPBCD) или контрольную среду-носитель, доставляли с помощью инфузионного насоса, присоединенного к катетеру яремной вены. Скорость инфузии исследуемого образца повышали с 15 мин. интервалами до максимального значения 5 мл/кг/ч. Ультразвуковые изображения получали с 5 мин. интервалами. Дополнительно собирали цельную кровь (не превышая объема 10 мкл) через хвостовую вену с теми же 5 мин. интервалами для последующего определения воздействия.

[00517] Образцы цельной крови анализировали посредством осаждения белка и жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) с применением мониторинга множественных реакций (MRM) в режиме положительной ионизации. Нижний предел количественного определения (LLOQ) в анализе составлял 1 нг/мл, а верхний предел количественного определения (ULOQ) составлял 10000 нг/мл. Пример 163 применяли в качестве внутреннего стандарта.

[00518] Анализ данных в автономном режиме на основе ультразвуковых изображений по SAX в M-режиме проводили для получения величин конечно-диастолического диаметра левого желудочка (LVEDD), конечно-систолического диаметра левого желудочка (LVESD) и последующего расчета фракции сокращения (%FS) с применением следующей формулы: %FS = ((LVEDD - LVESD)/LVEDD)*100. Минимальное эффективное воздействие (MEE) определяли как воздействие, при котором наблюдали 10% увеличение %FS относительно исходного уровня. MEE получали путем построения графика зависимости значений исследуемого воздействия от %FS и применения аппроксимации нелинейной кривой (log(воздействие) в зависимости от %FS; изменяемый угол наклона, 4 параметра). Ответ на среду-носитель в каждый момент времени усредняли, а все ответы на исследуемый образец нормализовали относительно исходного уровня и вычитали из согласованных по времени (усредненных) значений ответа на среду-носитель.

[00519] **Протокол получения петли объем-давление (PV-петля) (определение гемодинамических характеристик инвазивным методом).** Применяли катетеризацию левого желудочка с помощью катетера для измерения давления-объема с преобразователем в качестве альтернативного способа получения фармакодинамических конечных точек. Проводящий катетер для измерения давления-объема вводили через левую сонную артерию и продвигали в левый желудочек. Электрический сигнал, исходящий из катетера для изменения объема, применяли для получения показателей относительного объема с 5 мин. интервалами. Исходя из этих показателей, получали конечно-диастолический объем левого желудочка (LVEDV) и конечно-систолический объем левого желудочка (LVESV). Затем получали фракцию выброса с применением следующей формулы: %EF = ((LVEDV - LVESV)/LVEDV)*100. Минимальное эффективное воздействие (MEE) определяли как воздействие, при котором наблюдали 10% увеличение %EF относительно исходного уровня. MEE получали путем построения

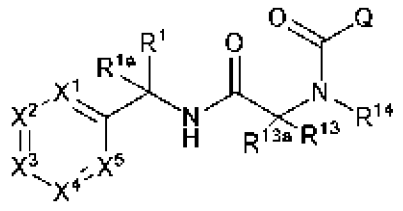
графика зависимости значений исследуемого воздействия от %EF и применения аппроксимации нелинейной кривой (log(воздействие) в зависимости от %EF; изменяемый угол наклона, 4 параметра). Ответ на среду-носитель в каждый момент времени усредняли, а все ответы на исследуемый образец нормализовали относительно исходного уровня и вычитали из согласованных по времени (усредненных) значений ответа на среду-носитель. Подготовка животных, доставка среды-носителя/исследуемого образца и отбор образцов крови для определения воздействия описаны в протоколе эхокардиографии/ультразвукового исследования.

Пример	**MEE* (несвязанный)**	**Состав**	**Протокол**
67	1,05	40% HPbCD, pH 4, NaOH	PV-петля
91	0,04	40% HPbCD	PV-петля
113	0,04	40% HPbCD	PV-петля
135	0,05	40% HPbCD	PV-петля
200	1,02	40% HPbCD	PV-петля
214	0,12	40% HPbCD	Эхокардиография
218	0,06	40% HPbCD	Эхокардиография
261	0,16	40% HPbCD	PV-петля
270	0,13	40% HPbCD	PV-петля
279	0,68	40% HPbCD	Эхокардиография
287	0,47	40% HPbCD	PV-петля
301	0,19	40% HPbCD	PV-петля
314	0,16	40% HPbCD	Эхокардиография
325	0,41	40% HPbCD	PV-петля
364	0,27	40% HPbCD	Эхокардиография и PV-петля
402	0,18	40% HPbCD	PV-петля

*MEE означает минимальное эффективное воздействие. В значении MEE делали поправку на связывание белков в плазме крови крыс.

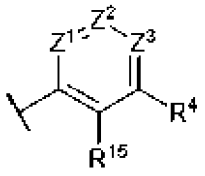
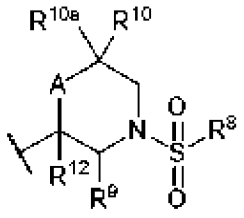
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с формулой (I):



(I),

где

Q представляет собой  , или  , или 5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома кольца, независимо выбранные из N, O и S, который необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из C_1-C_6алкила и галоген-C_1-C_6алкила;

A отсутствует, представляет собой кислород, N(H), N(C_1-C_6алкил) или $CR^{11}R^{11a}$;

X^1 представляет собой N или CR^2;

каждый из X^2, X^3, X^4 и X^5 независимо выбран из N и CR^3, при условии, что 0, 1 или 2 из X^1, X^2, X^3, X^4 и X^5 представляют собой N, а остальные представляют собой CR^2 или CR^3;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила и галогена;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, гидрокси-C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_3-C_7циклоалкила, необязательно замещенного 1 или 2 группами, выбранными из гидрокси, галогена и C_1-C_4алкила, гидрокси-C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкила, гидрокси-C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 гетероатома кольца, независимо выбранные из N, O и S, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо, гидрокси, галогена и C_1-C_4алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкила, C_1-C_6алкокси, галоген-C_1-C_6алкокси и SF_5;

или

R^1 и R^2, взятые в комбинации, образуют двухвалентную группу, выбранную из -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -OCH_2-, -CH_2OCH_2-, -OCH_2CH_2, -$CH_2N(H)CH_2$- и -$CH_2N(C_1$-C_4алкил)CH_2-, каждая из которых необязательно замещена C_1-C_4алкилом или гидрокси-C_1-C_4алкилом, и при этом атом кислорода в -OCH_2CH_2- или -OCH_2- присоединен к атому углерода в CR^2;

R^3 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкила, C_1-C_6алкокси, галоген-C_1-C_6алкокси и SF_5;

Z^1 представляет собой N или CR^5;

Z^2 представляет собой N или CR^6;

Z^3 представляет собой N или CR^7, где 0, 1 или 2 из Z^1, Z^2 и Z^3 могут представлять собой N;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, галоген-C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил, циано, бензоил, SO_2-R^8 или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем гетероциклоалкил замещен 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C(O)C_1-C_6алкила и SO_2-R^8, и при этом, если R^4 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил или C_3-C_7циклоалкил, он необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из гидрокси, циано, CO_2H, CO_2C_1-C_6алкила и $C(O)NH_2$;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкокси, амино, моно- или ди-C_1-C_6алкиламино, C_3-C_7циклоалкиламино или -N(H)C(O)C_1-C_4алкил, где каждый из алкила или циклоалкила необязательно замещен гидрокси;

R^6 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил или галоген; или

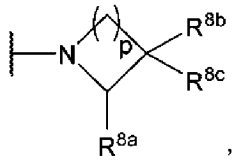
R^5 и R^6, взятые в комбинации с промежуточными атомами, образуют 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома кольца, выбранные из N, O и S;

R^7 и R^8, взятые в комбинации, образуют двухвалентную группу, выбранную из -CH_2CH_2- и -$CH_2CH_2CH_2$-; или

R^7 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или SO_2C_1-C_6алкил;

R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, $NR^{8d}R^{8e}$, C_3-C_7циклоалкил, галоген-C_1-C_6алкил или бензил, где каждый из алкила, циклоалкила или галогеналкила необязательно замещен гидрокси, CO_2H, CO_2C_1-C_6алкилом или $C(O)NH_2$; или

R^8 представляет собой группу формулы:



,

где

p равняется 1 или 2;

R^{8a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, бензил или фенил, необязательно замещенный C_1-C_6алкилом или галогеном;

R^{8b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, галоген-C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкокси, C_1-C_6алкокси-C_1-C_4алкил, C_3-C_7циклоалкил, циано, амино, N(H)C(O)C_1-C_6алкил, N(H)C(O)C_3-C_7циклоалкил, N(H)C(O)галоген-C_1-C_6алкил, CO_2H, $C(O)NH_2$, C(O)NH(C_1-C_6алкил), C(O)N(C_1-C_6алкил)$_2$, C(O)C_1-C_6алкил, C(O)галоген-

C_1-C_6алкил, SO_2C_1-C_6алкил, фенил, необязательно замещенный галогеном, C_1-C_4алкилом или галоген-C_1-C_4алкилом, бензил, необязательно замещенный галогеном, фенокси, необязательно замещенный галогеном, 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома кольца, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом кольца, выбранный из N, O или S, и 0, 1 или 2 дополнительных атома азота кольца, причем гетероарил необязательно замещен 1 или 2 C_1-C_6алкилами, и при этом алкокси необязательно замещен галогеном, фенилом или замещенным галогеном фенилом;

R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или

$CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси;

R^{8d} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатомы кольца, выбранные из N, O и S, и 0 или 1 дополнительный атом азота кольца, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила и C_1-C_6алкокси;

R^{8e} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или

$NR^{8d}R^{8e}$, взятый в комбинации, образует 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси и гетероарила, при этом гетероарил содержит 5 или 6 атомов кольца и содержит один гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, и 0 или 1 дополнительный атом азота кольца, или

$NR^{8d}R^{8e}$, взятый в комбинации, образует 5- или 6-членный гетероарил, необязательно содержащий 1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S;

R^9 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый из R^{10} и R^{10a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_1-C_6алкила; или

R^9 и R^{10}, взятые в комбинации, образуют двухвалентный мостик, выбранный из O, CH_2 и CH_2CH_2, и R^{10a} представляет собой водород;

R^{11a} представляет собой водород или галоген;

R^{12} представляет собой водород или галоген;

R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_6алкила, N(H)C_1-C_6алкила и N(H)C_3-C_7циклоалкила; или

R^{11} и R^{12}, взятые в комбинации, образуют двойную связь;

R^{13a} представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^{13} представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_6алкил;

R^{14} представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_6алкил; или

R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют насыщенный или частично ненасыщенный 4-7-членный гетероцикл, причем гетероцикл дополнительно содержит 0 или 1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, при этом гетероцикл необязательно конденсирован с бензокольцом или с насыщенным карбоциклом, содержащим 3-7 атомов кольца, или при этом гетероцикл необязательно взят вместе с насыщенным карбоциклом, содержащим 3-7 атомов кольца, с образованием спироциклического кольца, и при этом гетероцикл необязательно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, C_1-C_6алкила, C_2-C_6алкенила, C_2-C_6алкинила, галоген-C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси, C_3-C_7циклоалкила, O-C(O)пиридина, замещенного C_1-C_4алкилом и галоген-C_1-C_4алкилом; и

R^{15} представляет собой водород или галоген;

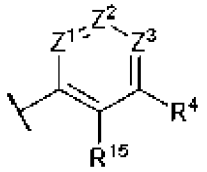
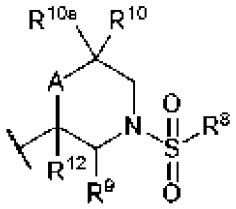
при условии, что:

(1) если R^4 представляет собой SO_2CH_3, то по меньшей мере один вариант R^1, R^2 или R^3 является отличным от водорода,

(2) если R^4 представляет собой галоген, трифторметил или циано, и R^6 представляет собой водород или галоген, то по меньшей мере один вариант R^1 или R^2 является отличным от водорода, или R^1 является отличным от метила,

(3) если R^5 представляет собой C_1-C_6алкокси, то R^4 является отличным от водорода или галогена, и

(4) если R^4 представляет собой C_1-C_6алкокси или C_1-C_6алкил, то R^2 является отличным от водорода.

2. Соединение по п. 1, где Q представляет собой  или .

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где

X^1 представляет собой CR^2, X^2 представляет собой N или CR^3, X^3 представляет собой CR^{3a}, X^4 представляет собой N или CR^3, и X^5 представляет собой CR^3;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил, циклопропил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси или галоген-C_1-C_4алкокси;

R^3 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1-C_4алкила, циклопропила, галоген-C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси и галоген-C_1-C_4алкокси; и

R^{3a} представляет собой галоген, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_3-C_7циклоалкил, C_3-C_7циклоалкил-C_1-C_4алкил, C_1-C_6алкокси, галоген-C_1-C_6алкокси или SF_5.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где

X^1 представляет собой CR^2;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4алкокси;

X^2 представляет собой CH или N;

X^3 представляет собой CR^{3a};

R^{3a} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_6алкокси или SF_5;

X^4 представляет собой CR^3 или N;

R^3 представляет собой водород или галоген; и

X^5 представляет собой CH.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где

X^1 представляет собой CR^2;

R^2 представляет собой водород, галоген, метил, этил, метокси или этокси;

каждый из X^2 и X^5 представляет собой CH;

X^3 представляет собой CR^{3a};

R^{3a} представляет собой галоген, метил, этил, фторметил, дифторметил, трифторметил, трифторметокси или SF_5;

X^4 представляет собой CR^3; и

R^3 представляет собой водород или галоген.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкилметила и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего гетероатом кольца, выбранный из N и O, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо, галогена и гидрокси, и при этом алкил или циклоалкил необязательно замещены гидрокси.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^1 представляет собой C_1-C_4алкил, трифторметил, C_3-C_5циклоалкил, C_3-C_5циклоалкилметил, оксетанил, тетрагидрофурил или азетидинил, где каждый из алкила, циклоалкила, оксетанила или азетидинила необязательно замещен гидрокси или галогеном.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^1 представляет собой метил, изопропил, циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, оксетанил, дифторметил, 1-гидроксициклопропил, 3-гидроксициклобутил, 3-гидрокси-3-метилциклобутил, 3-фтороксетанил или оксопирролидинил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где

каждый из R^{13} и R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_4алкила, C_3-C_5циклоалкила и C_3-C_5циклоалкилметила; и

R^{13a} представляет собой водород.

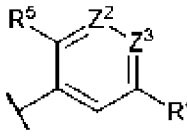
10. Соединение по любому из пп. 1-9, где каждый из R^{13} и R^{14} представляет собой метил, и R^{13a} представляет собой водород.

11. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^{13a} представляет собой водород; и R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют насыщенный или частично ненасыщенный 4-6-членный гетероцикл, причем гетероцикл дополнительно содержит 0 или 1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, где гетероцикл необязательно конденсирован с насыщенным карбоциклом, содержащим 3-7 атомов кольца, или при этом гетероцикл необязательно взят вместе с насыщенным карбоциклом, содержащим 3-7 атомов кольца, с образованием спироциклического кольца, и при этом гетероцикл необязательно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси и C_3-C_7циклоалкила.

12. Соединение по любому из пп. 1-8 и п. 11, где R^{13a} представляет собой водород; и R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей из азетидина, пирролидина, тиазолидина, пиперидина и морфолина, где гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с циклопропильным кольцом, и гетероциклическое кольцо дополнительно необязательно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, метила, гидроксиметила, метокси и циклопропила.

13. Соединение по любому из пп. 1-8, п. 11 и п. 12, где R^{13a} представляет собой водород; и R^{13} и R^{14}, взятые в комбинации с промежуточными атомами C и N, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо необязательно конденсировано с циклопропильным кольцом, и пирролидиновое кольцо дополнительно необязательно замещено 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, метила, гидроксиметила и циклопропила.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где

Q представляет собой 

;

Z^2 представляет собой N или CR^6; Z^3 представляет собой N или CR^7, где 0 или 1 из Z^2 и Z^3 может представлять собой N;

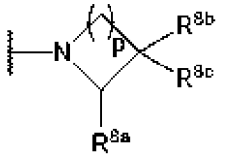
R^4 представляет собой C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, циано, SO_2-R^8 или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем гетероциклоалкил замещен 0, 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, C_1-C_6алкила, $C(O)C_1$-C_6алкила и SO_2R^8, и при этом каждый из алкила или циклоалкила необязательно замещен гидрокси, циано, CO_2H или $C(O)NH_2$;

R^5 представляет собой водород, C_1-C_4алкил, амино, моно- или ди-C_1-C_4алкиламино, C_3-C_6циклоалкиламино или -N(H)C(O)C_1-C_4алкил, где каждый из алкила или циклоалкила необязательно замещен гидрокси;

R^6 представляет собой водород, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_6алкил или галоген;

R^7 представляет собой водород или C_1-C_4алкил; и

R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, $NR^{8d}R^{8e}$, C_3-C_7циклоалкил или галоген-C_1-C_6алкил, где каждый из алкила, циклоалкила или галогеналкила необязательно замещен гидрокси, CO_2H, CO_2C_1-C_6алкилом или $C(O)NH_2$; или

R^8 представляет собой группу формулы: 

, где

p равняется 1 или 2;

R^{8a} представляет собой водород, C_1-C_6алкил или фенил, замещенный галогеном;

R^{8b} представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_5циклоалкил, циано, амино или SO_2C_1-C_6алкил;

R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или

$CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-6-членный карбоцикл или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси;

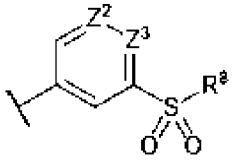
R^{8d} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий гетероатомы кольца, выбранные из N, O и S, и 0 или 1 дополнительный атом азота кольца, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила и C_1-C_6алкокси;

R^{8e} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; или

$NR^{8d}R^{8e}$, взятый в комбинации, образует 4-7-членный гетероциклоалкил, необязательно содержащий 1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из гидрокси, галогена, оксо, C_1-C_6алкила, C_1-C_6алкокси и гетероарила, при этом гетероарил содержит 5 или 6 атомов кольца и содержит один гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, и 0 или 1 дополнительный атом азота кольца, или

$NR^{8d}R^{8e}$, взятый в комбинации, образует 5- или 6-членный гетероарил, причем гетероарил необязательно содержит 1 дополнительный гетероатом кольца, выбранный из N, O и S.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где

Q представляет собой  ;

Z^2 представляет собой CH или N;

Z^3 представляет собой CH или N; и

R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или галоген-C_1-C_6алкил; или

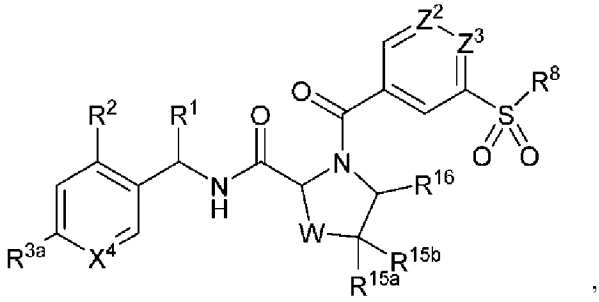
R^8 представляет собой группу формулы:  ;

R^{8b} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_5циклоалкил, циано или амино;

R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или

$CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-4-членный карбоцикл или 4- или 5-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси.

16. Соединение по любому из пп. 1-4 в соответствии с формулой:

 ,

где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкилметила и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего гетероатом кольца, выбранный из N и O, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо или гидрокси, и при этом алкил или циклоалкил необязательно замещены гидрокси;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4алкокси;

R^{3a} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил или SF_5;

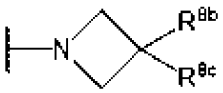
X^4 представляет собой CR^3 или N;

R^3 представляет собой водород или галоген;

Z^2 представляет собой CH или N;

Z^3 представляет собой CH или N;

R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или галоген-C_1-C_6алкил; или

R^8 представляет собой группу формулы:  ;

R^{8b} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_5циклоалкил, циано или амино;

R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или

$CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-4-членный карбоцикл или 4- или 5-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси;

W представляет собой связь, CH_2, CH_2CH_2 или CH_2O, где кислород является смежным с $CR^{15a}R^{15b}$; и

R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, C_1-C_4алкила, гидрокси-C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси и C_3-C_6циклоалкила; или

R^{15a} и R^{15b}, взятые в комбинации с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклическое циклопропильное кольцо; и

R^{16} представляет собой водород; или

R^{15a} и R^{16}, взятые в комбинации с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное циклопропильное кольцо.

17. Соединение по п. 16, где

X^4 представляет собой CR^3;

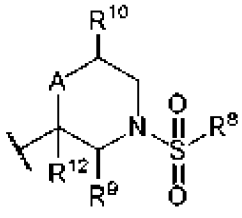
R^3 представляет собой водород или галоген;

W представляет собой CH_2;

Z^2 представляет собой N; и

Z^3 представляет собой CH.

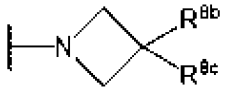
18. Соединение по любому из пп. 1-13, где

Q представляет собой 

;

A представляет собой кислород, N(H) или CHR^{11};

R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, $NR^{8d}R^{8e}$, C_3-C_7циклоалкил, галоген-C_1-C_6алкил или бензил, и при этом каждый из алкила, циклоалкила или галогеналкила необязательно замещен гидрокси, CO_2H, CO_2C_1-C_6алкилом или $C(O)NH_2$; или

R^8 представляет собой группу формулы: 

;

R^{8b} представляет собой водород, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_6циклоалкил, циано или амино;

R^{8c} представляет собой водород, гидрокси или C_1-C_6алкил;

R^{8d} представляет собой водород, C_1-C_6алкил, галоген-C_1-C_6алкил или C_3-C_7циклоалкил;

R^{8e} представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

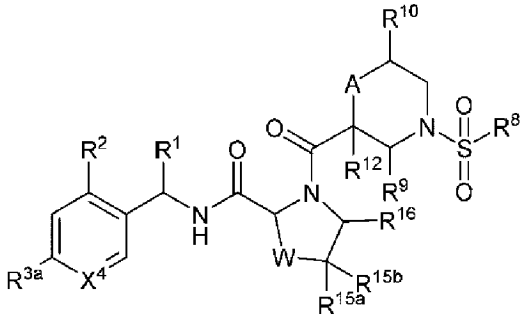
R^9 представляет собой водород;

R^{10} представляет собой водород; или

R^9 и R^{10}, взятые в комбинации, образуют двухвалентный метиленовый мостик; и

R^{11} представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

19. Соединение по любому из пп. 1-4 в соответствии с формулой:



,

где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, галоген-C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкилметила и 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего гетероатом кольца, выбранный из N и O, причем гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 группами, выбранными из оксо и гидрокси, и при этом алкил или циклоалкил необязательно замещены гидрокси;

R^2 представляет собой водород, галоген, C_1-C_4алкил или C_1-C_4алкокси;

R^{3a} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил или SF_5;

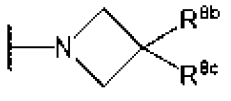
X^4 представляет собой CR^3 или N;

R^3 представляет собой водород или галоген;

Z^2 представляет собой CH или N;

Z^3 представляет собой CH или N;

R^8 представляет собой C_1-C_6алкил, C_3-C_7циклоалкил или галоген-C_1-C_6алкил; или

R^8 представляет собой группу формулы:  ;

R^{8b} представляет собой галоген, C_1-C_4алкил, галоген-C_1-C_4алкил, C_1-C_4алкокси, C_3-C_5циклоалкил, циано или амино;

R^{8c} представляет собой водород, галоген, гидрокси или C_1-C_6алкил; или

$CR^{8b}R^{8c}$, взятый в комбинации, образует спироциклический 3-4-членный карбоцикл или 4- или 5-членный гетероцикл, содержащий гетероатом кольца, выбранный из N, O и S, причем спироцикл необязательно замещен гидрокси, C_1-C_4алкилом, галоген-C_1-C_4алкилом или C_1-C_4алкокси;

W представляет собой связь, CH_2, CH_2CH_2 или CH_2O, где кислород является смежным с $CR^{15a}R^{15b}$; и

R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, C_1-C_4алкила, гидрокси-C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси и C_3-C_6циклоалкила; или

R^{15a} и R^{15b}, взятые в комбинации с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклическое циклопропильное кольцо; и

R^{16} представляет собой водород; или

R^{15a} и R^{16}, взятые в комбинации с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное циклопропильное кольцо, и R^{15b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидрокси, C_1-C_4алкила, гидрокси-C_1-C_4алкила, C_1-C_4алкокси и C_3-C_6циклоалкила.

20. Соединение, которое указано в таблице A, или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение, которое указано в таблице B, или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение, которое указано в таблице C, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 в форме фармацевтически приемлемой соли.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или вспомогательное средство и по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-23.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, где композиция составлена в форме, выбранной из группы, состоящей из инъекционной текучей среды, аэрозоля, таблетки, пилюли, капсулы, сиропа, крема, геля и трансдермального пластыря.

26. Упакованная фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтическую композицию по п. 24 или п. 25 и инструкции по применению композиции для лечения пациента, страдающего заболеванием сердца.

27. Упакованная фармацевтическая композиция по п. 26, где заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность.

28. Способ лечения заболевания сердца у млекопитающего, причем способ предусматривает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтической соли или фармацевтической композиции на его основе.

29. Способ по п. 28, где заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность.

30. Способ по п. 29, где сердечная недостаточность представляет собой застойную сердечную недостаточность.

31. Способ по п. 29, где сердечная недостаточность представляет собой систолическую сердечную недостаточность.

32. Способ модулирования саркомера сердечной мышцы у млекопитающего, причем способ предусматривает введение млекопитающему некоторого количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтической соли или фармацевтической композиции на его основе с модулированием саркомера сердечной мышцы у млекопитающего.

33. Способ стимулирования активности миозина сердечной мышцы у млекопитающего, причем способ предусматривает введение млекопитающему некоторого количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтической соли или фармацевтической композиции на его основе со стимулированием активности миозина сердечной мышцы у млекопитающего.

34. Соединение по любому из пп. 1-23 для применения в качестве лекарственного препарата.

35. Соединение по любому из пп. 1-23 для применения в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения сердечной недостаточности.

По доверенности