

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491848 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.11.01

(22) Дата подачи заявки  
2023.02.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/407* (2006.01)  
*A61K 31/4162* (2006.01)  
*A61K 31/53* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)

---

(54) ИНГИБИТОРЫ NLRP3

---

(31) 63/311,463; PCT/US2022/075421

(32) 2022.02.18; 2022.08.24

(33) US

(86) PCT/US2023/062771

(87) WO 2023/159148 2023.08.24

(88) 2023.10.05

(71) Заявитель:  
ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Чжан Сяоянь, Алам Рофул, Бейсек  
Лорен, Гилберт Бредли Б., Хоссейни  
Сейдмортеса, Хуарте Эдуардо, Ли  
Цзин, Лю Яо, Нидерер Кайл, Паркер  
Эрика Н., Пиллай Мену, Растелли  
Эттор, Сидоренко Надя, Чжан  
Наньцин, Чжен Тяньи, Уолл Мэтью  
Дж., - Хандоко (US)

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, которые применимы в качестве ингибиторов пути, включающего инфламмасому NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3), способам получения указанных соединений, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, способам применения указанных соединений в лечении различных заболеваний и расстройств, а также содержащим их лекарственным средствам и их применению при заболеваниях и расстройствах, опосредованных NLRP3.

---

A1

202491848

202491848

A1

## ИНГИБИТОРЫ NLRP3

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании заявки РСТ № РСТ/US2022/075421, поданной 24 августа 2022 года, и предварительной заявки на патент США № 63/311,463, поданной 18 февраля 2022 года, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте и для всех целей.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые применимы в качестве ингибиторов пути, включающего инфламмасому NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3). Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, способам применения указанных соединений в лечении различных заболеваний и расстройств, а также содержащим их лекарственным средствам и их применению при заболеваниях и расстройствах, опосредованных NLRP3.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Термин инфламماسома был введен Мартиноном и др. для описания молекулярной платформы, запускающей активацию воспалительных каспаз и процессинг цитокинов семейства интерлейкина 1 (IL-1) (Fabio Martinon et al., *Mol Cell* 10(2):417-26, 2002). Инфламмасы являются частью врожденной иммунной системы. Активация инфламмасом инициируется сборкой мультибелкового комплекса, включающего подобный нуклеотидсвязывающему домену олигомеризации (NOD) рецептор (NLR), адаптерный апоптоз-ассоциированный среск-подобный белок, содержащий домен рекрутирования каспазы (ASC), и эффекторную протеазу каспазу-1. Сборка комплекса приводит к активации каспазы-1 и высвобождению зрелых провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и IL-18.

Среди инфламмасом широко изучена инфламмасома белка 3 (NLRP3), принадлежащего к семейству NLR содержащего домены NACHT, LRR и PYD, и было обнаружено, что она активируется широким спектром факторов. Регуляторные механизмы активации NLRP3 обобщены в недавней обзорной статье (Seungwha Paik et al., *Cell Mol Immunol* 18(5):1141-1160, 2021).

Активация NLRP3 запускается различными инфекционными и неинфекционными молекулами, включая молекулярные побочные продукты старения, отсутствия физической активности и переизбытка. После активации он усиливает последующую выработку воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18. Мутации приобретения функции у NLRP3, связаны с несколькими генетическими расстройствами, включая криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS). Кроме того, NLRP3 участвует в многочисленных распространенных I) аутоиммунных, II) аутовоспалительных, III) нейродегенеративных, IV) сердечно-сосудистых и V) нервно-мышечных и мышечных дегенеративных заболеваниях, например, (Matthew S J Mangan et al., *Nat Rev Drug Discov* 17(8):588-606, 2018; Corcoran et al., *Pharmacol Rev* 73(3):968-1000, 2021; Dubuisson et al., *Cells* 10(11):3023, 2021). Активация инфламмосомы была также обнаружена в клетках пигментного эпителия сетчатки (RPE) и, как предполагается, является фактором, вызывающим дисфункцию и дегенерацию RPE (Gao et al., *Mediators Inflamm* 2015:690243, 2015). Кроме того, активация NLRP3 связана с тяжелыми случаями COVID-19 и синдромом высвобождения цитокинов (CRS), вызванным средствами клеточной терапии и биологическими методами лечения (Tracey L Freeman and Talia H Swartz *Front Immunol* 11:1518, 2020; Lin et al., *PLoS Pathog* 6; 15(6):e1007795, 2019).

Таким образом, ингибитор инфламмосомы NLRP3 может быть применен в клинической практике отдельно или в комбинации агентов в качестве новых видов терапии данных заболеваний. Таким образом, существует потребность в ингибиторах пути, включающего инфламмосому NLRP3, чтобы предложить новые и/или альтернативные способы лечения таких заболеваний и расстройств, связанных с инфламмосомами, таких как аутовоспалительный синдром лихорадки, криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), серповидноклеточная анемия, хроническая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH), подагра, гипероксалурия, псевдоподагра (хондрокальциноз), диабет I/II типа и связанные с ним осложнения (например, нефропатия, ретинопатия), фиброз, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, астма и аллергические воспаления дыхательных путей, расстройства, связанные с нейровоспалением (например, рассеянный склероз, инфекция головного мозга, острая травма, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона), нервно-мышечные и мышечные дегенеративные заболевания, атеросклероз и сердечно-сосудистый риск (например, снижение сердечно-сосудистого риска (CvRR), гипертония), гнойный гидраденит, заживление ран и образование рубцов, а также рак (например, рак толстой кишки, рак легких, миелопролиферативные новообразования, лейкозы, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз).

## Источники:

Fabio Martinon, Kimberly Burns, Jürg Tschopp The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta *Mol Cell* 10(2):417-26, 2002.

Seungwha Paik, Jin Kyung Kim, Prashanta Silwal, Chihiro Sasakawa, Eun-Kyeong Jo An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation *Cell Mol Immunol* 18(5):1141-1160, 2021.

Matthew S J Mangan, Edward J Olhava, William R Roush, H Martin Seidel, Gary D Glick, Eicke Latz Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases *Nat Rev Drug Discov* 17(8):588-606, 2018

Sarah Corcoran, Reena Halai, Matthew A Coope Pharmacological Inhibition of the Nod-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3 Inflammasome with MCC950 *Pharmacol Rev* 73(3):968-1000, 2021

Nicolas Dubuisson, Romain Versele, María A Davis-López de Carrizosa, Camille M Selvais, Sonia M Brichard, Michel Abou-Samra Walking down Skeletal Muscle Lane: From Inflammasome to Disease *Cells* 10(11):3023, 2021

Jiangyuan Gao, Ruozhou Tom Liu, Sijia Cao, Jing Z Cui, Aikun Wang, Eleanor To, Joanne A Matsubara NLRP3 inflammasome: activation and regulation in age-related macular degeneration *Mediators Inflamm* 2015:690243, 2015

Tracey L Freeman and Talia H Swartz Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19 *Front Immunol* 11:1518, 2020

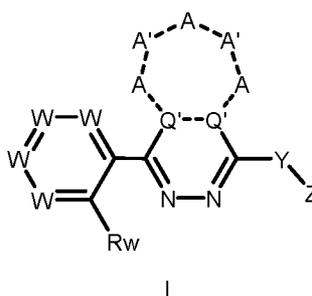
Lan Lin, Lei Xu, Weihua Lv, Li Han, Yaozu Xiang, Lei Fu, Meilin Jin, Rui Zhou, Huanchun Chen, Anding Zhang An NLRP3 inflammasome-triggered cytokine storm contributes to Streptococcal toxic shock-like syndrome (STSLs) *PLoS Pathog* 6;15(6):e1007795, 2019.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтические композиции, причем указанные соединения ингибируют путь, включающий инфламмасому NLRP3. В настоящем изобретении также предложены способы лечения или предотвращения заболеваний и/или расстройств, связанных с NLRP3, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединений согласно изобретению или их фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем документе описаны различные аспекты изобретения.

В настоящей заявке раскрыто соединение формулы I:



где:

$R_w$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил (например,  $CH_3$ ),  $C_{2-8}$ алкинил, галоген (например, F, Cl),  $C_{1-6}$ алкокси (например,  $OCH_3$ ), галоген- $C_{1-4}$ алкил (например,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ), галоген- $C_{1-4}$ алкокси (например,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ ), циано,  $-NH_2$ ,  $-N(C_{1-6}алкил)_2$ , тиол,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2N(C_{1-6}алкил)_2$ ,  $-S(=O)(C_{1-6}алкил)$ , циклоалкил,  $CHR_{1a}$ ,  $(C=O)R_{1a}$ ,  $OR_{1a}$ ,  $NR_{1b}$ ,  $S(=O)R_{1a}$ ,  $S(=O)_2R_{1a}$ ,  $O(C=O)R_{1a}$ ,  $(C=O)OR_{1a}$ ,  $NR_{1b}(C=O)R_{1b}$ ,  $(C=O)NR_{1b}$ ,  $(C=O)N(R_{1b})_2$ ,  $NR_{1b}(C=O)OR_{1a}$ ,  $O(C=O)NR_{1b}$ ,  $ONR_{1b}(C=NR_{1b})NR_{1b}$ ,  $NR_{1b}S(=O)_2$  или  $S(=O)_2NR_{1b}$ , где каждый  $C_{1-6}$ алкил, гетероцикл (например, 2,5-дигидрофуран-3-ил), гетероарил и арил обязательно замещены 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из  $R_5$ ;

каждый  $W$  независимо представляет собой CH,  $CR'$  или N;

каждый  $Q'$  независимо представляет собой N, C или CH;

каждый  $A$  независимо представляет собой CH,  $CH_2$ ,  $CR_a$ ,  $CHR_a$ ,  $CR_4$ ,  $CHR_4$ , N, NH,  $NR_a$ ,  $NR_4$ , S или O;

каждый  $A'$  независимо отсутствует или представляет собой CH,  $CH_2$ ,  $CR_a$ ,  $CHR_a$ ,  $CR_4$ ,  $CHR_4$ , N, NH,  $NR_a$ ,  $NR_4$ , S или O;

каждый  $R_a$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR_2$ ,  $=O$ ,  $=N-OR_2$ ,  $-SR_2$ ,  $-S(=O)R_2$ ,  $-S(=O)_2R_2$ ,  $-N(R_2)_2$ ,  $-NR_2S(=O)(=NR_2)R_2$ ,  $-NR_2S(=O)_2R_2$ ,  $-S(=O)_2N(R_2)_2$ ,  $-C(=O)R_2$ ,  $-OC(=O)R_2$ ,  $-C(=O)OR_2$ ,  $-OC(=O)OR_2$ ,  $-C(=O)N(R_2)_2$ ,  $-OC(=O)N(R_2)_2$ ,  $-NR_2C(=O)R_2$ ,  $-P(=O)(R_2)_2$ ,  $C_{1-4}$ алкил,  $(C_{1-4}алкил)_2$ , галоген- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкил, арил или моноциклический гетероарил;

каждый-- либо отсутствует, либо представляет собой одинарную или двойную связь;

$Y$  представляет собой  $C(R_{1a})_2$ ,  $C=O$ , O,  $NR_{1b}$  или связь;

каждый  $R_{1a}$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксил, циано,  $C_{1-4}$ алкил, дейтеро- $C_{1-4}$ алкил, галоген- $C_{1-4}$ алкил, амино или гидрокси- $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкил или арил;

каждый  $R_{1b}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил, дейтеро- $C_{1-4}$ алкил, галоген- $C_{1-4}$ алкил или гидроксид- $C_{1-4}$ алкил;

каждый  $R'$  независимо представляет собой гетероциклил, гетероарил, арил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси, дейтеро- $C_{1-4}$ алкил, галоген- $C_{1-4}$ алкил (например, трифторметил, дифторметил), галоген- $C_{1-4}$ алкокси (например, трифторметокси), гидроксид- $C_{1-4}$ алкил, галоген, гидроксид или циано,

каждый  $Z$  представляет собой гетероциклил, гетероарил, арил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{1-4}$ алкил, дейтеро- $C_{1-4}$ алкил, галоген- $C_{1-4}$ алкил, гидроксид- $C_{1-8}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $NH$ (гидроксид- $C_{1-6}$ алкил),  $NH$ ( $C_{1-6}$ алкокси), где каждый  $Z$  необязательно замещен  $OH$ ,  $NH_2$ ,  $-CO_2H$ , галогеном,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $C_{1-6}$  гидроксидалкилом,  $C_{2-6}$ ацилом,  $C_{2-6}$ алкановой кислотой,  $C_{2-6}$ алканоатным сложным эфиром или гетероциклилом, и где гетероциклил,  $C_{3-10}$ циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую в качестве членов кольца 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из  $R_2$ ;

$R_2$  независимо выбран из галогена, гидроксидила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, гидроксид- $C_{1-4}$ алкила, дейтерий- $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила, амина,  $C_{1-4}$ алкиламина,  $(C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>-амин, галоген- $C_{1-4}$ алкиламина,  $(C_{1-6}$ алкил)<sub>2</sub>-амин, гидроксид- $C_{1-4}$ алкиламина,  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-4}$ алкиламина, амин- $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкиламина- $C_{1-4}$ алкил,  $(C_{1-4}$ алкиламина)<sub>2</sub>- $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксид- $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкил- $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{3-10}$ циклоалкиламина,  $C_{3-10}$ циклоалкиламина- $C_{1-4}$ алкила, гетероарил- $C_{1-4}$ алкила, гетероариламина, гетероарил- $C_{1-4}$ алкиламина, гетероциклила, гетероциклил- $C_{1-4}$ алкила, гетероциклиламина, гетероциклиламина- $C_{1-4}$ алкила, гетероциклил- $C_{1-4}$ алкокси, гетероциклиламина- $C_{3-10}$ циклоалкила, фенила и фенил- $C_{1-4}$ алкокси,

где гетероарил представляет собой 5-6-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую в качестве членов кольца 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из  $N$ ,  $O$  или  $S$ ,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую в качестве членов кольца 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ ,

где  $C_{3-10}$ циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую кольцевую систему, и

где в каждом случае фенил, гетероарил, гетероциклил или  $C_{3-10}$ циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из  $R_3$ ;

$R_3$  независимо выбран из галогена, гидроксила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ алкил, галоген- $C_{1-4}$ алкил, amino,  $C_{1-4}$ алкокси и галоген- $C_{1-4}$ алкокси;

каждый  $R_4$  независимо выбран из галогена, гидроксила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила, amino,  $C_{1-4}$ алкиламино,  $(C_{1-4}$ алкил) $_2$ -amino,  $C_{1-4}$ алкокси, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гетероарила, гетероциклила и фенила,

где гетероарил представляет собой 5-6-членную моноциклическую или 9-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую в качестве членов кольца 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S,

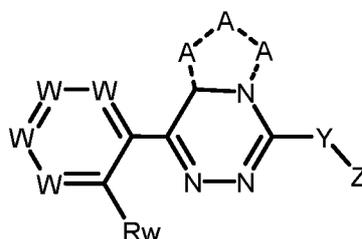
где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую или 9-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую в качестве членов кольца 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и

где в каждом случае фенил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из  $R_5$ ;

$R_5$  независимо выбран из галогена, гидроксила, циано, нитро,  $C_{1-4}$ алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила, amino,  $C_{1-4}$ алкиламино,  $(C_{1-4}$ алкил) $_2$ -amino, amino- $C_{1-4}$ алкила, гидрокси- $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ алкилкарбонила,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкилтио, галоген- $C_{1-4}$ алкокси и  $C_{3-10}$ циклоалкила;

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера и таутомерной формы.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение, имеющее структуру формулы II:



II

где:

каждый W независимо представляет собой CH, CR' или N;

каждый A независимо представляет собой CH, CH $_2$ , CR $_a$ , CR $_4$ , N, NH или NR $_4$ ;

каждый -- либо отсутствует, либо представляет собой одинарную или двойную связь;

Y представляет собой NR<sub>1b</sub> или связь;

каждый R<sub>w</sub> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкокси, галоген-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси или галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси;

каждый R<sub>1b</sub> независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкил, галоген-C<sub>1-4</sub>алкил или гидроксид-C<sub>1-4</sub>алкил;

каждый Z представляет собой гетероцикл, гетероарил, арил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>1-4</sub>алкил, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкил, галоген-C<sub>1-4</sub>алкил, гидроксид-C<sub>1-8</sub>алкил, NH(гидроксид-C<sub>1-6</sub>алкил), NH(C<sub>1-6</sub>алкокси), где каждый Z необязательно замещен OH, NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>1-6</sub> гидроксидалкилом, C<sub>2-6</sub>ацилом, C<sub>2-6</sub>алкановой кислотой, C<sub>2-6</sub>алканонатным сложным эфиром или гетероциклом, и где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую в качестве членов кольца 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> независимо выбран из галогена, гидроксид, циано, C<sub>1-4</sub>алкила, дейтеро-C<sub>1-4</sub>алкила, галоген-C<sub>1-4</sub>алкила, амино, C<sub>1-4</sub>алкиламино, (C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино, галоген-C<sub>1-4</sub>алкиламино, (галоген-C<sub>1-6</sub>алкил)<sub>2</sub>-амино, гидроксид-C<sub>1-4</sub>алкиламино, C<sub>1-4</sub>алкоксид-C<sub>1-4</sub>алкиламино, амино-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкиламино-C<sub>1-4</sub>алкил, (C<sub>1-4</sub>алкиламино)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>1-4</sub>алкил-C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкиламино, C<sub>3-10</sub>циклоалкиламино-C<sub>1-4</sub>алкил, гетероарил-C<sub>1-4</sub>алкил, гетероариламино, гетероарил-C<sub>1-4</sub>алкиламино, гетероцикл, гетероцикл-C<sub>1-4</sub>алкил, гетероциклиламино, гетероциклиламино-C<sub>1-4</sub>алкил, гетероцикл-C<sub>1-4</sub>алкокси, гетероциклиламино-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, фенил и фенил-C<sub>1-4</sub>алкокси,

где гетероарил представляет собой 5-6-членную моноциклическую или 6-10-членную бициклическую кольцевую систему, содержащую в качестве членов кольца 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую, 6-10-членную бициклическую или 13-16-членную полициклическую кольцевую систему, содержащую в качестве членов кольца 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

где C<sub>3-10</sub>циклоалкил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7-членную моноциклическую кольцевую систему,

где в каждом случае фенил, гетероарил, гетероцикл или C<sub>3-10</sub>циклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых выбран из R<sub>3</sub>;

$R_3$  независимо выбран из галогена, гидроксила, циано,  $C_{1-4}$ алкила, дейтеро- $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила, amino,  $C_{1-4}$ алкокси и галоген- $C_{1-4}$ алкокси;

$R'$  выбран из водорода, замещенного или незамещенного циклоалкила,  $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-4}$ алкила, галоген- $C_{1-6}$ алкокси, галогена,  $C_{1-6}$ алкокси, циано, гидрокси- $C_{1-4}$ алкила или арила, необязательно замещенного  $C_{1-4}$ алкилом;

каждый  $R_a$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR<sub>2</sub>, =O, =N-OR<sub>2</sub>, -SR<sub>2</sub>, -S(=O)R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>S(=O)(=NR<sub>2</sub>)R<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>2</sub>, -OC(=O)R<sub>2</sub>, -C(=O)OR<sub>2</sub>, -OC(=O)OR<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>C(=O)R<sub>2</sub>, -P(=O)(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,  $C_{1-4}$ алкил, ( $C_{1-4}$ алкил)<sub>2</sub>, галоген- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-7}$ гетероциклоалкил, арил или моноциклический гетероарил; и

$R_4$  независимо выбран из галогена, гидроксила, циано или  $C_{1-4}$ алкила;

где форма соединения выбрана из группы, состоящей из его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, таутомера и изотопно-обогащенной формы.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно описанию соединения по Формуле I или его формы, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтическая композиция может быть применена при лечении заболеваний и/или расстройств, связанных с активностью NLRP3. В другом аспекте настоящего изобретения предложена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно описанию соединений по Формуле I или их подформуле, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, и один или более терапевтических агентов. В другом аспекте настоящего изобретения предложена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, раскрытая в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы I или его подформулы, раскрытых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении заболевания или расстройства, при котором передача сигнала NLRP3 способствует патологии, и/или симптомам, и/или прогрессированию указанного заболевания или расстройства. В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или расстройства, при котором передача сигнала NLRP3 способствует патологии, и/или симптомам, и/или

прогрессированию указанного заболевания или расстройства, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его подформулы, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования активности инфламмосомы NLRP3 у субъекта, нуждающегося в этом, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его формы, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения Формулы I или его подформулы, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства.

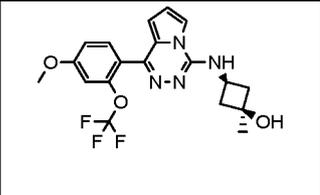
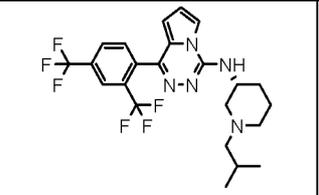
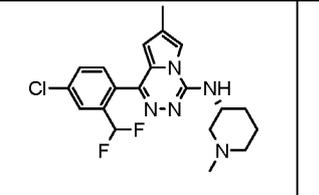
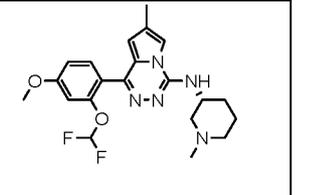
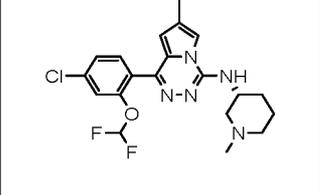
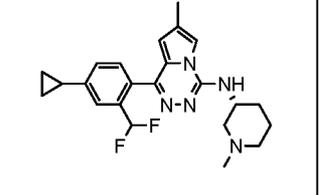
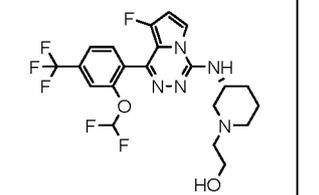
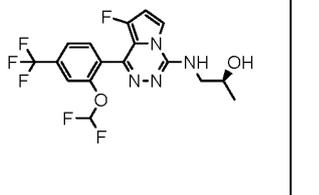
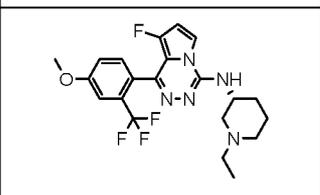
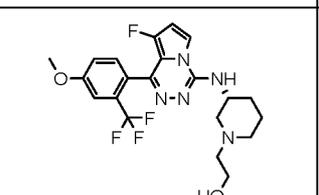
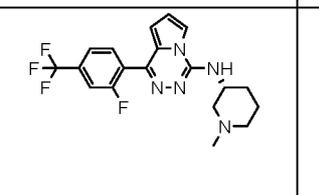
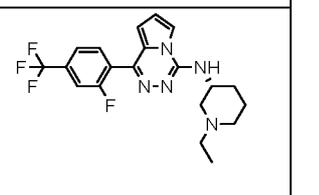
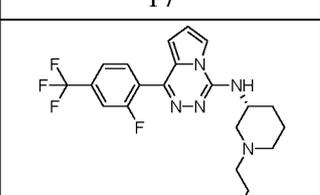
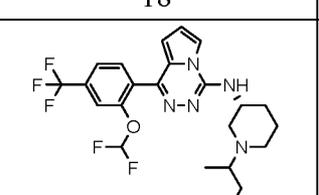
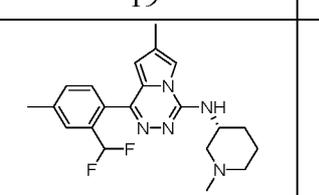
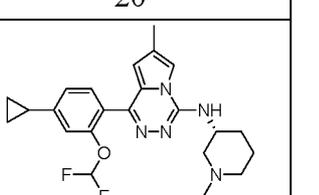
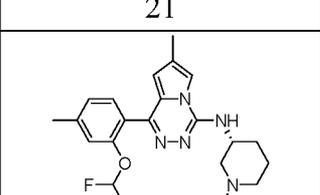
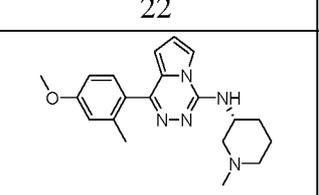
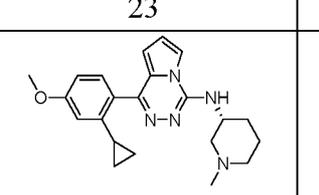
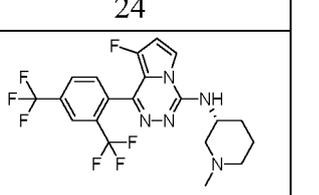
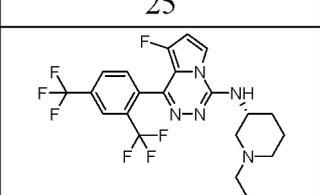
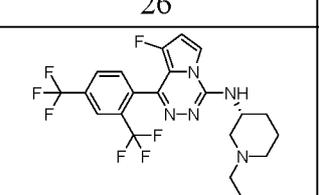
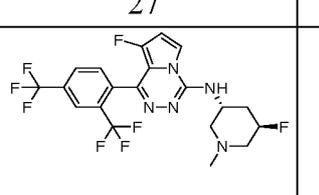
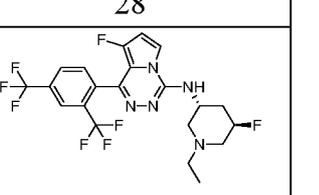
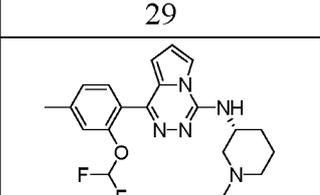
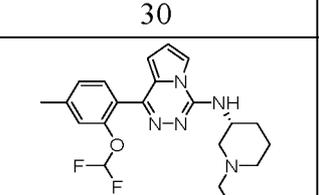
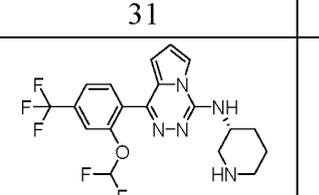
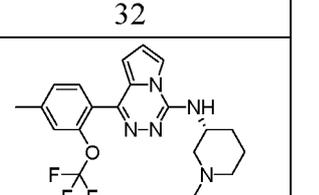
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению Формулы I или его подформулы, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства.

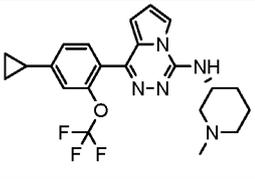
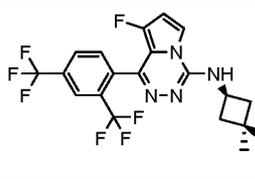
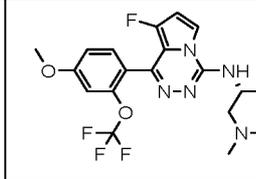
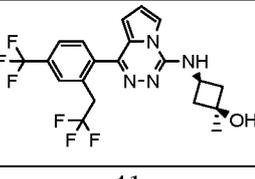
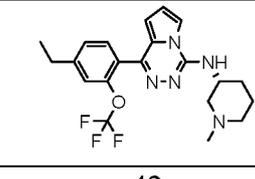
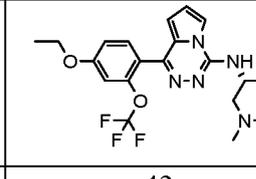
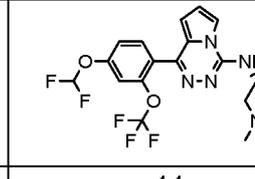
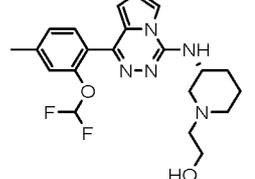
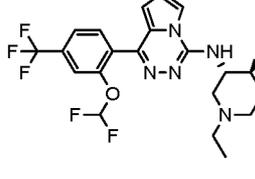
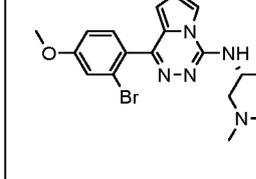
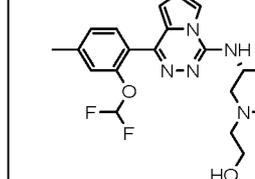
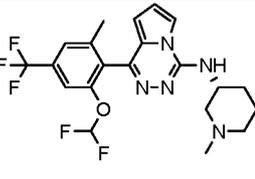
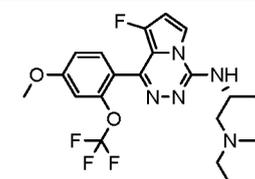
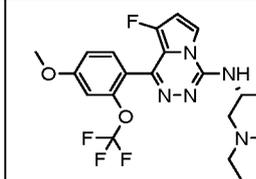
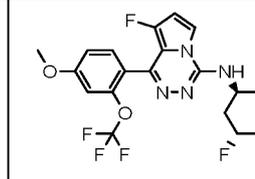
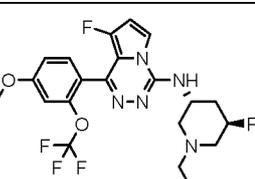
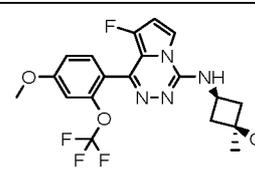
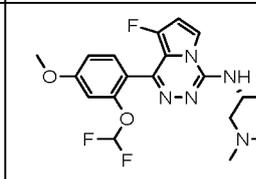
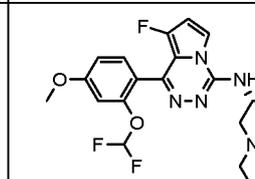
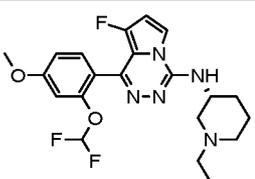
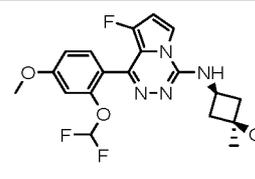
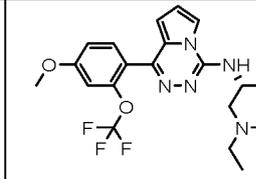
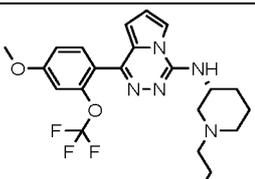
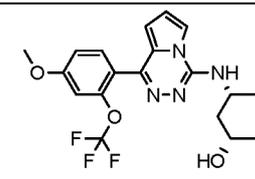
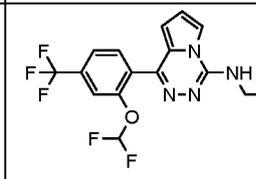
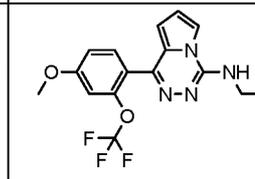
Другой аспект настоящего изобретения также относится к соединению Формулы I или его подформулы, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении заболевания или расстройства, выбранного из связанных с инфламмосомой заболеваний/расстройств, иммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний и аутовоспалительных заболеваний.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение предлагает соединения, выбранные из:

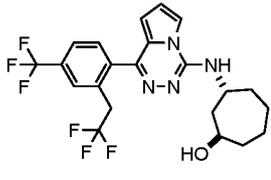
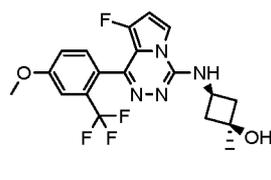
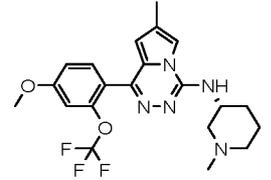
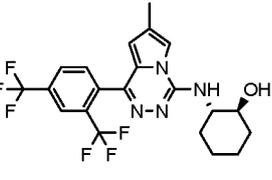
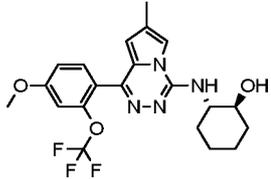
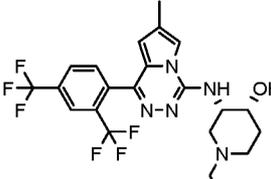
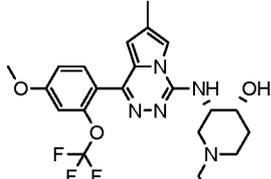
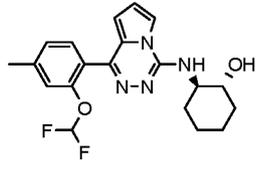
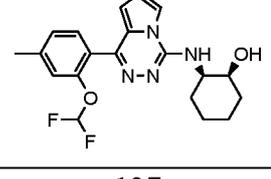
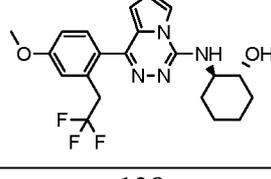
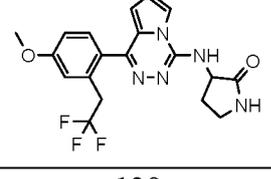
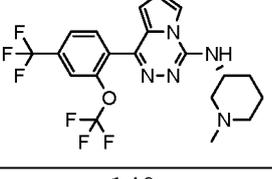
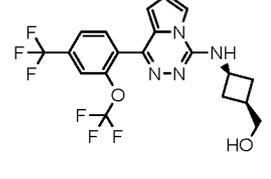
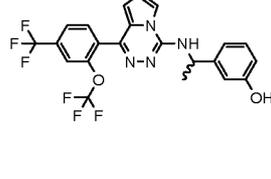
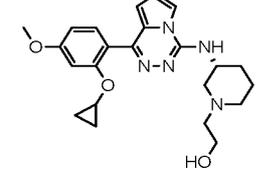
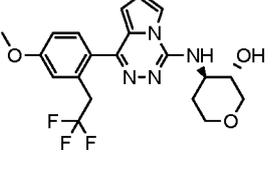
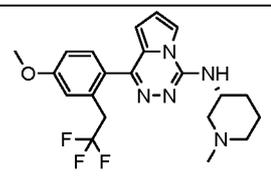
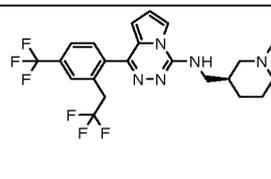
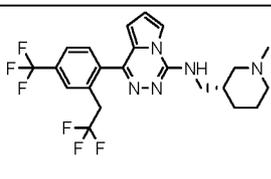
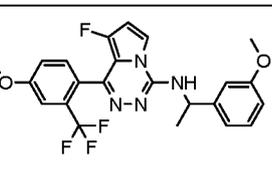
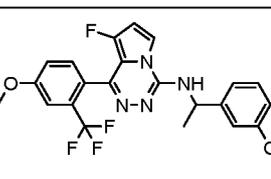
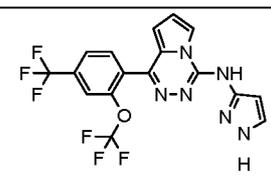
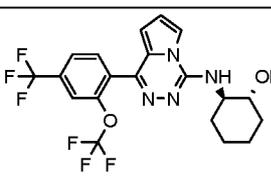
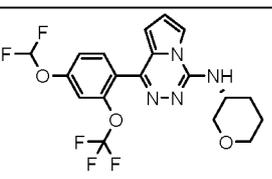
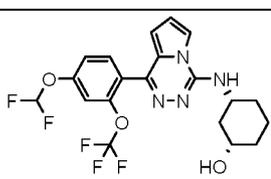
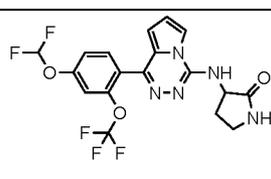
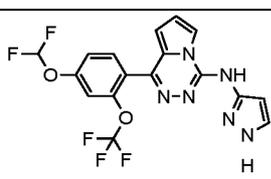
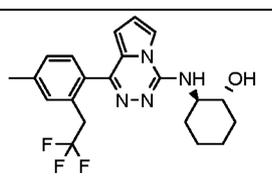
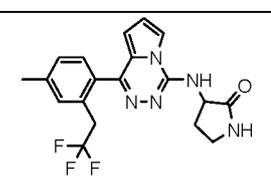
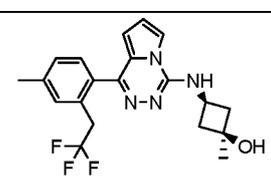
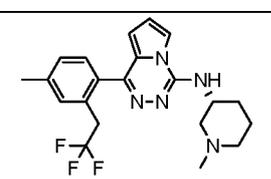
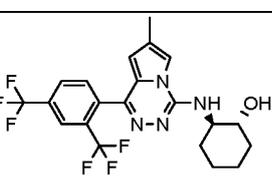
|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
|   |   |   |   |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
|   |   |   |   |
| 5 | 6 | 7 | 8 |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 9   | 10  | 11   | 12  |
|    |    |    |    |
| 13  | 14  | 15   | 16  |
|    |    |    |    |
| 17  | 18  | 19   | 20  |
|   |   |   |   |
| 21  | 22  | 23   | 24  |
|  |  |  |  |
| 25  | 26  | 27   | 28  |
|  |  |  |  |
| 29  | 30  | 31   | 32  |
|  |  |  |  |
| 33  | 34  | 35   | 36  |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 37  | 38  | 39   | 40  |
|    |    |    |    |
| 41  | 42  | 43   | 44  |
|    |    |    |    |
| 45  | 46  | 47   | 48  |
|   |   |   |   |
| 49  | 50  | 51   | 52  |
|  |  |  |  |
| 53  | 54  | 55   | 56  |
|  |  |  |  |
| 57  | 58  | 59   | 60  |
|  |  |  |  |
| 61  | 62  | 63   | 64  |

|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
|    |    |    |    |
| 65 | 66 | 67 | 68 |
|    |    |    |    |
| 69 | 70 | 71 | 72 |
|    |    |    |    |
| 73 | 74 | 75 | 76 |
|    |    |    |    |
| 77 | 78 | 79 | 80 |
|    |    |    |    |
| 81 | 82 | 83 | 84 |
|    |    |    |    |
| 85 | 86 | 87 | 88 |
|    |    |    |    |
| 89 | 90 | 91 | 92 |
|    |    |    |    |
| 93 | 94 | 95 | 96 |

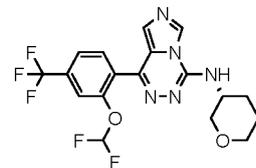
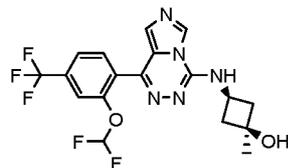
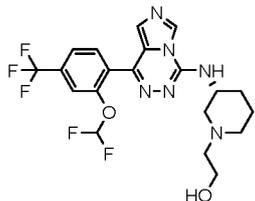
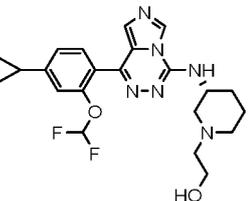
|     |                                     |                                     |                |
|-----|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
|     |                                     |                                     |                |
| 97  | 98                                  | 99                                  | 100            |
|     |                                     |                                     |                |
| 101 | 102<br>неопределённый<br>энантиомер | 103<br>неопределённый<br>энантиомер | 104            |
|     |                                     |                                     |                |
| 105 | 106                                 | 107                                 | 108            |
|     |                                     |                                     |                |
| 109 | 110                                 | 111                                 | 112            |
|     |                                     |                                     |                |
| 113 | 114                                 | 115                                 | 116            |
|     |                                     |                                     |                |
| 117 | 118                                 | 119                                 | 120            |
|     |                                     |                                     |                |
| 121 | 122                                 | 123                                 | 124            |
|     |                                     |                                     |                |
|     | 125<br>рацемат                      | 126<br>рацемат                      | 127<br>рацемат |

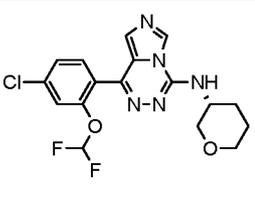
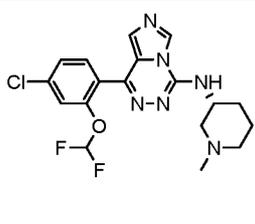
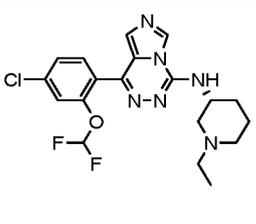
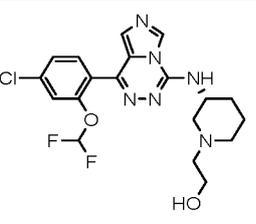
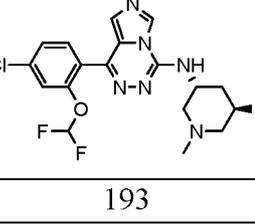
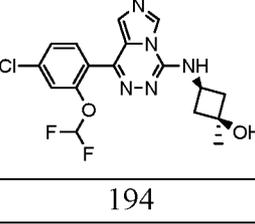
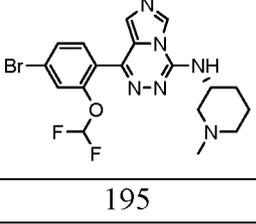
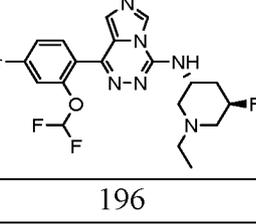
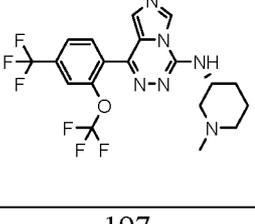
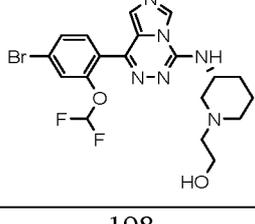
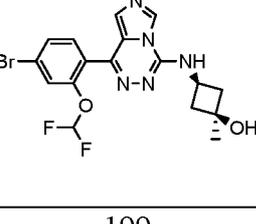
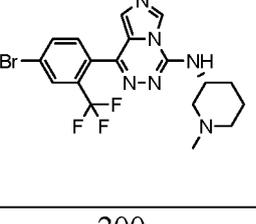
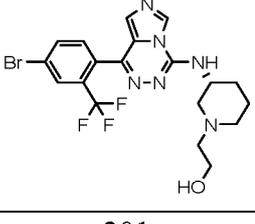
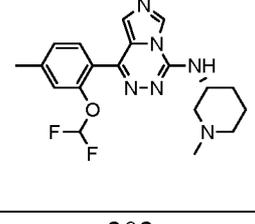
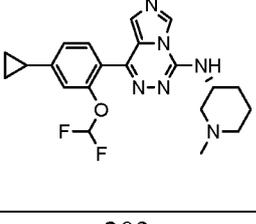
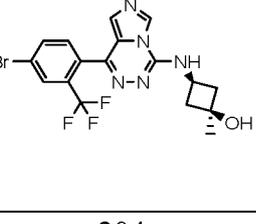
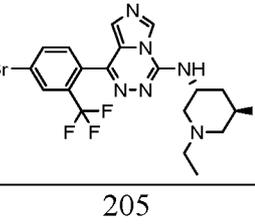
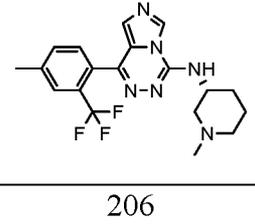
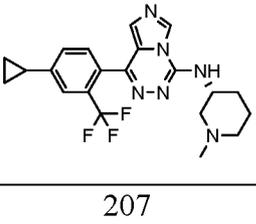
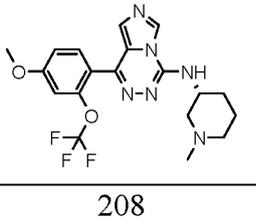
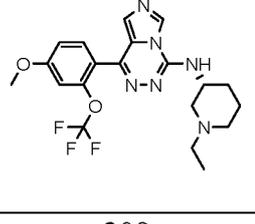
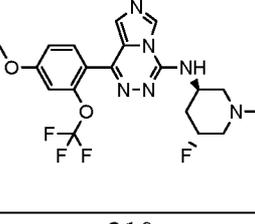
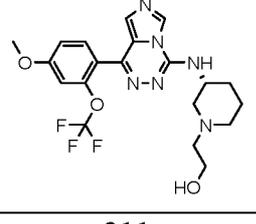
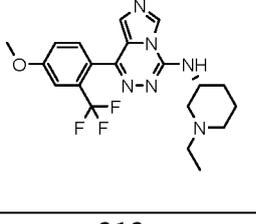
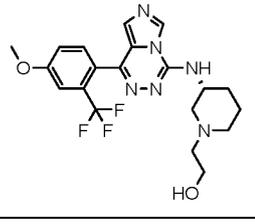
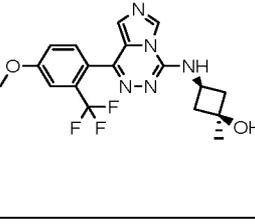
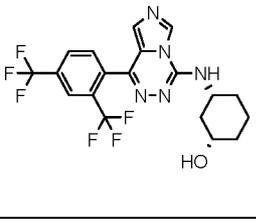
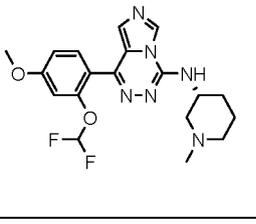
|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| 125<br><br>рацемат | 126<br>   | 127<br>   | 128<br>   |
| 129<br>            | 130<br>   | 131<br>   | 132<br>   |
| 133<br>            | 134<br>   | 135<br>   | 136<br>   |
| 137<br>           | 138<br>  | 139<br>  | 140<br>  |
| 141<br>          | 142<br> | 143<br> | 144<br> |
| 145<br>          | 146<br> | 147<br> | 148<br> |
| 149<br>          | 150<br> | 151<br> | 152<br> |
| 153<br>          | 154<br> | 155<br> | 156<br> |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 157 | 158 | 159 | 160 |
| 161 | 162 | 163 | 164 |
| 165 | 166 | 167 | 168 |
| 169 | 170 | 171 | 172 |
| 173 | 174 | 175 | 176 |
| 177 | 178 | 179 | 180 |
| 181 | 182 | 183 | 184 |
| 185 | 186 | 187 | 188 |

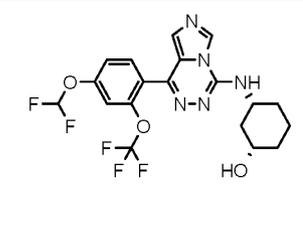
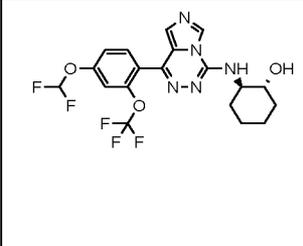
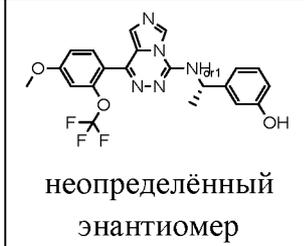
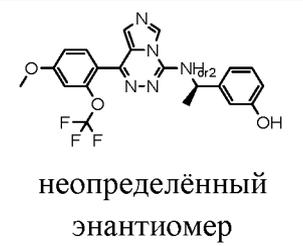
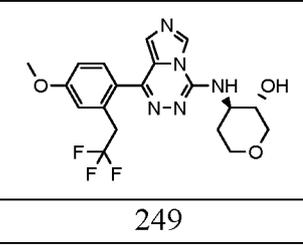
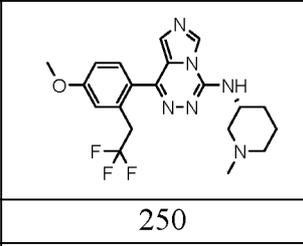
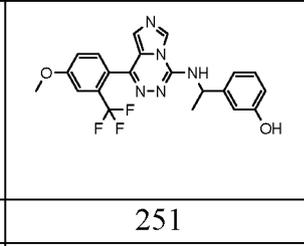
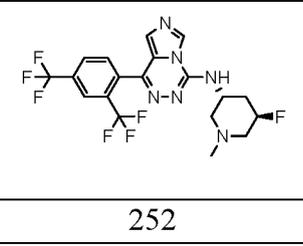
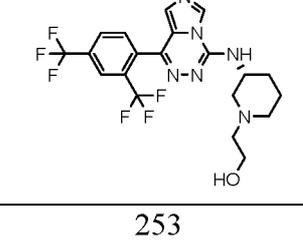
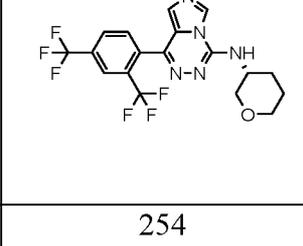
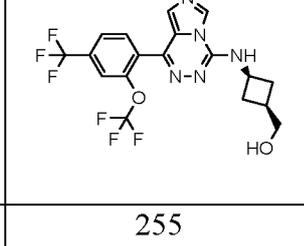
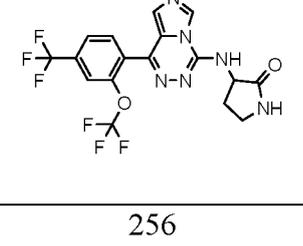
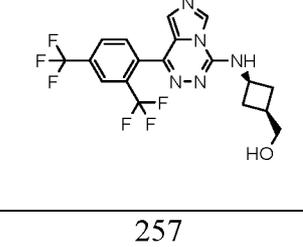
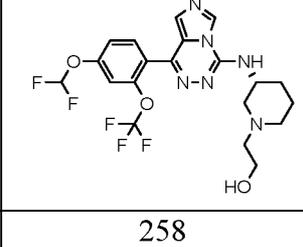
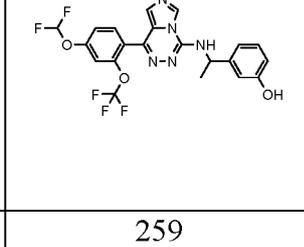
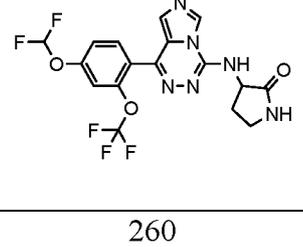
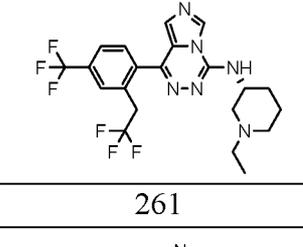
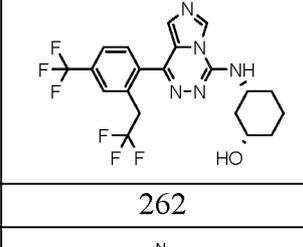
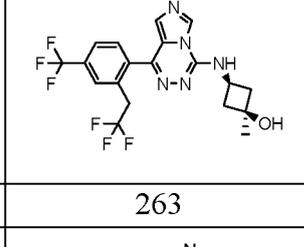
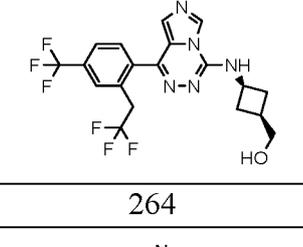
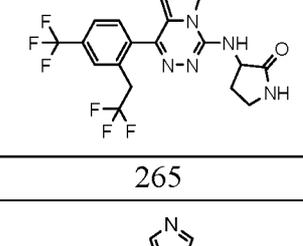
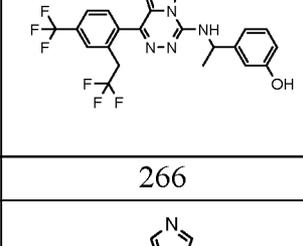
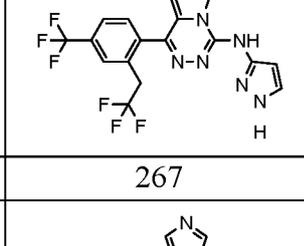
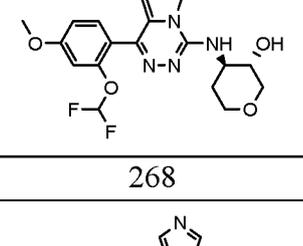
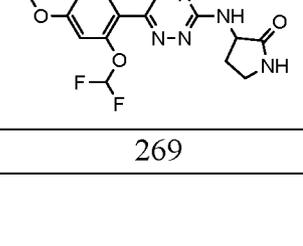
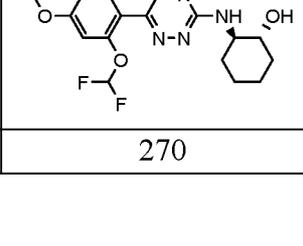
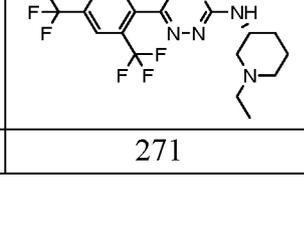
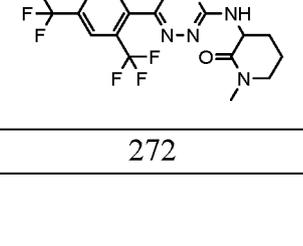
неопределённый  
энантиомер

неопределённый  
энантиомер



|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 189   | 190   | 191  | 192   |
|    |    |    |    |
| 193   | 194   | 195  | 196   |
|    |    |    |    |
| 197   | 198   | 199  | 200   |
|   |   |   |   |
| 201   | 202   | 203  | 204   |
|  |  |  |  |
| 205   | 206   | 207  | 208   |
|  |  |  |  |
| 209   | 210   | 211  | 212   |
|  |  |  |  |
| 213   | 214   | 215  | 216   |

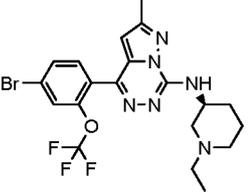
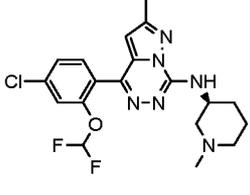
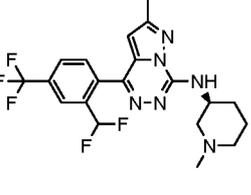
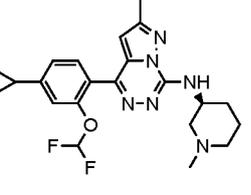
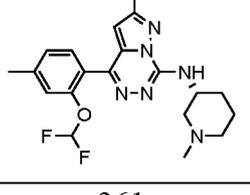
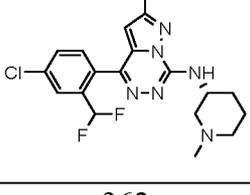
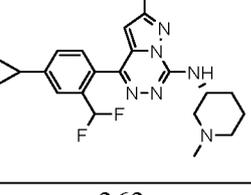
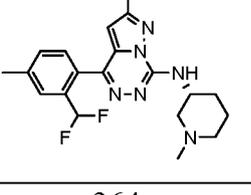
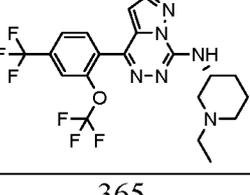
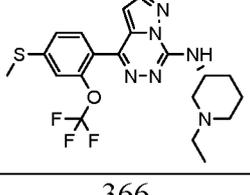
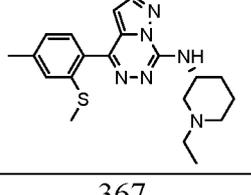
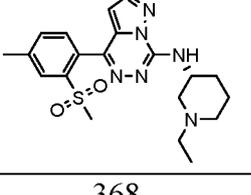
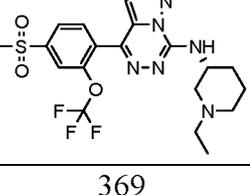
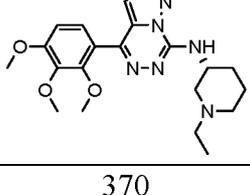
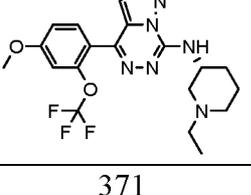
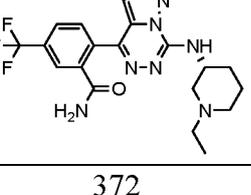
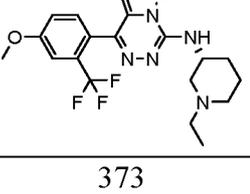
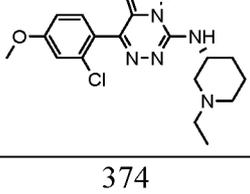
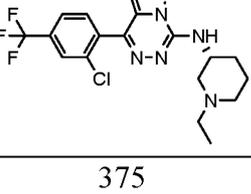
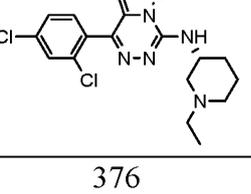
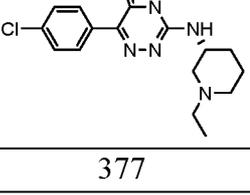
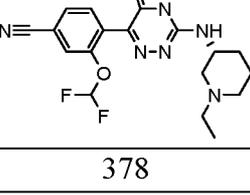
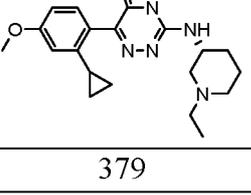
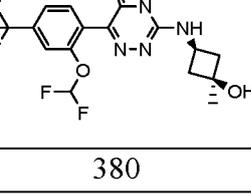
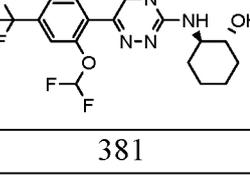
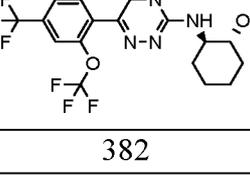
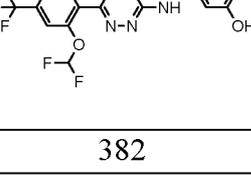
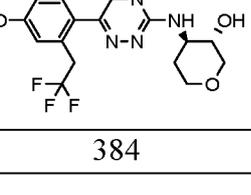
|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     |
| 217 | 218 | 219 | 220 |
|     |     |     |     |
| 221 | 222 | 223 | 224 |
|     |     |     |     |
| 225 | 226 | 227 | 228 |
|     |     |     |     |
| 229 | 230 | 231 | 232 |
|     |     |     |     |
| 233 | 234 | 235 | 236 |
|     |     |     |     |
| 237 | 238 | 239 | 240 |
|     |     |     |     |
| 241 | 242 | 243 | 244 |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    | <br>неопределённый<br>энантиомер | <br>неопределённый<br>энантиомер |
| 245   | 246   | 247  | 248   |
|    |    |                                  |                                  |
| 249   | 250   | 251  | 252   |
|    |    |                                  |                                  |
| 253   | 254   | 255  | 256   |
|   |   |                                 |                                 |
| 257   | 258   | 259  | 260   |
|  |  |                                |                                |
| 261   | 262   | 263  | 264   |
|  |  |                                |                                |
| 265   | 266   | 267  | 268   |
|  |  |                                |                                |
| 269   | 270   | 271  | 272   |

|     |     |                |     |
|-----|-----|----------------|-----|
|     |     |                |     |
| 273 | 274 | 275            | 276 |
|     |     |                |     |
| 277 | 278 | 279            | 280 |
|     |     |                |     |
| 281 | 282 | 283<br>рацемат | 284 |
|     |     |                |     |
| 285 | 286 | 287            | 288 |
|     |     |                |     |
| 289 | 290 | 291            | 292 |
|     |     |                |     |
| 293 | 294 | 295            | 296 |
|     |     |                |     |
| 297 | 298 | 299            | 300 |

|                              |     |     |                              |
|------------------------------|-----|-----|------------------------------|
|                              |     |     |                              |
| 301                          | 302 | 303 | 304                          |
|                              |     |     |                              |
| 305                          | 306 | 307 | неопределённый<br>энантиомер |
|                              |     |     |                              |
| неопределённый<br>энантиомер | 309 | 310 | 311                          |
|                              |     |     |                              |
| 313                          | 314 | 315 | 316                          |
|                              |     |     |                              |
| 317                          | 318 | 319 | 320                          |
|                              |     |     |                              |
| 321                          | 322 | 323 | 324                          |
|                              |     |     |                              |
| 325                          | 326 | 327 | 328                          |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 325 | 326 | 327 | 328 |
|     |     |     |     |
| 329 | 330 | 331 | 332 |
|     |     |     |     |
| 333 | 334 | 335 | 336 |
|     |     |     |     |
| 337 | 338 | 339 | 340 |
|     |     |     |     |
| 341 | 342 | 343 | 344 |
|     |     |     |     |
| 345 | 346 | 347 | 348 |
|     |     |     |     |
| 349 | 350 | 351 | 352 |
|     |     |     |     |
| 353 | 354 | 355 | 356 |
|     |     |     |     |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 357   | 358   | 359  | 360   |
|    |    |    |    |
| 361   | 362   | 363  | 364   |
|    |    |    |    |
| 365   | 366   | 367  | 368   |
|   |   |   |   |
| 369   | 370   | 371  | 372   |
|  |  |  |  |
| 373   | 374   | 375  | 376   |
|  |  |  |  |
| 377   | 378   | 379  | 380   |
|  |  |  |  |
| 381   | 382   | 382  | 384   |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     |
| 385 | 386 | 387 | 388 |
|     |     |     |     |
| 389 | 390 | 391 | 392 |
|     |     |     |     |
| 393 | 394 | 395 | 396 |
|     |     |     |     |
| 397 | 398 | 399 | 400 |
|     |     |     |     |
| 401 | 402 |     |     |

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, таутомера и изотопно-обогащенной формы.

В варианте 1 выполнения изобретения предложены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, как было описано выше.

В варианте 2 выполнения изобретения предложены соединения, выбранные из:

| № соединения | Название   |
|--------------|--|
| 1            | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол              |
| 2            | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                |
| 3            | (1s,3s)-1-метил-3-({2-метил-4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклобутан-1-ол |

|    |  |
|----|--|
| 4  | (1s,3s)-3-({4-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол                     |
| 5  | 1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 6  | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-(оксан-3-ил)пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |
| 7  | 1-{1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}-N,N-диметилпиперидин-3-амин                                |
| 8  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |
| 9  | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол               |
| 10 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-(2-метилпропил)пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 11 | 1-[4-хлор-2-(дифторметил)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 12 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 13 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                    |
| 14 | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметил)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин               |
| 15 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 16 | (2S)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пропан-2-ол                 |
| 17 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                    |
| 18 | 2-[(3R)-3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол         |
| 19 | 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                             |
| 20 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                              |
| 21 | 2-[(3R)-3-({1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол                   |
| 22 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]пропан-1-ол      |
| 23 | 1-[2-(дифторметил)-4-метилфенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 24 | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин             |

|    |  |
|----|--|
| 25 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин               |
| 26 | 1-(4-метокси-2-метилфенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                               |
| 27 | 1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                         |
| 28 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-8-фтор-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                    |
| 29 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 30 | 2-[(3R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол          |
| 31 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-8-фтор-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин          |
| 32 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин           |
| 33 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                       |
| 34 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |
| 35 | 1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 36 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 37 | 1-[4-циклопропил-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                |
| 38 | (1s,3s)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол           |
| 39 | 8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин             |
| 40 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин          |
| 41 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол |
| 42 | 1-[4-этил-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                       |
| 43 | 1-[4-этокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 44 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 45 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол             |

|    |  |
|----|--|
| 46 | (3S,4S)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол     |
| 47 | 1-(2-бром-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                              |
| 48 | (3S,4R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол     |
| 49 | 1-[2-(дифторметокси)-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин    |
| 50 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 51 | 2-[(3R)-3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 52 | 8-фтор-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин |
| 53 | N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]-8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 54 | (1s,3s)-3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 55 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-8-фтор-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 56 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин             |
| 57 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол  |
| 58 | (1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 59 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                   |
| 60 | N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин        |
| 61 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол        |
| 62 | (1S,3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                |
| 63 | (2R)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пропан-2-ол                  |
| 64 | 2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этан-1-ол                               |
| 65 | (2S)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пропан-2-ол                        |
| 66 | 1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол                     |

|    |   |
|----|---|
| 67 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-(оксан-4-ил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                                   |
| 68 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-оксолан-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                            |
| 69 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин              |
| 70 | (2R)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пропан-2-ол                         |
| 71 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол            |
| 72 | (1s,3s)-3-{{1-[2-хлор-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}-1-метилциклобутан-1-ол                      |
| 73 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-{{(2R)-оксолан-2-ил}метил}пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 74 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метил}пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин           |
| 75 | 1-(2-циклопропил-6-фтор-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 76 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 77 | 3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                |
| 78 | (1S,2S)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол           |
| 79 | (1R,2S)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол           |
| 80 | (1S,2S)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                    |
| 81 | (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                 |
| 82 | 1-(2-хлор-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                         |
| 83 | 2-[(3R)-3-{{1-[2-хлор-4-метоксифенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]этан-1-ол              |
| 84 | (1s,3s)-3-{{1-[2-хлор-4-метоксифенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}-1-метилциклобутан-1-ол               |
| 85 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 86 | 2-[(3R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 87 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин |

|     |   |
|-----|---|
| 88  | (1s,3s)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 89  | 3-[1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол  |
| 90  | (1R,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 91  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 92  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 93  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 94  | [3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил]метанол   |
| 95  | 1-[3-(дифторметокси)-4-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино} пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1-ил)фенил]пропан-1-он   |
| 96  | 3-[1-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол  |
| 97  | N-(1H-пиразол-3-ил)-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 98  | (3S,5R)-5-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилпиперидин-3-ол   |
| 99  | (1S,2S)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 100 | 3-[1-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |
| 101 | 3-[(1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)метил]фенол  |
| 102 | 3-[(1R)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол или 3-[(1S)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол |
| 103 | 3-[(1S)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол или 3-[(1R)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол |
| 104 | (1s,3s)-3-{{1-[2-(циклопропил-4-метоксифенил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 105 | 1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)-N-(1H-пиразол-3-ил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 106 | (1S,3R)-3-{{1-[2-(циклопропил-4-метоксифенил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино} циклогексан-1-ол  |

|     |  |
|-----|--|
| 107 | (1s,3s)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол        |
| 108 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол |
| 109 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 110 | (1R,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол          |
| 111 | (1S,2S)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол      |
| 112 | (3S,4R)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол            |
| 113 | (3R,4S)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол            |
| 114 | (3R,4R)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол            |
| 115 | (3S,4S)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол            |
| 116 | 3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                    |
| 117 | 8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |
| 118 | 1-(2-фтор-4-метокси-6-метилфенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 119 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 120 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 121 | (1S,2S)-2-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 122 | (1S,3R)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 123 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол  |

|     |   |
|-----|---|
| 124 | 3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 125 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1-метил-1H-тетразол-5-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 126 | (1S,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол и (1R,2S)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол |
| 127 | (1R,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол и (1S,2S)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол |
| 128 | (1S,3R)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол и (1R,3S)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол |
| 129 | (1R,3R)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол и (1S,3S)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол |
| 130 | (1s,3s)-3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 131 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 132 | (1S,2S)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 133 | (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 134 | (3S,4R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол   |
| 135 | (3S,4R)-1-этил-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-4-ол  |
| 136 | (1R,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 137 | (1S,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 138 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 139 | 3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |

|     |   |
|-----|---|
| 140 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин          |
| 141 | [(1s,3s)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклобутил]метанол    |
| 142 | 3-[1-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)этил]фенол                  |
| 143 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(циклопропилокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол     |
| 144 | (3S,4R)-4-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)оксан-3-ол                 |
| 145 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин              |
| 146 | N-{(3S)-1-метилпиперидин-3-ил}метил}-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин |
| 147 | N-{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}метил}-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин |
| 148 | 8-фтор-N-[1-(3-метоксифенил)этил]-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                |
| 149 | 3-[1-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)этил]фенол                    |
| 150 | N-(1H-пиразол-3-ил)-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 151 | (1R,2R)-2-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклогексан-1-ол       |
| 152 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                    |
| 153 | (1S,3R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклогексан-1-ол      |
| 154 | 3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пирролидин-2-он               |
| 155 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                    |
| 156 | (1R,2R)-2-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклогексан-1-ол             |
| 157 | 3-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пирролидин-2-он                      |
| 158 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклобутан-1-ол      |
| 159 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                |

|     |   |
|-----|---|
| 160 | (1R,2R)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                |
| 161 | 3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                         |
| 162 | 3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                  |
| 163 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 164 | (3S,4R)-4-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                      |
| 165 | (3S,4R)-4-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол               |
| 166 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 167 | (3S,4R)-4-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                        |
| 168 | (1R,2R)-2-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 169 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(фторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                |
| 170 | (3S,4R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилпиперидин-4-ол   |
| 171 | (3S,4R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол    |
| 172 | 3-[1-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол                    |
| 173 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(фторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол     |
| 174 | 3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                           |
| 175 | (3S,4R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол             |
| 176 | [(1R,3S)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексил]метанол              |
| 177 | (1R,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                  |
| 178 | 1-[2-(циклопропилокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 179 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(циклопропилокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |

|     |   |
|-----|---|
| 180 | (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол или (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол |
| 181 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол или (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол |
| 182 | 1-[2-(циклопропилокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 183 | [(1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол   |
| 184 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол  |
| 185 | 2-[(3R)-3-({1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол  |
| 186 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 187 | (1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 188 | 1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 189 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 190 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 191 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 192 | 2-[(3R)-3-({1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 193 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 194 | (1s,3s)-3-({1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 195 | 1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 196 | 1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 197 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 198 | 2-[(3R)-3-({1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 199 | (1s,3s)-3-({1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |

|     |   |
|-----|---|
| 200 | 1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                |
| 201 | 2-[(3R)-3-({1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол      |
| 202 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин              |
| 203 | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин        |
| 204 | (1s,3s)-3-({1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол       |
| 205 | 1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин       |
| 206 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин               |
| 207 | 1-[4-циклопропил-2-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин         |
| 208 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин           |
| 209 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 210 | N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин |
| 211 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 212 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин              |
| 213 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 214 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол    |
| 215 | (1S,3R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                |
| 216 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 217 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                  |
| 218 | (1s,3s)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол         |
| 219 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 220 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 221 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклопентан-1-ол         |

|     |  |
|-----|--|
| 222 | (1S,3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                |
| 223 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                |
| 224 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин         |
| 225 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол         |
| 226 | (1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол          |
| 227 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                              |
| 228 | 1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                               |
| 229 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 230 | N-[1-(3-метоксифенил)этил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 231 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-(1-фенилэтил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                                 |
| 232 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |
| 233 | 3-[(1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)метил]фенол                             |
| 234 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1H-пиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 235 | 3-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                           |
| 236 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол      |
| 237 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол             |
| 238 | 3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                      |
| 239 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 240 | (1S,3R)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 241 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол  |

|     |  |
|-----|--|
| 242 | (1R,2R)-2-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 243 | (1R,2R)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 244 | (1s,3s)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 245 | (1S,3R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 246 | (1R,2R)-2-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 247 | 3-[(1S)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол OR 3-[(1R)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол |
| 248 | 3-[(1R)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол OR 3-[(1S)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол |
| 249 | (3S,4R)-4-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 250 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 251 | 3-[1-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |
| 252 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 253 | 2-[(3R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 254 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 255 | [(1s,3s)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол  |
| 256 | 3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он  |
| 257 | [(1s,3s)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол  |
| 258 | 2-[(3R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол  |

|     |   |
|-----|---|
| 259 | 3-[1-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)этил]фенол                     |
| 260 | 3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пирролидин-2-он                   |
| 261 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 262 | (1S,3R)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклогексан-1-ол        |
| 263 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклобутан-1-ол |
| 264 | [(1s,3s)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклобутил]метанол     |
| 265 | 3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пирролидин-2-он                 |
| 266 | 3-[1-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)этил]фенол                   |
| 267 | N-(1H-пиразол-3-ил)-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 268 | (3S,4R)-4-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)оксан-3-ол                         |
| 269 | 3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пирролидин-2-он                            |
| 270 | (1R,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклогексан-1-ол                   |
| 271 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                             |
| 272 | 3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)-1-метилпиперидин-2-он                           |
| 273 | (3S,4R)-4-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)оксан-3-ол                               |
| 274 | (3S,4S)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)оксан-4-ол                               |
| 275 | (1s,4s)-4-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклогексан-1-ол                         |
| 276 | 3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пиперидин-2-он                                   |
| 277 | N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин        |
| 278 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол       |

|     |   |
|-----|---|
| 279 | 8-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 280 | (1R,2R)-2-({8-метил-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 281 | 1-[4-метокси-2-(пентафторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 282 | (1R,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 283 | (1S,2S)-1-метил-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол и (1R,2R)-1-метил-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол |
| 284 | 3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он  |
| 285 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 286 | (1R,2R)-2-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 287 | 3-({1-[4-хлор-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 288 | 3-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 289 | (3S,4R)-1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-4-ол   |
| 290 | (1S,2S)-2-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 291 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол  |
| 292 | (3S,4R)-4-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 293 | (1S,2S)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 294 | 3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 295 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 296 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |

|     |   |
|-----|---|
| 297 | 3-[1-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |
| 298 | (1s,3s)-3-({1-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 299 | (1s,3s)-3-({1-[4-хлор-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 300 | (1R,2R)-2-({1-[4-хлор-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 301 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 302 | (1S,3R)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 303 | 3-[1-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |
| 304 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 305 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 306 | (1R,2R)-2-({1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 307 | (1R,2R)-2-({1-[4-бром-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 308 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1S)-1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин или 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1R)-1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                       |
| 309 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1R)-1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин или 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1S)-1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                       |
| 310 | (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол или (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол |
| 311 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол или (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол |
| 312 | 1-[4-бром-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 313 | (3S,4R)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |

|     |   |
|-----|---|
| 314 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол   |
| 315 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(пентафторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 316 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(пентафторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол          |
| 317 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин          |
| 318 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол |
| 319 | (1s,3s)-3-{{1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}-1-метилциклобутан-1-ол       |
| 320 | 3-{{1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}пирролидин-2-он                       |
| 321 | (1R,2R)-2-{{1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}циклогексан-1-ол              |
| 322 | (3S,4R)-4-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол        |
| 323 | 3-[1-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол             |
| 324 | N-[3-(метоксиметил)циклобутил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин    |
| 325 | 2-[3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]пропан-2-ол |
| 326 | N-[3-(метоксиметил)циклобутил]-1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин        |
| 327 | 2-[3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]пропан-2-ол     |
| 328 | 3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилпиперидин-2-он   |
| 329 | 1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-2-он |
| 330 | 3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилпиперидин-2-он        |
| 331 | (3S,4R)-4-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол       |
| 332 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[4-метил-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол    |
| 333 | 3-({1-[2-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                |

|     |  |
|-----|--|
| 334 | (3S,4R)-4-({1-[2-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                          |
| 335 | [1-метил-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол            |
| 336 | [(1r,3r)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутил]метанол        |
| 337 | [3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутил]метанол                |
| 338 | 2-[3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]пропан-2-ол                     |
| 339 | 2-[3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]пропан-2-ол           |
| 340 | [(1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол    |
| 341 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутил]метанол        |
| 342 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутил]метанол           |
| 343 | [(1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол |
| 344 | (1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол                  |
| 345 | (1s,3s)-3-({1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол            |
| 346 | (1s,3s)-3-({1-[4-циклопропил-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол           |
| 347 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метил-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол                     |
| 348 | (1s,3s)-3-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол        |
| 349 | [(1s,3s)-3-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол            |
| 350 | 3-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                        |
| 351 | (3S,4R)-4-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                     |
| 352 | 1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 353 | (1S,3R)-3-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол               |

|     |   |
|-----|---|
| 354 | 3-[1-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол                           |
| 355 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метил-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол                 |
| 356 | 4-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин |
| 357 | 4-[4-бром-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                    |
| 358 | 4-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                    |
| 359 | 4-[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин            |
| 360 | 4-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин             |
| 361 | 4-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                   |
| 362 | 4-[4-хлор-2-(дифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                      |
| 363 | 4-[4-циклопропил-2-(дифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин               |
| 364 | 4-[2-(дифторметил)-4-метилфенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                     |
| 365 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метил-4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин          |
| 366 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метил-4-[4-(метилсульфанил)-2-(трифторметокси)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин        |
| 367 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метил-4-[4-метил-2-(метилсульфанил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                   |
| 368 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[2-(метансульфонил)-4-метилфенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                   |
| 369 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[4-(метансульфонил)-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин        |
| 370 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метил-4-(2,3,4-триметоксифенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                             |
| 371 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                 |
| 372 | 2-(7-{{(3R)-1-этилпиперидин-3-ил}амино}-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид                     |
| 373 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                   |
| 374 | 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                             |
| 375 | 4-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                      |

|     |   |
|-----|---|
| 376 | 4-(2,4-дихлорфенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                                       |
| 377 | 4-(4-хлорфенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин   |
| 378 | 3-(дифторметокси)-4-(7-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]амино)-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-илбензонитрил                       |
| 379 | 4-(2-циклопропил-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                          |
| 380 | (1s,3s)-3-({4-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол     |
| 381 | (1R,2R)-2-({4-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол            |
| 382 | (1R,2R)-2-({2-метил-4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол           |
| 383 | 3-[1-({4-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)этил]фенол                       |
| 384 | (3S,4R)-4-({4-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)оксан-3-ол                     |
| 385 | (1R,2R)-2-({4-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол               |
| 386 | 3-({4-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)пирролидин-2-он                        |
| 387 | (1s,3s)-3-({4-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол        |
| 388 | (1s,3s)-1-метил-3-({2-метил-4-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклобутан-1-ол |
| 389 | (1R,2R)-2-({2-метил-4-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол        |
| 390 | (1s,3s)-1-метил-3-({2-метил-4-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклобутан-1-ол          |
| 391 | (1s,3s)-3-({4-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол           |
| 392 | (1R,2R)-2-({4-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол                  |
| 393 | 3-({4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)пирролидин-2-он                            |

|     |  |
|-----|--|
| 394 | (1R,2R)-2-({4-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол                      |
| 395 | 3-[1-({4-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)этил]фенол                                 |
| 396 | 3-({4-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)пирролидин-2-он                               |
| 397 | (1s,3s)-1-метил-3-({4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклобутан-1-ол |
| 398 | (1R,2R)-2-({4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол        |
| 399 | (1s,3s)-3-({1-[2-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол       |
| 400 | (3S,4S)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-4-ол            |
| 401 | (1S,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол      |
| 402 | (3S,4R)-4-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                     |

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, таутомера и изотопно-обогащенной формы.

В варианте 3 осуществления изобретения предложены соединения, выбранные из:

| № соединения | Название   |
|--------------|--|
| 2            | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат  |
| 12           | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат     |
| 13           | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат        |
| 14           | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметил)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат   |
| 19           | 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                 |
| 23           | 1-[2-(дифторметил)-4-метилфенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат         |
| 24           | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат |
| 25           | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат       |

|     |   |
|-----|---|
| 34  | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                       |
| 35  | 1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин гидрохлорид                |
| 37  | 1-[4-циклопропил-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат               |
| 42  | 1-[4-этил-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                      |
| 74  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-{{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил} пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин трифторацетат   |
| 95  | 1-[3-(дифторметокси)-4-(4-{{[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]амино} пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1-ил)фенил]пропан-1-он формиат        |
| 134 | (3S,4R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол формиат           |
| 145 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                |
| 184 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат            |
| 185 | 2-[(3R)-3-({1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат      |
| 186 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат   |
| 190 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                       |
| 191 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                        |
| 192 | 2-[(3R)-3-({1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат             |
| 193 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат             |
| 216 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                    |
| 228 | 1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                                |
| 250 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                |
| 261 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат          |
| 278 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат      |
| 279 | 8-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат |

|     |  |
|-----|--|
| 281 | 1-[4-метокси-2-(пентафторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                         |
| 317 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                       |
| 357 | 4-[4-бром-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат                   |
| 358 | 4-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат                   |
| 359 | 4-[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат           |
| 360 | 4-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат            |
| 361 | 4-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат                  |
| 363 | 4-[4-циклопропил-2-(дифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат              |
| 364 | 4-[2-(дифторметил)-4-метилфенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат                    |
| 368 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[2-(метансульфонил)-4-метилфенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин трифторацетат            |
| 369 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[4-(метансульфонил)-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин трифторацетат |
| 372 | 2-(7-{{(3R)-1-этилпиперидин-3-ил}амино})-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид формиат                   |

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, таутомера, свободного основания и изотопно-обогащенной формы.

В варианте 4 осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов 1-3 осуществления изобретения или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

В варианте 5 осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или снижения тяжести заболевания, модулируемого NLRP3 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения согласно любому из вариантов 1-3 осуществления изобретения.

В варианте 6 осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или снижения тяжести заболевания, модулируемого NLRP3, согласно варианту 5 осуществления изобретения, выбранного из болезни Альцгеймера, фронтотемпероральной

деменции (FTD), болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, периоперационных нейрокогнитивных расстройств, когнитивного расстройства после остановки сердца, постинсультного когнитивного расстройства, сепсиса, сепсис-ассоциированной энцефалопатии, субарахноидального кровоизлияния, макулярной дегенерации, неоваскуляризации сетчатки, увеита, колита, эндотелиальной дисфункции, подагры, псевдоподагры, заболевания «трансплантат против хозяина» (GvHD), системной красной волчанки–волчаночного нефрита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), кистозного фиброза, серповидно-клеточного заболевания, заболевания, ассоциированного с валозинсодержащим белком (VCP), фиброза печени, неалкогольной жировой болезни печени (NASH), мышечной атрофии, наследственных и приобретенных миопатий, например, мышечной дистрофии Дюшенна (DMD), гипералгезии, невропатической боли, ассоциированной с рассеянным склерозом, острого повреждения почек, хронической кристаллической нефропатии, хронического заболевания почек, астмы и аллергического воспаления дыхательных путей, атеросклероза, ассоциированного с диабетом, диабетической энцефалопатии, диабетического заболевания почек, отторжения трансплантата островковых клеток, заболевания почек, ассоциированного с ожирением, оксалат-индуцированной нефропатии, фиброза почек, почечной гипертензии, диабета I типа, диабета II типа, псориаза, гнойного гидраденита, атеросклероза и синдрома высвобождения цитокинов (CRS).

В варианте 7 осуществления изобретения предложен способ согласно любому из вариантов 5-6 осуществления изобретения, в котором эффективное количество соединения находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/сутки до около 500 мг/кг/сутки.

В варианте 8 осуществления изобретения предложено соединение согласно любому из вариантов 1-3 осуществления или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или для снижения тяжести заболевания, модулируемого NLRP3, выбранного из болезни Альцгеймера, фронтотемперальной деменции (FTD), болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, периоперационных нейрокогнитивных расстройств, когнитивного расстройства после остановки сердца, постинсультного когнитивного расстройства, сепсиса, сепсис-ассоциированной энцефалопатии, субарахноидального кровоизлияния, макулярной дегенерации, неоваскуляризации сетчатки, увеита, колита, эндотелиальной дисфункции, подагры, псевдоподагры, заболевания «трансплантат против хозяина» (GvHD), системной красной волчанки–волчаночного нефрита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), кистозного фиброза, серповидно-клеточного заболевания, заболевания, ассоциированного с валозинсодержащим белком (VCP), фиброза печени, неалкогольной жировой болезни печени (NASH), мышечной

атрофии, наследственных и приобретенных миопатий, гипералгезии, невропатической боли, ассоциированной с рассеянным склерозом, острого повреждения почек, хронической кристаллической нефропатии, хронического заболевания почек, астмы и аллергического воспаления дыхательных путей, атеросклероза, ассоциированного с диабетом, диабетической энцефалопатии, диабетического заболевания почек, отторжения трансплантата островковых клеток, заболевания почек, ассоциированного с ожирением, оксалат-индуцированной нефропатии, фиброза почек, почечной гипертензии, диабета I типа, диабета II типа, псориаза, гнойного гидраденита, атеросклероза и синдрома высвобождения цитокинов (CRS).

В варианте 9 осуществления изобретения предложено применение соединения согласно варианту 8, где эффективное количество соединения находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/сутки до около 500 мг/кг/сутки.

В варианте 10 осуществления изобретения предложено применение соединения согласно любому из вариантов 1-3 при получении фармацевтической композиции для лечения или снижения тяжести заболевания, модулируемого NLRP3, у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение указанному субъекту эффективного количества соединения или его формы в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ СОГЛАСНО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Имеются доказательства роли NLRP3-индуцированных IL-1 $\beta$  и IL-18 в воспалительных реакциях, возникающих в связи или в результате множества различных расстройств (Menu et al, *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1-15; Strowig et al, *Nature*, 2012, 481, 278-286). Было обнаружено, что мутации NLRP3 являются причиной ряда редких аутовоспалительных заболеваний, известных как CAPS (Ozaki et al, *J. Inflammation Research*, 2015, 8, 15-27; Schroder et al, *Cell*, 2010, 140:821-832; Menu et al, *Clinical and Experimental Immunology*, 2011, 166, 1-15). CAPS представляют собой наследственные заболевания, характеризующиеся рецидивирующей лихорадкой и воспалением и состоят из трех аутовоспалительных расстройств, которые образуют клинический континуум. К этим заболеваниям в порядке возрастания тяжести относятся семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS) и хронический детский кожный неврологический суставной синдром (CINCA; также называемый мультисистемным воспалительным заболеванием с началом в неонатальном возрасте, NOMID), и для всех из них было показано, что они являются

результатом мутаций усиления функции в гене NLRP3, что приводит к повышенной секреции IL-1 бета. NLRP3 также участвует в ряде аутовоспалительных заболеваний, включая гнойный артрит, гангренозную пиодермию и акне (PAPA), синдром Свита, хронический небактериальный остеомиелит (CNO) и обыкновенные угри. (Cook et al, *Eur J. Immunol.*, 2010, 40, 595-653). Для ряда аутоиммунных заболеваний показано, что в них задействован NLRP3, и такие заболевания включают, в частности, рассеянный склероз, диабет типа 1 (T1D), псориаз, ревматоидный артрит (RA), болезнь Бехчета, синдром Шницлера, синдром активации макрофагов (Braddock et al. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1-10; Inoue et al, *Immunology*, 2013, 139, 11-18, Coll et al, *Nat. Med.* 2015, 21(3), 248-55; Scott et al, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016, 34(1), 88-93), системная красная волчанка и ее осложнения, такие как волчаночный нефрит (Lu et al, *J. Immunol.*, 2017, 198(3), 1119-29), и системный склероз (Artlett et al, *Arthritis Rheum.* 2011, 63(11), 3563-74). Также показано, что NLRP3 участвует в ряде заболеваний легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму (включая устойчивую к стероидам астму), асбестоз и силикоз (De Nardo et al, *Am. J. Pathol.*, 2014, 184: 42-54; Kim et al. *Am. J. Respir Crit Care Med*, 2017, 196(3), 283-97). Также имеются предположения, что NLRP3 участвует в ряде состояний, связанных с центральной нервной системой, включая рассеянный склероз (MS), болезнь Паркинсона (PD), болезнь Альцгеймера (AD), деменцию, болезнь Хантингтона, церебральную малярию, повреждение головного мозга в результате вызванного пневмококками менингита (Walsh et al, *Nature Reviews*, 2014, 15, 84-97; и Dempsey et al. *Brain. Behav. Immun.* 2017, 61, 306-16), внутричерепную аневризму (Zhang et al. *J. Stroke and Cerebrovascular Dis.*, 2015, 24, 5, 972-9) и травматическое повреждение головного мозга (Ismael et al. *J. Neurotrauma.*, 2018, 35(11), 1294-1303). Также показано, что активность NLRP3 вовлечена в различные метаболические заболевания, включая диабет 2 типа (T2D) и его органспецифические осложнения, атеросклероз, ожирение, подагру, псевдоподагру, метаболический синдром (Wen et al, *Nature Immunology*, 2012, 13, 352-357; Duewell et al, *Nature*, 2010, 464, 1357-1361; Strowig et al, *Nature*, 2014, 481, 278-286) и неалкогольный стеатогепатит (Mridha et al. *J. Hepatol.* 2017, 66(5), 1037-46). Также имеются предположения, что NLRP3 играет ключевую патологическую роль в развитии и прогрессировании различных скелетно-мышечных заболеваний, например мышечной атрофии, наследственных и приобретенных миопатий (Dubussion et al. *Cells* 2021, 10(11):3023). Роль NLRP3 через IL-1 бета также предполагается при атеросклерозе, инфаркте миокарда (van Hout et al. *Eur Heart J.* 2017, 38(11), 828-36), сердечной недостаточности (Sano et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 71(8), 875-66), аневризме и расслоении аорты (Wu et al. *Arterioscler Thromb. Vase. Biol.*, 2017, 37(4), 694-706) и других

сердечно-сосудистых событиях (Ridker et al, *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377(12), 1119-31). Другие заболевания, в которых, как было показано, участвует NLRP3, включают: глазные заболевания, такие как влажная и сухая формы возрастной макулярной дегенерации (Doyle et al. *Nature Medicine*, 2012, 18, 791-798; Tarallo et al. *Cell* 2012, 149(4), 847-59), диабетическую ретинопатию (Loukovaara et al. *Acta Ophthalmol.*, 2017, 95(8), 803-8), неинфекционный увеит и повреждение оптического нерва (Puyang et al. *Sci. Rep.* 2016, 6, 20998); заболевания печени, включая неалкогольный стеатогепатит (NASH) и острый алкогольный гепатит (Hepato-Meija et al, *Nature*, 2012, 482, 179-185); воспалительные реакции в легких и коже (Primiano et al. *J. Immunol.* 2016, 197(6), 2421-33), включая контактную гиперчувствительность (например, буллезный пемфигоид (Fang et al. *J Dermatol Sci.* 2016, 83(2), 116-23)), атопический дерматит (Niebuhr et al. *Allergy*, 2014, 69(8), 1058-67), гнойный гидраденит (Alikhan et al. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60(4), 539-61), и саркоидоз (Jager et al. *Am. J. Respir Crit. Care Med.*, 2015, 191, A5816); воспалительные реакции в суставах (Braddock et al, *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1-10); боковой амиотрофический склероз (Gugliandolo et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19(7), E1992); кистозный фиброз (Iarmiti et al. *Nat. Commun.*, 2016, 7, 10791); инсульт (Walsh et al, *Nature Reviews*, 2014, 15, 84-97); хроническое заболевание почек (Granata et al. *PLoS One* 2015, 10(3), e0122272) и воспалительные заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона (Braddock et al, *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004, 3, 1-10; Neudecker et al. *J. Exp. Med.* 2017, 214(6), 1737-52; Lazaridis et al. *Dig. Dis. Sci.* 2017, 62(9), 2348-56). Было обнаружено, что инфламмосома NLRP3 активируется в ответ на окислительный стресс. Также было показано, что NLRP3 участвует в воспалительной гипералгезии (Dolunay et al, *Inflammation*, 2017, 40, 366-86). Заявка США US20200361898 включена в настоящее описание посредством ссылки.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для облегчения понимания объема соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, в настоящее описание включены следующие конкретные примеры. Эксперименты, относящиеся к соединениям по Формуле I или их формам, описанным в настоящем документе, конечно, не должны быть истолкованы как определенным образом ограничивающие объем соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, и такие вариаций соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, известные на момент подачи заявки или разработанные позже, которые входят в компетенцию специалиста в данной области

техники, попадают под объем, описанный в настоящем документе и далее заявленный в формуле настоящего изобретения.

За исключением рабочих примеров, если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции, экспериментальные данные и т. д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как модифицированные термином «около». Соответственно, все такие числа представляют собой приближения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые стремятся получить с помощью реакции или в результате переменных условий эксперимента. Таким образом, в пределах ожидаемого диапазона воспроизводимости экспериментов термин «около» в контексте полученных данных относится к диапазону предоставленных данных, который может варьироваться в соответствии со стандартным отклонением от среднего значения. Кроме того, данные, полученные для представленных результатов экспериментов, могут быть округлены в большую или меньшую сторону, чтобы представить данные последовательно, без потери значащих цифр. По меньшей мере, но не пытаясь ограничить применение доктрины эквивалентов рамками формулы изобретения, каждый числовой параметр следует толковать с учетом количества значащих цифр и обычных методов округления.

Хотя числовые диапазоны и параметры, определяющие характеристики соединений по формуле I или их форм, описанные в настоящем документе, являются приблизительными, числовые значения, изложенные в рабочих примерах, приведены настолько точно, насколько возможно. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, обязательно возникающие из-за стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих тестовых измерениях.

Соединения по Формуле I или их формы, предложенные в настоящем документе, описаны более подробно со ссылкой на следующие неограничивающие примеры, которые предлагаются, чтобы более полно проиллюстрировать объем соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, но не должны истолковываться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Примеры иллюстрируют получение соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, а также тестирование этих соединений по Формуле I или их форм *in vitro* и/или *in vivo*. Специалисты в данной области техники поймут, что методы синтеза, описанные в данных примерах, представляют собой методы, которые входят в практику средних специалистов в области химии, и как таковые представляют собой предпочтительные варианты такой практики. Однако следует понимать, что специалисты в данной области техники должны, в свете настоящего раскрытия, понимать, что в конкретные способы, раскрытые в

настоящем документе, может быть внесено множество изменений, с получением при этом все еще аналогичного или подобного результата без выхода за рамки сущности и объема настоящего изобретения, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, соединение по формуле I или его форма выделены для применения.

В настоящем документе термин «выделенный» означает физическое состояние соединения по формуле I или его формы после выделения, и/или отделения, и/или очистки после процесса синтеза (например, из реакционной смеси) или из природного источника или их комбинации в соответствии со способом выделения, разделения или очистки или способами, описанными в настоящем документе или которые хорошо известны специалисту в данной области техники (например, хроматография, перекристаллизация и тому подобное) с достаточной чистотой, чтобы его можно было охарактеризовать стандартными аналитическими методами, описанными в настоящем документе или хорошо известными квалифицированному специалисту.

В настоящем документе термин «защищенный» означает, что функциональная группа в соединении по Формуле I или его форме находится в форме, модифицированной для предотвращения нежелательных побочных реакций по указанной функциональной группе, когда соединение подвергают реакции. Подходящие защитные группы будут понятны специалистам в данной области техники, а также могут быть подобраны со ссылкой на стандартные учебники, такие как, например, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2007), Wiley, New York.

Пролекарства и сольваты соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, также включены в объем настоящего изобретения.

В настоящем документе термин «пролекарство» означает, что функциональная группа в соединении по Формуле I или его форме находится в форме (например, действующей в качестве активного или неактивного предшественника лекарственного средства), которая трансформируется *in vivo* с получением активного или более активного соединения по Формуле I или его формы. Указанная трансформация может осуществляться посредством различных механизмов (например, посредством метаболических и/или неметаболических химических процессов), таких как, например, гидролиз и/или метаболизм в крови, печени и/или других органах и тканях. Обсуждение применения пролекарств приведено в V.J. Stella, *et. al.*, “Biotechnology: Pharmaceutical Aspects, Prodrugs: Challenges and Rewards,” American Association of Pharmaceutical Scientists and Springer Press, 2007.

В одном примере, когда соединение по Формуле I или его форма содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может содержать сложный эфир, образованный путем замены атома водорода кислотной группы функциональной группой, такой как алкил и тому подобное. В другом примере, когда соединение по Формуле I или его форма содержит спиртовую функциональную группу, пролекарство может быть образовано путем замены атома водорода спиртовой группы функциональной группой, такой как алкил или карбонилокси и тому подобной. В другом примере, когда соединение по Формуле I или его форма содержит функциональную аминогруппу, пролекарство может быть образовано путем замены одного или более атомов водорода амина функциональной группой, такой как алкил или замещенный карбонил.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений по Формуле I или их форм включают соединения, замещенные одной или более из следующих групп: сложные эфиры карбоновых кислот, сложные эфиры сульфокислот, сложные эфиры аминокислот, сложные эфиры фосфоновых кислот (например, фосфорамидная кислота, используемая для выделения фосфорамидной кислоты) и моно-, ди- или трифосфатные эфиры, дополнительно замещенные алкилом, где это необходимо. Как описано в настоящем документе, специалисту в данной области техники понятно, что один или более таких заместителей могут быть использованы для получения соединения по Формуле I или его формы в виде пролекарства.

Соединения по Формуле I или их формы могут образовывать соли, которые, как предполагается, включены в объем настоящего описания. Подразумевается, что ссылка на соединение по Формуле I или его форму в настоящем документе включает ссылку на его соли, если не указано иное. Термин «соль(и)», используемый в настоящем документе, обозначает кислые соли, образованные неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение по Формуле I или его форма содержит как основной фрагмент, такой как, но не ограничиваясь, пиридин или имидазол, так и кислотный фрагмент, такой как, но не ограничиваясь, карбоновая кислота, могут образовываться цвиттер-ионы («внутренние соли»), которые включены в термин «соль(и)», используемый в настоящем документе.

Термин «фармацевтически приемлемая соль (-и)», используемый в настоящем документе, означает такие соли соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, которые безопасны и эффективны (то есть нетоксичны, физиологически приемлемы) для применения у млекопитающих и которые обладают биологической активностью, хотя могут применяться и другие соли. Соли соединений по

Формуле I могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения по Формуле I с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Кроме того, кислоты, которые считаются подходящими для образования фармацевтически приемлемых солей из основных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, в P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33, 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и в *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C., на их веб-сайте). Данные публикации включены в настоящий документ посредством ссылки.

Подходящие основные соли включают, но не ограничены ими, соли алюминия, аммония, кальция, лития, магния, калия, натрия, цинка и диэтанолamina. Некоторые соединения по Формуле I или их формы, описанные в настоящем документе, также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как, но не ограничиваясь ими, дициклогексиламины, *трет*-бутиламины и тому подобное, а также с различными аминокислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, аргинин, лизин и тому подобное. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил- и дибутилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил- и стеарилхлориды, бромиды и иодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие.

Предполагается, что все такие соли кислот и соли оснований включены в объем фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящем документе. Кроме того, для целей настоящего описания все такие соли кислот и оснований считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений.

Соединения по Формуле I и их формы могут также существовать в таутомерной форме. Все такие таутомерные формы рассматриваются и, как предполагается, включены в объем соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе.

Соединения по Формуле I или их формы могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, могут существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что настоящее описание включает все стереоизомерные формы соединений по Формуле I, а также их смеси, включая рацемические смеси.

Соединения по Формуле I или их формы, описанные в настоящем документе, могут включать один или более хиральных центров и как таковые могут существовать в виде рацемических смесей ( $R/S$ ) или в виде по существу чистых энантиомеров и диастереомеров. Соединения также могут существовать в виде по существу чистых ( $R$ )- или ( $S$ )-энантиомеров (когда присутствует один хиральный центр). В одном варианте осуществления соединения по Формуле I или их формы, описанные в настоящем документе, представляют собой ( $S$ )-изомеры и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только ( $S$ )-изомер. В другом варианте осуществления соединения по Формуле I или их формы, описанные в настоящем документе, представляют собой ( $R$ )-изомеры и могут существовать в виде энантиомерно чистых композиций, по существу содержащих только ( $R$ )-изомер. Специалисту в данной области будет понятно что, когда присутствует больше одного хирального центра, соединения по Формуле I или их формы, описанные в настоящем документе, также могут существовать в виде ( $R,R$ )-, ( $R,S$ )-, ( $S,R$ )- или ( $S,S$ )-изомера, как определено Рекомендациями по номенклатуре IUPAC.

В настоящем документе термин «по существу чистый» относится к соединениям по Формуле I или их формам, состоящим по существу из одного изомера в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100% отдельного изомера.

В одном аспекте настоящего описания соединение по Формуле I или его форма представляет собой по существу чистый ( $S$ )-энантиомер, присутствующий в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100%.

В одном аспекте настоящего описания соединение по Формуле I или его форма представляет собой по существу чистый ( $R$ )-энантиомер, присутствующий в количестве, превышающем или равном 90%, в количестве, превышающем или равном 92%, в количестве, превышающем или равном 95%, в количестве, превышающем или равном 98%, в количестве, превышающем или равном 99%, или в количестве, равном 100%.

В настоящем документе термин «рацемат» относится к любой смеси изометрических форм, которые не являются «энантиомерно чистыми», включая смеси, такие как, без ограничения, в соотношении около 50/50, около 60/40, около 70/30 или около 80/20, около 85/15 или около 90/10.

Кроме того, соединения по Формуле I или их формы, описанные в настоящем документе, охватывают все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по Формуле I или его форма включает двойную связь или конденсированное кольцо, как цис-, так и транс-формы, а также их комбинации включены в объем соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе.

Диастереомерные смеси можно разделить на отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий методами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить с использованием хиральной колонки HPL или других хроматографических методов, известных специалистам в данной области.

Энантиомеры также можно разделить путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем реакции с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и преобразования (например, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и тому подобное) настоящих соединений по Формуле I или их форм (включая их соли, сольваты, сложные эфиры, а также пролекарства и трансформированные пролекарства), которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры, диастереомерные и региоизомерные формы, рассматриваются как входящие в объем настоящего описания. Отдельные стереоизомеры соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, могут, например, по существу не содержать других изомеров или могут присутствовать в рацемической смеси, как описано выше.

Предполагается, что использование терминов «соль», «сольват», «эфир», «пролекарство» и тому подобное в равной степени относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов, изотопно-обогащенных форм или пролекарствам соединений согласно настоящему изобретению.

Одно или более соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому

подобное, и предполагается, что данное описание охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

Используемый в настоящем документе термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения по Формуле I или его формы, описанной в настоящем документе, с одной или более молекулами растворителя. Такая физическая ассоциация включает в себя различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В некоторых случаях сольват можно будет выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку твердого кристаллического вещества. Используемый в настоящем документе термин «сольват» охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этанолаты, метанолаты и тому подобное.

Одно или более соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, необязательно могут быть превращены в сольват. Получение сольватов общеизвестно. Типичный неограничивающий способ включает растворение соединения по Формуле I или его формы в желаемом количестве желаемого растворителя (органического или воды, или их смесей) при температуре выше температуры окружающей среды и охлаждение раствора со скоростью, достаточной для образования кристаллов, которые затем выделяют стандартными способами. Аналитические методы, такие как, например, инфракрасная спектроскопия, показывают присутствие растворителя (или воды) в кристаллах в виде сольвата (или гидрата).

В настоящем документе термин «гидрат» означает сольват, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Полиморфные кристаллические и аморфные формы соединений по Формуле I или их форм, а также солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств соединений по Формуле I или их форм, как предполагается, также включены в объем соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе.

В настоящем документе термин «изотопно-обогащенный» означает соединения по Формуле I или их формы, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, но с учетом того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения формулы (I) или их формы, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие

как H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, C<sup>13</sup>, C<sup>14</sup>, N<sup>15</sup>, O<sup>18</sup>, O<sup>17</sup>, P<sup>31</sup>, P<sup>32</sup>, S<sup>35</sup>, F<sup>18</sup>, Cl<sup>35</sup> и Cl<sup>36</sup>, соответственно, каждый из которых также входит в объем настоящего описания.

## ДОЗА И ВВЕДЕНИЕ

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в составе широкого спектра лекарственных форм и носителей для перорального введения.

Пероральное введение может осуществляться в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий, сиропов или суспензий. Соединения согласно настоящему изобретению эффективны при введении другими путями введения, включая, среди других путей введения, постоянное (внутривенное капельное) местное парентеральное, внутримышечное, внутривенное, подкожное, трансдермальное (которое может включать агент, усиливающий проникновение), буккальное, назальное, ингаляционное и суппозиторное введение.

Предпочтительным способом введения обычно является пероральный с использованием удобного режима ежедневного дозирования, который можно регулировать в зависимости от степени поражения и реакции пациента на активный ингредиент.

Соединение или соединения согласно настоящему изобретению, а также их фармацевтически приемлемые соли вместе с одним или более традиционными вспомогательными веществами, носителями или разбавителями могут быть помещены в форму фармацевтических композиций и стандартных лекарственных форм. Фармацевтические композиции и стандартные лекарственные формы могут состоять из общепринятых ингредиентов в общепринятых пропорциях, с дополнительными активными соединениями или действующими веществами, или без них, а стандартные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соизмеримое с предполагаемым диапазоном применяемых суточных доз. Фармацевтические композиции можно применять в твердой форме, такой как таблетки или наполненные капсулы, полутвердой, порошков, составов с пролонгированным высвобождением или жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры или наполненные капсулы для перорального применения; или в форме суппозитория для ректального или вагинального введения; или в виде стерильных инъекционных растворов для парентерального применения. Типичный препарат будет содержать от около 5% до около 95% активного соединения или соединений (масс./масс.). Предполагается, что термин «препарат» или «лекарственная форма» включает как твердые, так и жидкие составы активного соединения, и специалисту в данной области

техники будет понятно, что активный ингредиент может существовать в различных препаратах в зависимости от целевого органа или ткани и от желаемой дозы и фармакокинетических параметров.

Термин «вспомогательное вещество», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое можно применять при получении фармацевтической композиции, в целом безопасному, нетоксичному и не являющемуся нежелательным ни с биологической точки зрения, ни по другим причинам, и включает вспомогательные вещества, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у человека. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно, но обычно их вводят в смеси с одним или более подходящих фармацевтических вспомогательных веществ, разбавителей или носителей, выбранных с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики.

«Фармацевтически приемлемый» означает такой, что может быть применен при получении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной и включает такой, что приемлем для фармацевтического применения в ветеринарии, а также у человека.

«Фармацевтически приемлемая соль» в качестве формы активного ингредиента может также изначально придавать активному ингредиенту желаемые фармакокинетические свойства, которые отсутствовали в несолевой форме, и может даже положительно влиять на фармакодинамику активного ингредиента в отношении его терапевтической активности в организме. Фраза «фармацевтически приемлемая соль» соединения означает соль, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или образованы органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксифенил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота,

камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и тому подобное.

Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, драже, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут действовать как разбавители, вкусоароматические агенты, солубилизаторы, смазочные материалы, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, разрыхляющие агенты таблеток или инкапсулирующий материал. В порошках носитель обычно представляет собой мелкодисперсные твердые частицы в смеси с мелкодисперсным активным компонентом. В таблетках активный компонент обычно смешивают с носителем, имеющим необходимую связывающую способность, в подходящих пропорциях и уплотняют до желаемой формы и размера. Подходящие носители включают, но не ограничиваясь ими, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, легкоплавкий воск, масло какао и тому подобное. Препараты в твердой форме могут содержать, помимо активного компонента, красители, вкусоароматические агенты, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солубилизирующие агенты и тому подобное.

Жидкие составы также подходят для перорального введения, включая жидкие составы, включающие эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии. К ним относятся препараты в твердой форме, которые предназначены для перевода в препараты в жидкой форме незадолго до использования. Эмульсии могут быть приготовлены в растворах, например, в водных растворах пропиленгликоля, или могут содержать эмульгирующие агенты, такие как лецитин, сорбитан моноолеат или гуммиарабик. Водные растворы можно приготовить путем растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, вкусоароматических агентов, стабилизирующих и загущающих агентов. Водные суспензии можно получить путем диспергирования мелкодисперсного активного компонента в воде с вязким материалом,

таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в составе для парентерального введения (например, путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии) и могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы в ампулах, предварительно заполненных шприцах, препаратах для инфузий небольшого объема или в контейнерах с несколькими дозами с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных переносящих средах, например, растворы в водном полиэтиленгликоле. Примеры масляных или неводных носителей, разбавителей, растворителей или переносящих сред включают пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекций (например, этилолеат) и могут содержать агенты для образования составов, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие или суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В качестве альтернативы, активный ингредиент может находиться в форме порошка, полученного путем асептического выделения стерильного твердого вещества или путем лиофилизации из раствора для приготовления перед применением с подходящим носителем, например, стерильной, апиrogenной водой.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в виде составов для местного применения в эпидермисе, таких как мази, кремы или лосьоны, или в виде трансдермального пластыря. Например, мази и кремы могут быть изготовлены на водной или масляной основе с добавлением подходящих загустителей и/или гелеобразователей. Лосьоны могут быть изготовлены с водной или масляной основой и, как правило, также содержат один или более эмульгирующих агентов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загущающих агентов или красителей. Составы, подходящие для местного введения в рот, включают таблетки для рассасывания, содержащие активные вещества во вкусоароматической основе, обычно в сахарозе и гуммиарабике или трагаканте; таблетки для рассасывания, содержащие активный ингредиент на инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в составе для введения в виде суппозитория. Легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала плавят, и в нем гомогенно диспергируют

активный компонент, например, путем перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь разливают в формы удобного размера, дают остыть и затвердеть.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в составе для вагинального введения. Подходящими являются pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые известны в данной области.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в составе для назального введения. Растворы или суспензии вносят непосредственно в полость носа обычными способами, например, с помощью капельницы, пипетки или спрея. Составы могут быть представлены в форме с одной или несколькими дозами. В последнем случае капельницы или пипетки это может быть достигнуто путем введения пациентом соответствующего заранее определенного объема раствора или суспензии. В случае распыления это может быть достигнуто, например, с помощью дозирующего распылительного насоса.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в составе для аэрозольного введения, особенно в дыхательные пути, включая интраназальное введение. Соединение обычно имеет небольшой размер частиц, например, порядка пяти (5) микрон или меньше. Такой размер частиц можно получить способами, известными в данной области техники, например, путем микронизации. Активный ингредиент поставляется в упаковке под давлением с подходящим пропеллентом, таким как хлорфторуглерод (CFC), например, дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан, или диоксид углерода, или другой подходящий газ. Аэрозоль также может содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Дозу лекарственного средства можно регулировать с помощью дозирующего клапана. В качестве альтернативы активные ингредиенты могут быть предоставлены в форме сухого порошка, например, порошковой смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидин (ПВП). Порошок-носитель образует гель в полости носа. Порошковая композиция может быть представлена в виде стандартной лекарственной формы, например, в капсулах или картриджах, например, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора.

При желании можно приготовить составы с энтеросолюбильными покрытиями, адаптированными для введения активного ингредиента с замедленным или контролируемым высвобождением. Например, соединения согласно настоящему

изобретению могут быть приготовлены в устройствах для чрескожной или подкожной доставки лекарств. Такие системы доставки являются предпочтительными, когда необходимо устойчивое высвобождение соединения и когда соблюдение пациентом режима лечения имеет решающее значение. Соединения в системах трансдермальной доставки часто прикреплены к твердой подложке, приклеивающейся к коже. Соединение, представляющее интерес, также можно комбинировать с усилителем проникновения, например, азоном (1-додецилазациклогептан-2-оном). Системы доставки с замедленным высвобождением вводят подкожно в подкожный слой хирургическим путем или путем инъекции. Подкожные имплантаты инкапсулируют соединение в липидорастворимую мембрану, например, силиконовую резину, или биоразлагаемый полимер, например, полимолочную кислоту.

Подходящие составы вместе с фармацевтическими носителями, разбавителями и наполнителями описаны в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania.

Квалифицированный специалист по приготовлению составов может модифицировать составы в рамках положений настоящего описания с обеспечением многочисленных составов для конкретного пути введения, не делая композиции согласно настоящему изобретению нестабильными или не ставя под угрозу их терапевтическую активность.

Модификация соединений согласно настоящему изобретению для обеспечения их большей растворимости в воде или другом носителе, например, может быть легко осуществлена путем незначительных модификаций (солевыми составами, этерификацией и т. д.), которые хорошо известны среднему специалисту в данной области. Также в рамках опыта в данной области техники можно изменить способ введения и режим дозирования конкретного соединения, чтобы управлять фармакокинетикой соединений согласно настоящему изобретению для достижения максимального полезного эффекта у пациентов.

Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем документе, означает количество, необходимое для уменьшения симптомов заболевания у индивидуума. Доза будет корректироваться с учетом индивидуальных потребностей в каждом конкретном случае. Дозировка может варьироваться в широких пределах в зависимости от многочисленных факторов, таких как тяжесть заболевания, подлежащего лечению, возраст и общее состояние здоровья пациента, другие лекарственные средства, которыми лечат пациента, путь и форма введения и способ применения, предпочтения и опыт практикующего врача. Для перорального введения суточная доза от около 0,01 до около 1000 мг/кг массы тела в сутки должна быть подходящей для монотерапии и/или для

комбинированной терапии. Предпочтительная суточная доза составляет от около 0,1 до около 500 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до около 100 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от 1,0 до около 10 мг/кг массы тела в сутки. Таким образом, для введения человеку массой 70 кг диапазон доз будет составлять от около 7 мг до 0,7 г в сутки. Суточная доза может вводиться в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, обычно от 1 до 5 доз в сутки. Обычно лечение начинают с меньших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозу увеличивают небольшими порциями до достижения оптимального эффекта для конкретного пациента. Специалист в области лечения заболеваний, описанных в настоящем документе, сможет без ненужных экспериментов и полагаясь на личные знания, опыт и раскрытие в настоящей заявке, установить терапевтически эффективное количество соединений согласно настоящему изобретению для конкретного заболевания и пациента.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в стандартных лекарственных формах. В такой форме препарат подразделяется на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, например, упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, единичная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или таблетку для рассасывания сама по себе, или она может представлять собой подходящее количество любой из них в упакованной форме.

Репрезентативные примеры соединений, охватываемых настоящим изобретением и лежащих в его объеме, представлены далее в Таблице. Представленные ниже примеры и препараты приведены для того, чтобы специалисты в данной области техники смогли более четко понять и применить настоящее изобретение на практике. Их не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения, а только как иллюстрирующие его и репрезентативные.

В общем, номенклатура, используемая в настоящей заявке, основана на AUTONOMTM v.4.0, компьютеризированной системе Института Байльштейна для создания систематической номенклатуры IUPAC. Если существует несоответствие между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, изображенной структуре следует придать большее значение. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, структуру или часть структуры следует интерпретировать как охватывающую все ее стереоизомеры.

Реагенты и растворители были использованы в том виде, в котором они были приобретены (у различных поставщиков), за исключением отдельно оговоренных случаев. Там, где это применимо, термин «целит» используется, как показано в следующих примерах, для обозначения торгового названия CELITE® (товарный знак для диатомовой земли). Там, где это применимо, хроматографическое разделение проводили с использованием общедоступных методов и оборудования, например, с использованием системы ISCO CombiFlash® Rf. Там, где это применимо, спектры ЯМР получали с использованием общедоступных методов и оборудования, например, с использованием спектрометра Bruker Avance III<sup>500</sup> с дейтерированными растворителями, такими как, например, ДМСО-*d*<sub>6</sub> или остаточным растворителем в качестве стандарта. Там, где это применимо температуру плавления определяли с использованием общедоступных методов и оборудования, например, с использованием SRS OptiMelt® MPA100 (значения, полученные без коррекции/калибровки). Там, где это применимо, анализ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили с использованием общедоступных методов и оборудования, таких как, например, использование пластин Aldrich со стеклянной подложкой 254 нм (60 Å, 250 мкм), визуализируемых с использованием УФ и окрашивания I<sub>2</sub>. Там, где это применимо, масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР) получали с использованием общедоступных методов и оборудования, например с использованием системы ACQUITY UPLC®, со значениями, указанными как [M+H]<sup>+</sup> или [M-H]<sup>-</sup>, если не указано иное. Там, где это применимо, структуру продукта получали с помощью 2D-эксперимента NOESY (ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера).

## СОЕДИНЕНИЯ И ПРЕПАРАТЫ

Репрезентативные примеры соединений, охватываемых настоящим изобретением и лежащих в его объеме, представлены далее в Таблице. Представленные ниже примеры и препараты приведены для того, чтобы специалисты в данной области техники смогли более четко понять и применить настоящее изобретение на практике. Их не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения, а только как иллюстрирующие его и репрезентативные.

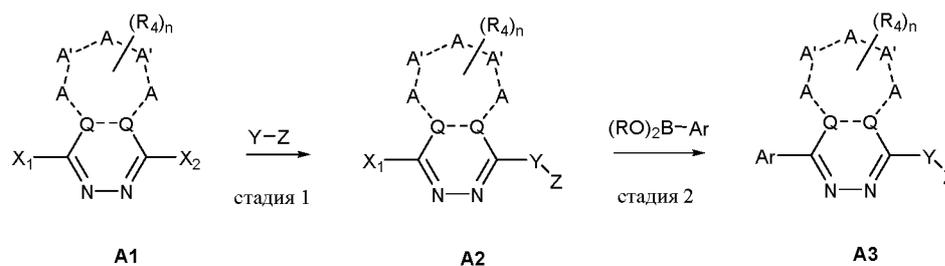
## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Как раскрыто в настоящем документе, общие способы получения соединений по Формуле I или их форм, описанных в настоящем документе, могут быть осуществлены с

использованием способов, обобщенных на схемах А-Ж, путем выбора подходящих реагентов с подходящим замещением, растворителей, температур, давлений и других условий реакции, которые легко подберет обычный специалист в данной области техники. Многие из исходных материалов коммерчески доступны или, если они не доступны, могут быть получены с помощью стандартной, хорошо известной методики синтеза или с применением путей, описанных ниже, с применением методик, известных специалистам в данной области техники. Схемы синтеза, представленные в настоящем документе, содержат множество стадий реакции, каждая из которых предназначена для самостоятельной реализации и может осуществляться с какой-либо предшествующей или последующей стадией (-ями) или без нее. Другими словами, каждая из отдельных стадий реакции схем синтеза, представленных в настоящем документе, рассматривается отдельно.

В зависимости от природы групп, изображенных на схемах ниже, конечные соединения или их предшественники могут быть дополнительно доработаны с использованием стандартных, хорошо известных способов синтеза, таких как реакция замещения  $SN_2$ , реакции сочетания, катализируемые металлами, такие как сочетание Сузуки, сочетание Негиши и сочетание Бухвальда, восстановительное аминирование и т. д., с получением соединений согласно общей Формуле I-II.

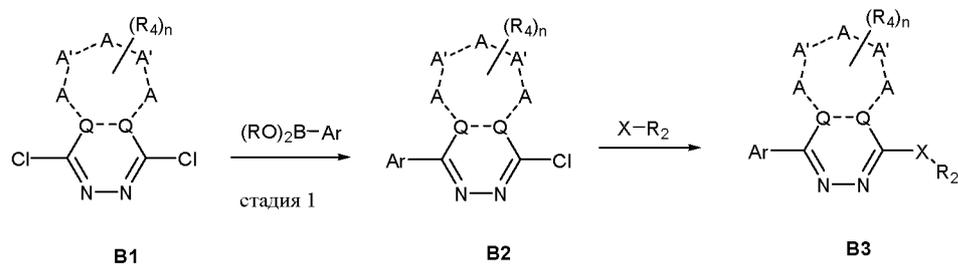
#### Схема А:



Соединение **A1** (где  $X_1$  и  $X_2$  независимо представляют собой бром, хлор и тому подобное) превращают в Соединение **A2** путем нуклеофильного замещения либо подходящим амином в присутствии подходящего основания (такого как DIEPA и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как NMP и тому подобном) или с подходящим спиртом в присутствии подходящего основания (такого как NaN и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как безводный ТГФ и тому подобном). Соединение **A2** превращают в Соединение **A3** путем сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или бороновым эфиром пинакола) в присутствии катализатора (такого как  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  и тому подобного) и основания (такого как водный

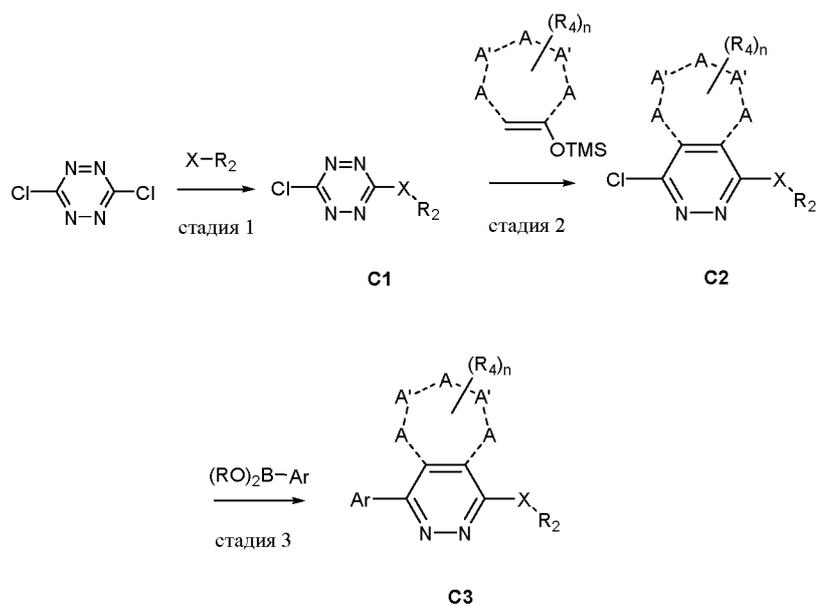
раствор  $K_2CO_3$  и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобном).

### Схема В



Соединение **B1** превращают в Соединение **B2** путем сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или бороновым эфиром пинакола) в присутствии катализатора (такого как  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  и тому подобного) и основания (такого как водный раствор  $K_2CO_3$  и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и тому подобном). Соединение **B2** превращают в Соединение **B3** путем сочетания Бухвальда-Хартвига с подходящим амином в присутствии катализатора (такого как  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  и тому подобного), лиганда (такого как RuPhos и тому подобного) и основания (такого как  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как PhMe и тому подобном).

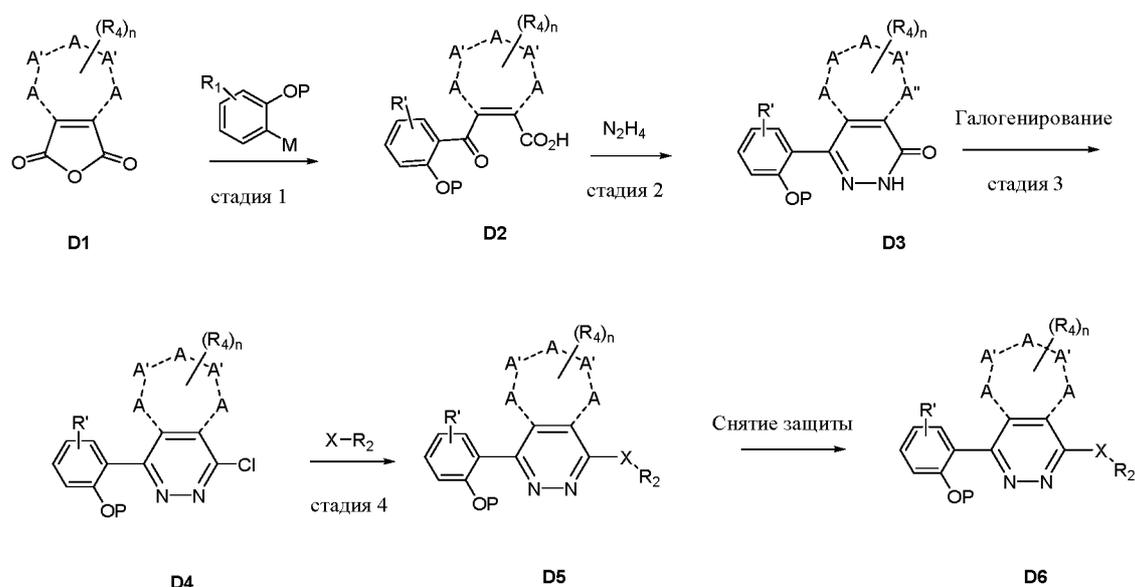
### Схема С:



Соединение **C1** получают из 1,2,4,5-тетразинов с подходящим амином в присутствии подходящего основания (такого как DIEPA и тому подобного) в подходящем

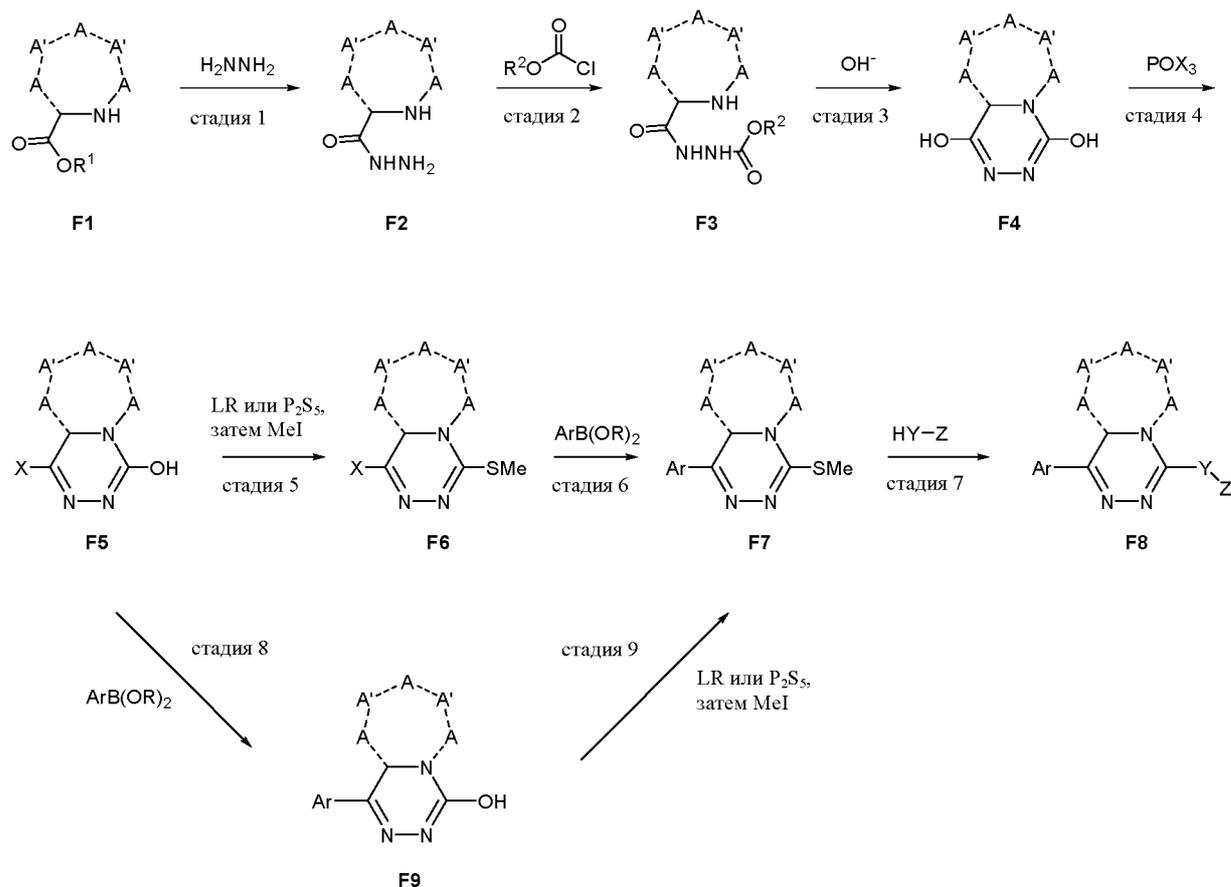
растворителе (таком как ДХМ и тому подобном). Соединение **C1** превращают в соединение **C2** посредством реакции Дильса-Альдера с обратными электронами с использованием подходящих эноловых эфиров или енамина в подходящем растворителе (таком как PhMe и тому подобном). Соединение **C2** превращают в соединение **C3** следуя условиям, описанным на схеме А - стадия 2.

Схема D:



Соединение **D1** превращают в Соединение **D2** (где Р представляет собой защитную группу, такую как Me и тому подобное) путем реакции с соответствующим металлоорганическим соединением (таким как реактив Гриньяра и тому подобным) в подходящем растворителе (таком как ТГФ и тому подобном). Соединение **D2** превращают в Соединение **D3** путем последовательной конденсации/циклизации в присутствии гидразина в подходящем растворителе (таком как EtOH и тому подобном). Соединение **D3** превращают в Соединение **D4** обработкой дегидратирующим галогенирующим агентом (таким как  $POCl_3$  и тому подобным). Соединение **D4** превращают в Соединение **D5** путем сочетания Бухвальда-Хартвига с подходящим амином в присутствии катализатора (такого как  $Pd_2(dba)_3$  и тому подобного), лиганда (такого как RuPhos и тому подобного) и основания (такого как  $NaOtBu$  и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как PhMe и тому подобном). Соединение **D5** превращают в Соединение **D6** при обработке в условиях, подходящих для удаления защитных групп (таких как  $BBr_3$  в ДХМ для защитной группы Me) в подходящем растворителе (таком как ДХМ и тому подобном).

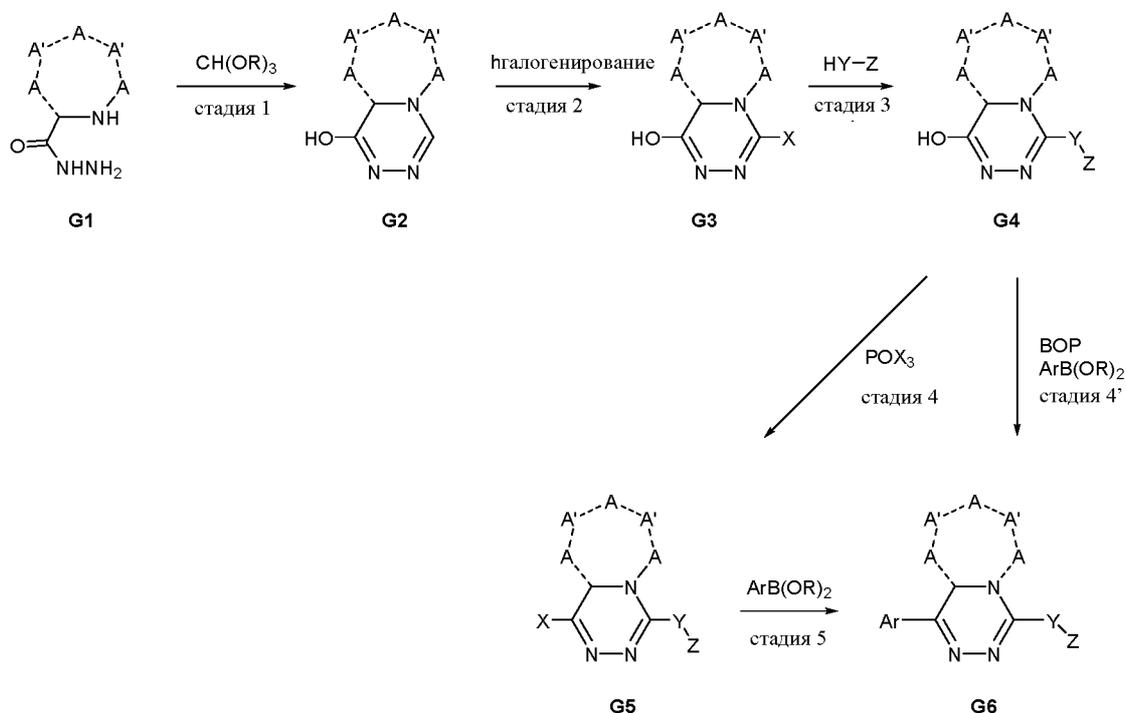
## Схема F:



Соединение **F1** превращают в соединение **F2** путем реакции с гидразином в подходящем растворителе (таком как EtOH и тому подобном). Реакция **F2** с хлорформиатом в присутствии основания (такого как DIPEA и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как ДХМ и тому подобном) позволяет получить **F3**, которое циклизуется до **F4** путем обработки основанием (таким как KOH и тому подобным) в подходящем растворителе (таком как EtOH и тому подобном) при повышенной температуре (например, 80°C и тому подобной). Соединение **F4** превращают в соединение **F5** путем обработки POX<sub>3</sub> (X=Cl или Br) с основанием (таким как DIPEA и тому подобным) или без него. Обработка **F5** тионирующим реагентом, таким как реагент Лавессона (LR) или P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, при соответствующей температуре, например, 100°C, с последующим алкилированием MeI позволяет получить **F6**. Соединение **F6** превращают в **F7** путем сочетания Сузуки с арильной или гетеробороновой кислотой, или боратом в присутствии подходящего катализатора (такого как PdCl<sub>2</sub>dppf и тому подобного) и основания (такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как диоксан и тому подобном). Альтернативно, соединение **F5** превращают в соединение **F7** путем сочетания б сначала с получением соединения **F9**, с последующим тионированием с помощью LR или P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> и последующим алкилированием с помощью MeI.

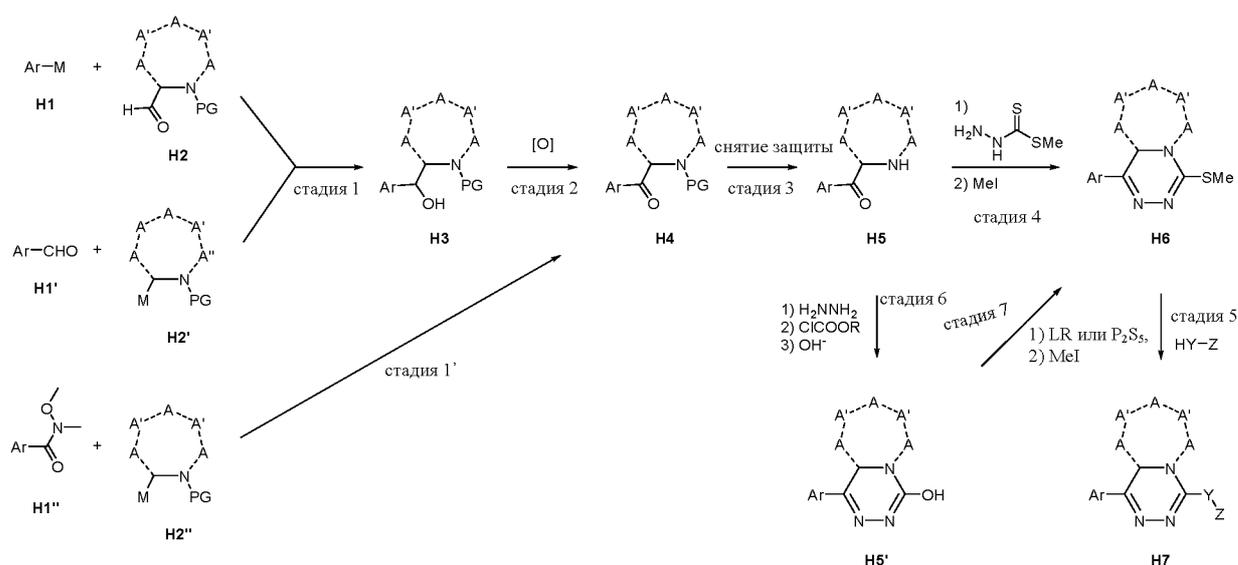
Реакция  $S_NAr$  **F7** с нуклеофилом в подходящем растворителе (таком как ДМСО и тому подобном) при повышенной температуре (такой как  $130^\circ\text{C}$  и тому подобной) позволяет получить **F8**.

Схема G:



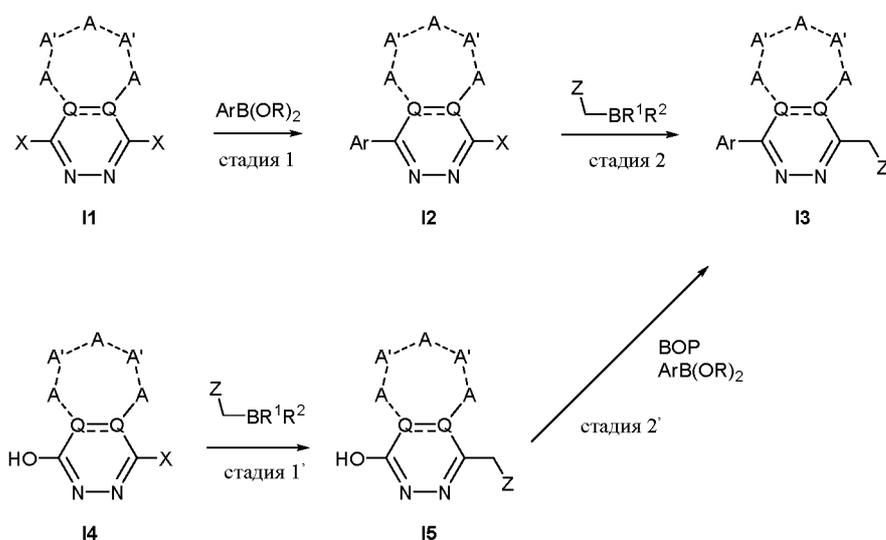
Соединение **G1**, полученное в соответствии со стадией 1 схемы F, превращают в соединение **G2** путем взаимодействия с триалкоксиортоформиатом в подходящем растворителе (таком как EtOH и тому подобном) при повышенной температуре (такой как  $100^\circ\text{C}$  и тому подобной). Реакция **G2** с реагентом галогенирования (таким как NBS и тому подобным) в подходящем растворителе (таком как ДМФА и тому подобном) позволяет получить **G3**, который подвергается реакции с нуклеофилом с образованием соединения **G4**. Соединение **G4** превращают в соединение **G5** путем обработки  $\text{POX}_3$  ( $X = \text{Cl}$  или  $\text{Br}$ ) с основанием (таким как DIPEA и тому подобным) или без него при повышенной температуре (например,  $100^\circ\text{C}$  и тому подобной). Сочетание Сузуки соединения **G5** с арил- или гетероарилбороновой кислотой, или боратом в присутствии подходящего катализатора (такого как  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  и тому подобного) и основания (такого как  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как диоксан и тому подобном) позволяет получить **G6**. Альтернативно, соединение **G4** может быть превращено в соединение **G6** непосредственно с помощью сочетания Сузуки с применением BOP.

Схема H:



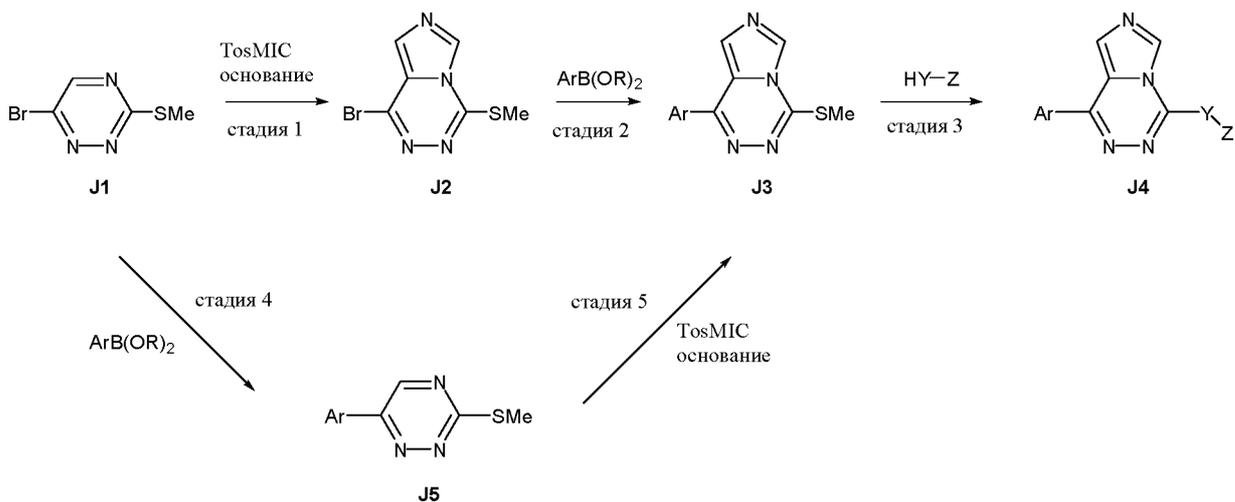
Реакция металлоорганического соединения с альдегидом, либо **H1** с **H2**, либо **H1'** с **H2'**, позволяет получить спирт **H3**. Соединение **H3** превращают в **H4** путем обработки окислителем (таким как  $MnO_2$  и тому подобным) в подходящем растворителе (таком как ДХМ и тому подобном). Альтернативно, реакция соединений **H1''** с **H2''** позволяет напрямую получить **H4**. Снятие защиты с соединения **H4** позволяет получить соединение **H5**. Реакция соединения **H5** с метилгидразинкарбодитиоатом в подходящем растворителе (таком как EtOH и тому подобном) при повышенной температуре (например,  $80^\circ C$  и тому подобной) с последующим алкилированием MeI в присутствии основания (такого как  $K_2CO_3$  и тому подобного) позволяет получить соединение **H6**. Альтернативно, соединение **H5** превращают в соединение **H5'** путем взаимодействия с гидразином в подходящем растворителе (таком как EtOH и тому подобном) с последующей реакцией с хлорформиатом в присутствии основания (такого как DIPEA и тому подобного) в подходящем растворителе (например, ДХМ и тому подобном) и циклизацию путем обработки основанием (таким как KOH и тому подобным) в подходящем растворителе (таком как EtOH и тому подобном) при повышенной температуре (такой как  $80^\circ C$  и тому подобной). Реакция  $S_NAr$  **H6** с нуклеофилом в подходящем растворителе (таком как ДМСО и тому подобном) при повышенной температуре (такой как  $130^\circ C$  и тому подобной) позволяет получить **H7**.

Схема I:



Соединение **11** превращают в соединение **13** посредством двух реакций сочетания с борновыми кислотами или боратами в присутствии подходящего катализатора (такого как  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  и тому подобного) и основания (такого как  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как диоксан и тому подобном). Альтернативно, соединение **14** превращается в соединение **15** путем сочетания с борновой кислотой или боратом, которое затем превращается в соединении **13** посредством BOP-опосредованного сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой, или боратом.

#### Схема J:



Соединение **J1** превращают в соединение **J2** путем реакции с TosMIC в присутствии подходящего основания (такого как  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DBU и подобного) в подходящем растворителе (таком как DCE и подобном). Соединение **J2** превращают в соединение **J3** путем сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой, или боратом в присутствии подходящего катализатора (такого как  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  и тому подобного) и основания (такого

как  $K_2CO_3$  и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как диоксан и тому подобном). Альтернативно, соединение **J1** превращается в соединение **J5** путем сочетания с бороновой кислотой или боратом, которое затем превращается в соединение **J3** путем взаимодействия с TosMIC в присутствии подходящего основания (такого как  $K_2CO_3$ , DBU и тому подобного) в подходящем растворителе (таком как DCE и тому подобном). Реакция SNAr **J3** с нуклеофилом в подходящем растворителе (таком как ДМСО и тому подобном) при повышенной температуре (такой как  $130^\circ C$  и тому подобной) позволяет получить **J4**.

### ПРИМЕРЫ СИНТЕЗА

Для более подробного описания и помощи в понимании предлагаются следующие неограничивающие примеры, чтобы более полно проиллюстрировать объем соединений, описанных в настоящем документе, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие их объем. Такие варианты соединений, описанных в настоящем документе, которые могут быть известны в настоящее время или разработаны позже, и определение которых входит в компетенцию специалиста в данной области, считаются подпадающими под объем соединений, описанных в настоящем документе и заявленных далее. Данные примеры иллюстрируют получение некоторых соединений. Специалистам в данной области техники будет понятно, что методы, описанные в данных примерах, представляют собой методы, описанные специалистами в данной области, которые хорошо работают в области синтеза и как таковые, представляют собой предпочтительные варианты их выполнения. Однако следует понимать, что специалистам в данной области техники следует, в свете настоящего изобретения, понимать, что в конкретные раскрытые способы может быть внесено множество изменений и может быть достигнут аналогичный или подобный результат без выхода за рамки сущности и объема настоящего описания.

За исключением следующих примеров реализованных соединений, если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции, экспериментальные данные и т. д., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как модифицированные термином «около». Соответственно, все такие числа представляют собой приближения, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые стремятся получить с помощью реакции или в результате переменных условий эксперимента. Таким образом, в пределах ожидаемого диапазона воспроизводимости экспериментов термин «около» в контексте полученных данных относится к диапазону представленных данных, который может варьироваться в зависимости от стандартного отклонения от среднего значения. Кроме того, для

представленных результатов экспериментов полученные данные могут быть округлены в большую или меньшую сторону для последовательного представления данных без потери значимых цифр. По крайней мере, а не в качестве попытки ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр должен толковаться с учетом количества значащих цифр и методов округления, используемых специалистами в данной области.

Хотя числовые диапазоны и параметры, задающие широкий объем настоящего описания, являются приблизительными, числовые значения, представленные в примерах, изложенных ниже, даются как можно точнее. Однако любое числовое значение по своей сути содержит определенные ошибки, которые обязательно возникают из-за стандартного отклонения, обнаруженного в соответствующих тестовых измерениях.

### ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

Следует понимать, что выше и по всему тексту настоящего описания следующие сокращения, если не указано иное, имеют следующие значения:

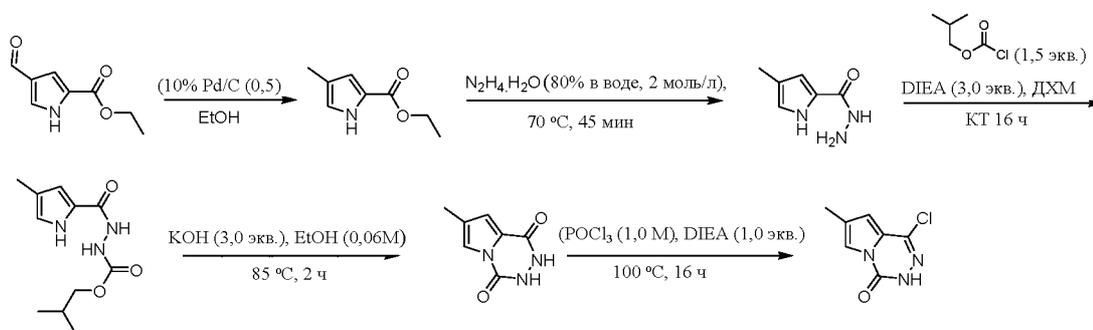
| <b>Сокращение</b>                       | <b>Значение</b>  |
|---|--|
| 9-BBN                                   | 9-борабицикло[3.3.1]нонан  |
| AcOH или HOAc                           | уксусная кислота   |
| ACN или MeCN                            | ацетонитрил  |
| Ar                                      | аргон, газ   |
| вод.                                    | водный   |
| BBr <sub>3</sub>                        | трибромид бора   |
| BippyPhos                               | 5-(ди-трет-бутилфосфино)-1', 3', 5'-трифенил-1'H-[1,4']бипиразол   |
| BOP                                     | бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний<br>гексафторфосфат |
| Br <sub>2</sub>                         | бром   |
| <i>n</i> BuLi                           | <i>n</i> -бутиллитий   |
| CaCO <sub>3</sub>                       | карбонат кальция   |
| Cbz-Cl                                  | бензилхлорформиат или бензилхлоркарбонат или Z-хлорид              |
| CDCl <sub>3</sub>                       | дейтерированный хлороформ или хлороформ-d                          |
| Celite                                  | диатомовая земля   |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> или ДХМ | дихлорметан  |
| m-CPBA                                  | мета-хлорпероксибензойная кислота                                  |

| Сокращение                                  | Значение  |
|---|---|
| $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                    | карбонат цезия  |
| CO  | монооксид углерода  |
| CuI   | йодид меди (I)  |
| DAST  | диэтиламиносеры трифторид   |
| DBU   | 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен                                 |
| DCE   | 1,2-дихлорэтан или этилендихлорид                                 |
| DIEA или DIPEA или $i\text{Pr}_2\text{Net}$ | N, N-диизопропилэтиламин или основание Хюнига                     |
| DMA   | диметилацетамид   |
| ДМФА  | диметилформамид   |
| DMAP  | 4-диметиламинопиридин   |
| ДМСО  | диметилсульфоксид   |
| EtOAc или ЭА                                | этилацетат  |
| EtOH  | этанол  |
| EZ-Prep                                     | препаративная система CombiFlash® EZ Prep System от Teledyne ISCO |
| HATU  | азабензотриазолтетраметилурония гексафторфосфат                   |
| HBr   | бромистоводородная кислота  |
| HBrPin                                      | пинаколборан  |
| HCl   | хлористоводородная кислота  |
| (HCHO) $_n$                                 | формальдегид  |
| ВЭЖХ  | высокоэффективная жидкостная хроматография                        |
| ч, мин, с                                   | часы (ч), минуты (мин), секунды (с)                               |
| $i\text{PrOH}$                              | изопропиловый спирт   |
| $\text{K}_2\text{CO}_3$                     | карбонат калия  |
| КОAc  | ацетат калия  |
| КОН   | гидроксид калия   |
| реагент Лавессона                           | 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан 2,4-дисульфид   |
| ЖХ/МС, ЖХМС или ЖХ-МС                       | жидкостная хроматография-масс-спектрометрия                       |
| LDA   | диизопропиламид лития   |
| М   | молярность  |

| Сокращение  | Значение   |
|---|--|
| MeI   | иодметан   |
| MeOH  | метанол  |
| MOM-Br  | Бромметил-метиловый простой эфир                           |
| МС  | масс-спектроскопия   |
| MsCl  | метансульфонилхлорид                                       |
| Mg <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>   | сульфат магния   |
| N <sub>2</sub>  | азот, газ  |
| NaBH(OAc) <sub>3</sub>  | триацетоксиборгидрид натрия и триацетоксигидроборат натрия |
| NaH   | гидрид натрия  |
| NaHCO <sub>3</sub>  | бикарбонат натрия  |
| NaNO <sub>2</sub>   | нитрит натрия  |
| NaOH  | гидроксид натрия   |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>   | сульфат натрия   |
| NH <sub>3</sub>   | аммиак   |
| NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>  | бикарбонат аммония   |
| NH <sub>4</sub> OH  | гидроксид аммония  |
| N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O                          | гидразин гидрат  |
| NMP   | N-метилпирролидон  |
| ЯМР   | ядерный магнитный резонанс                                 |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>  | палладий(II) ацетат  |
| Pd/C <sup>o</sup>   | палладий на угле   |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> или Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> | трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)                      |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>   | [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий (II)     |
| ПЭ  | петролейный эфир   |
| PhMe  | толуол   |
| POBr <sub>3</sub>   | фосфорилбромид или оксидбромид фосфора                     |
| препаративная ВЭЖХ  | препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография   |
| КТ или К.Т. или кт  | комнатная температура                                      |
| RuPhos  | 2-Дикаклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил          |
| нас.  | насыщенный   |
| СФХ   | сверхкритическая флюидная хроматография                    |

| Сокращение                                | Значение   |
|---|--|
| СГХ                                       | сольватирующая газовая хроматография   |
| SiO <sub>2</sub>                          | диоксид кремния или силикагель   |
| TBAF                                      | тетра-н-бутиламмоний фторид  |
| t-Bu                                      | трет-бутил   |
| ТЭА, NEt <sub>3</sub> , Et <sub>3</sub> N | триэтиламин  |
| ТФУ                                       | трифторуксусная кислота  |
| ТГФ                                       | тетрагидрофуран  |
| ТСХ                                       | тонкослойная хроматография   |
| TosMIC, TsMIC                             | толуолсульфонилметилизоцианид  |
| УВЭЖХ                                     | Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография   |
| Pd XPhos G3                               | (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат                |
| Pd XPhos G4                               | метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три- <i>i</i> -пропил-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) |

### Промежуточное соединение 1а: 1-Хлор-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-он



#### Стадия 1. Этил-4-метил-1H-пиррол-2-карбоксилат

Смесь этил-4-формил-1H-пиррол-2-карбоксилата (10,3 г, 61,6 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (10%, 2,0 г) в EtOH (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода (баллон). Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное бесцветное масло (8,50 г, выход 90%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS  $m/z$  154,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Стадия 2. 4-Метил-1H-пиррол-2-карбогидразид

Раствор этил-4-метил-1H-пиррол-2-карбоксилата (8,50 г, 55,5 ммоль) в N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O (80%, 28 мл) нагревали при 70°C в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной

температуры смесь фильтровали. Остаток на фильтре промывали EtOH и сушили под вакуумом, в результате чего получали 4-метил-1H-пиррол-2-карбогидразид в виде твердого вещества белого цвета (7,5 г, выход 97%). МС  $m/z$  140,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,07 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

### Стадия 3. Изобутил-2-(4-метил-1H-пиррол-2-карбонил)гидразин-1-карбоксилат

К суспензии 4-метил-1H-пиррол-2-карбогидразида (7,5 г, 53,9 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (20,9 г, 161 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (540 мл) по каплям добавляли изобутилхлорформиат (11,1 г, 80,9 ммоль, 1,5 экв.) в охлаждающей бане с ледяной водой. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. По завершении реакцию смесь разбавляли ДХМ, промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах с получением изобутил-2-(4-метил-1H-пиррол-2-карбонил)гидразин-1-карбоксилата (12,0 г, 93%) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  240,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 4. 7-Метил-2,3-дигидропирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1,4-дион

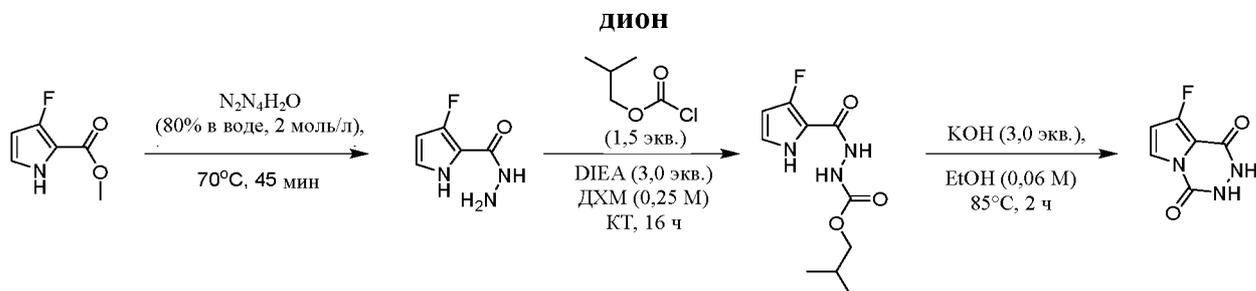
К раствору изобутил-2-(4-метил-1H-пиррол-2-карбонил)гидразин-1-карбоксилата (12,0 г, 50,2 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (840 мл) добавляли KOH (8,40 г, 151 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Остаток на фильтре промывали EtOH. Твердое вещество растворяли водой и доводили pH до pH = 4 посредством 1M HCl. Осадок фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой и сушили под вакуумом с получением 7-метил-2,3-дигидропирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1,4-диона (4,0 г, выход 48%) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  166,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 5. 1-Хлор-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-он

К раствору 7-метил-2,3-дигидропирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1,4-диона (4,0 г, 24,2 ммоль, 1,0 экв.) в POCl<sub>3</sub> (1,0 M, 25 мл) добавляли по каплям DIEA (3,12 г, 24,2 ммоль, 1,0 экв.) с охлаждающей ледяной баней. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток осторожно вливали в ледяную воду, доводили pH до pH=8 посредством нас. водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь подвергали экстракции ДХМ: MeOH (10:1, 100 млx3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах с получением 1-хлор-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-она (2,0 г, выход 45%) в виде твердого вещества белого цвета. МС

$m/z$  184,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 12,43 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

### Промежуточное соединение 1b: 8-Фтор-2,3-дигидропирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1,4-



#### Стадия 1. 3-Фтор-1H-пиррол-2-карбогидразид

Смесь  $N_2H_4 \cdot H_2O$  (80% в воде, 18 мл) и метил-3-фтор-1H-пиррол-2-карбоксилата (3,14 г, 20,0 ммоль) перемешивали при  $70^\circ C$  в течение 45 минут. После охлаждения до комнатной температуры осадок фильтровали, остаток на фильтре промывали водой и сушили под вакуумом с получением 3-фтор-1H-пиррол-2-карбогидразида (2,30 г, 73%) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  144,1  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,74 (dd,  $J = 4,6, 3,0$  Гц, 1H), 5,97 (d,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 4,39 (s, 2H).

#### Стадия 2. Изобутил-2-(3-фтор-1H-пиррол-2-карбонил)гидразин-1-карбоксилат

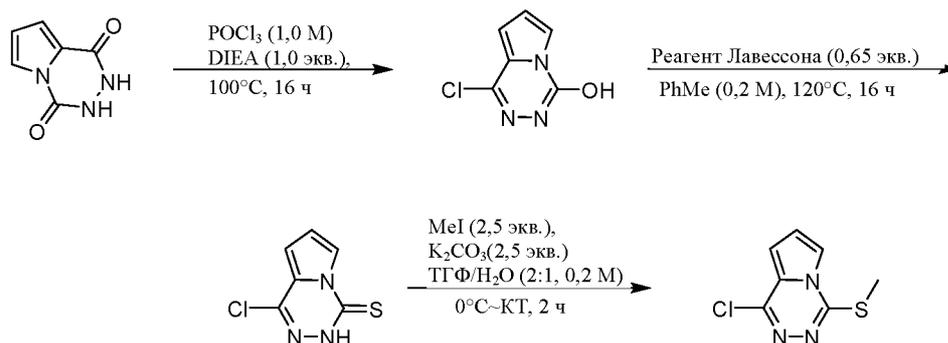
К раствору 3-фтор-1H-пиррол-2-карбогидразида (2,15 г, 15,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляли DIPEA (5,80 г, 45,0 ммоль, 3,0 экв.). К смеси медленно добавляли изобутилхлорформиат (3,00 г, 22,5 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После концентрации смесь разбавляли EtOAc (200 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, затем сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах с получением изобутил-2-(3-фтор-1H-пиррол-2-карбонил)гидразин-1-карбоксилата (2,44 г, выход 66,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС  $m/z$  244,1  $[M+H]^+$ ,  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,46 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 6,82 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 6,01 (d,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 3,82 (d,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 2,02 – 1,67 (m, 1H), 0,92 (d,  $J = 6,7$  Гц, 6H).

#### Стадия 3. 8-Фтор-2,3-дигидропирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1,4-дион

К раствору изобутил-2-(3-фтор-1H-пиррол-2-карбонил)гидразин-1-карбоксилата (2,44 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (60 мл) добавляли KOH (1,68 г, 30 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при  $85^\circ C$  в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной

температуры смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и доводили pH до pH 6-7 посредством 1М HCl. Осадки фильтровали, остаток на фильтре промывали водой и сушили под вакуумом с получением 8-фтор-2,3-дигидропирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1,4-диона (1,16 г, выход 68,7%) в виде твердого вещества коричневого цвета. MS  $m/z$  168,0 [M-H]<sup>-</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11,52 (s, 2H), 7,57 (t,  $J = 4,1$  Гц, 1H), 6,68 (d,  $J = 3,4$  Гц, 1H).

### Промежуточное соединение 1с: 1-хлор-4-(метилтио)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин



#### Стадия 1. 1-Хлорпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ол

К перемешиваемому раствору 2,3-дигидропирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1,4-диона (который получали по методике для Промежуточного соединения 1b, 2 г, 13,2 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (60 мл) добавляли DIEA (1,84 г, 14,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли холодным насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт дополнительно растирали с ДХМ с получением указанного в заголовке соединения 1-хлорпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ол (0,867 г, выход 38,6%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS  $m/z$  169,6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,54 (s, 1H), 7,88 - 7,87 (m, 1H), 6,92 - 6,89 (m, 2H).

#### Стадия 2. 1-Хлорпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-тион

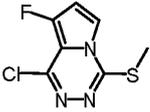
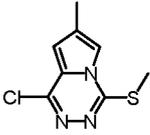
К раствору 1-хлорпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ола (30,0 г, 177 ммоль) в толуоле (1200 мл) добавляли реагент Лавессона (46,2 г, 114 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (1,5 л), подкисляли с помощью водного раствора HCl (1 М) до тех пор, пока не достигалось значение pH = 3, и подвергали экстракции ЭА. Слой ЭА промывали нас. водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 л) и

солевым раствором (1 л), затем сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного 1-хлор-3Н-пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-тиона (неочищенный 35,0 г, в течение ночи), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС  $m/z$  184,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

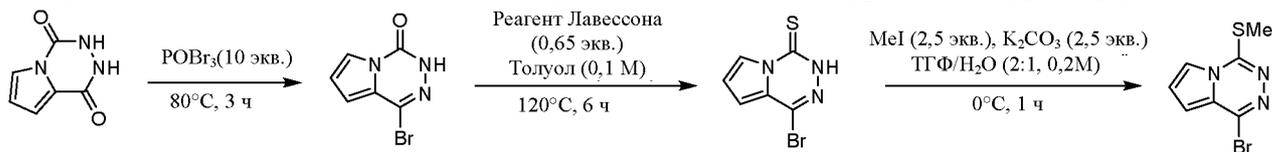
### Стадия 3. 1-Хлор-4-(метилтио)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин

К раствору 1-хлор-3Н-пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-тиона (неочищенный 35,0 г, 189 ммоль) в ТГФ (600 мл) и воды (300 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (65,2 г, 472 ммоль), затем иодметан (68,6 г, 483 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой и экстрагировали ЭА (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир/этилацетат = 50/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке продукта 1-хлор-4-метилсульфанилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазина (21,8 г, выход 57,9% за две стадии) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  200,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,83 (dd,  $J = 2,8$  Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (dd,  $J = 4,0$  Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,11 (dd,  $J = 4,0$  Гц, 1,2 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H).

Указанные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методикой для Промежуточного соединения 1 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакций.

| Структура   | Спектральные данные   |
|---|---|
|  | Из Промежуточного соединения 1b; $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 7,65 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,33 (s, 1H).        |
|  | Из Промежуточного соединения 1a; $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 7,73 – 7,71 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 2,79 (s, 3H). |

### Промежуточное соединение 1d: 1-Бром-4-(метилтио)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин



### Стадия 1. 1-Бромпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Смесь 2,3-дигидропирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1,4-диона (30,0 г, 0,199 моль, 1,0 экв.) и  $\text{POBr}_3$  (570 г, 1,99 моль, 10 экв.) нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. Горячую реакцию смесь медленно вливали в перемешиваемую смесь льда и нас. водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь нейтрализовали с помощью твердого  $\text{NaHCO}_3$  до  $\text{pH} \sim 7$  и

экстрагировали смесью MeOH/ДХМ (1 л x 2, 1:10). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растирали ДХМ, фильтровали и промывали ДХМ. Твердое вещество сушили под вакуумом с получением 1-бромпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-она (21,9 г, выход 51,8%) в виде твердого вещества розового цвета. МС *m/z* 214,0, 215,9 [M+H]<sup>+</sup>.

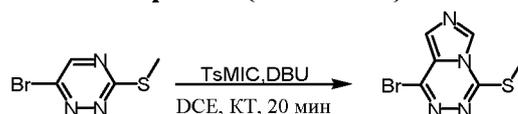
### Стадия 2. 1-Бромпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-тион

К раствору 1-бромпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-она (10,0 г, 46,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (472 мл) добавляли реагент Лавессона (12,4 г, 30,7 ммоль, 0,65 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах с получением 1-бромпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-тиона в виде твердого вещества белого цвета (1,56 г, выход 14,5%). МС *m/z* 228,0, 230,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400Гц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 14,15 (s, 1H), 8,23 (dd, *J* = 2,9, 1,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J* = 3,7, 3,1 Гц, 1H), 7,06 (dd, *J* = 3,9, 1,4 Гц, 1H).

### Стадия 3. 1-Бром-4-(метилтио)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин

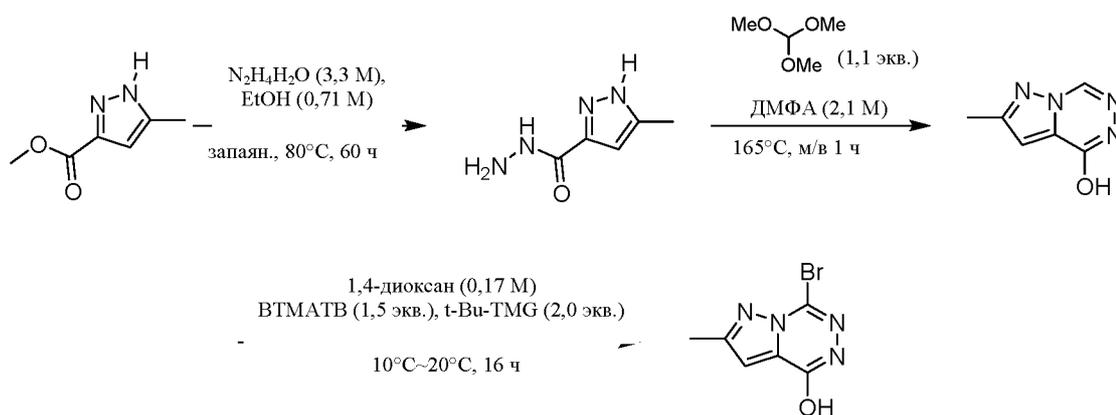
К смеси 1-бромпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4(3H)-тиона (2,00 г, 8,69 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,00 г, 21,7 ммоль, 2,5 экв.) в ТГФ (43 мл) и воде (21 мл) добавляли по каплям иодметан (1,35 мл, 2,28 г/мл, 21,7 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах с получением 1-бром-4-(метилтио)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазина (1,40 г, выход 66,1%) в виде твердого вещества белого цвета. МС *m/z* 243,9, 246,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400Гц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,83 (dd, *J* = 2,8, 1,0 Гц, 1H), 7,15 (dd, *J* = 4,0, 2,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,0, 1,0 Гц, 1H), 2,79 (s, 3H).

### Промежуточное соединение 1e: 1-Бром-4-(метилтио)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин



К раствору TsMIC (5,21 г, 26,69 ммоль, 1,1 экв.) и DBU (4,43 мг, 29,12 ммоль, 1,2 экв.) в DCE (50 мл) добавляли 6-бром-3-(метилтио)-1,2,4-триазин (5 г, 24,26 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 15:1) с получением 1-бром-4-(метилтио)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазина (3,71 г, выход 62,38%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС *m/z* 244,9, 246,9 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

### Промежуточное соединение 1f: 7-Бром-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ол



### Стадия 1. 5-Метил-1Н-пиразол-3-карбогидразид

Гидразина гидрат (54 мл, 1,032 г/мл, 1,11 моль, 6,2 экв.) добавляли к раствору метил-5-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (25,0 г, 0,178 моль, 1,0 экв.) в EtOH (250 мл). Смесь запаивали и нагревали при 80 °С в течение 60 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт обрабатывали 1/1 смесью воды/MeOH, фильтровали и остаток на фильтре промывали водой. Твердое вещество сушили под вакуумом с получением 5-метил-1Н-пиразол-3-карбогидразида (21,7 г, выход 87,0%) в виде твердого вещества белого цвета. МС *m/z* 141,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 2. 2-Метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ол

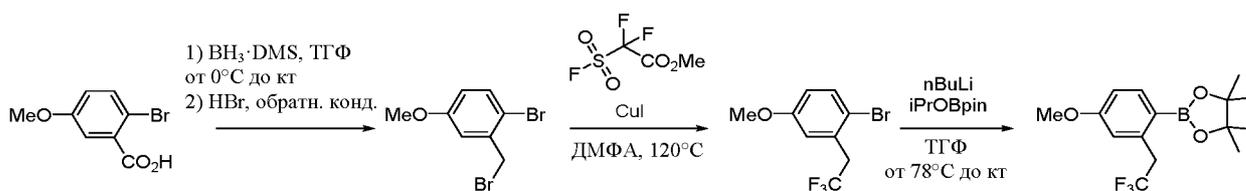
Смесь 5-метил-1Н-пиразол-3-карбогидразида (3,00 г, 21,4 ммоль, 1,0 экв.) и триметоксиметана (2,57 мл, 0,970 г/мл, 23,5 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (10 мл) запаивали в трубку. Реакционную смесь перемешивали при 165°С в течение 1 часа под

микроволновым излучением, затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали путем фильтрации, промывали EtOH и сушили под вакуумом с получением 2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ола (1,70 г, выход 52,9%) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  149,2 [M-H].

### Стадия 3. 7-Бром-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ол

Бензилтриметиламмонийтрибромид (26,5 г, 68,0 ммоль, 1,5 экв.) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ола (6,80 г, 45,3 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(трет-бутил)-1,1,3,3-тетраметилгуанидина (18,3 мл, 0,85 г/мл, 90,6 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (290 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при 10 °С. Как только добавление было завершено, смесь нагревали до 20 °С и перемешивали при данной температуре в течение 16 часов. Затем смесь гасили смесью нас. водного раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и нас. водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и затем подвергали экстракции посредством EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали EtOAc, фильтровали и промывали EtOAc. Твердое вещество сушили под вакуумом с получением 7-бром-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ола (7,60 г, выход 73,6%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС  $m/z$  229,0, 230,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400Гц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,60 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

### Промежуточное соединение 2а: 2-(4-(метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил) -4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



### Стадия 1: (2-бром-5-метокси-фенил)метанол

К охлажденному льдом раствору 2-бром-5-метоксибензойной кислоты (9,95 г, 43,1 ммоль) в ТГФ (86 мл) добавляли комплекс боран-диметилсульфида (6,01 мл, 64,6 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили метанолом и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали, а получившееся масло желтого цвета растворяли в EtOAc (150 мл) и промывали 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

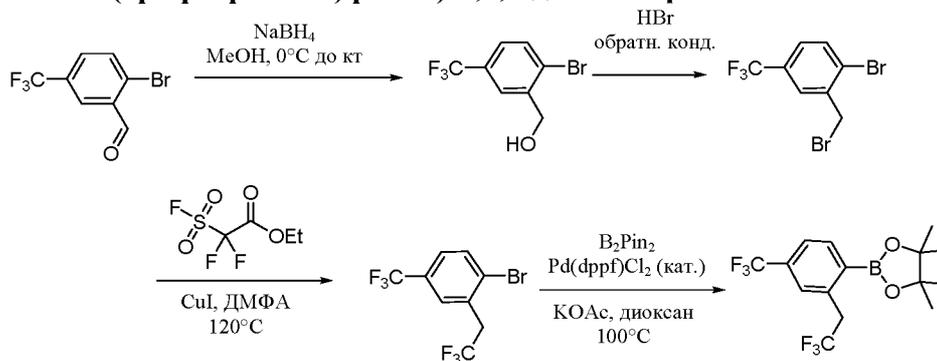
### Стадия 2: 1-бром-2-(бромметил)-4-метокси-бензол

Неочищенный [2-бром-5-(трифторметил)фенил]метанол в концентрированном HBr (30 мл) нагревали до кипения с обратной конденсацией в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали нас. NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества белого цвета. Очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (EtOAc:гексаны, 10 до 30%) с получением твердого вещества белого цвета (10,99 г, 91% за 2 стадии). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 6,75 (dd, J = 8,9 Гц, 3,0 Гц, 1H), 4,57 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H).

### Стадия 3: 1-бром-4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)бензол

К раствору 1-бром-2-(бромметил)-4-метокси-бензола (5,62 г, 20,1 ммоль) в ДМФА (45 мл) добавляли CuI (9,56 г, 50,2 ммоль) и раствор барботировали Ar. К данному раствору добавляли сложный метиловый эфир дифтор-(фторсульфонил)уксусной кислоты (6,4 мл, 50,2 ммоль) и нагревали полученную реакцию смесь при 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли EtOAc (200 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Добавляли по камплям концентрированный раствор гидроксида аммония (30 мл) и перемешивали смесь при 0°C в течение 15 минут, пока она не нагревалась до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (200мл) воду (100мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали посредством EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на SiO<sub>2</sub> (EtOAc:гексаны, 0 до 10%) с получением масла светло-желтого цвета (4,13 г, 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 6,78 (dd, J = 8,8 Гц, 3,1 Гц, 1H), 3,81 (s, 3 H), 3,60 (q, J = 10,5 Гц, 2H).

### Промежуточное соединение 2b: 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан



### Стадия 1. (2-Бром-5-(трифторметил)фенил)метанол

К раствору 2-бром-5-(трифторметил)бензальдегида (30,0 г, 118,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (300 мл) медленно добавляли NaBH<sub>4</sub> (13,5 г, 3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (250 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (2-бром-5-(трифторметил)фенил)метанола (27 г, выход 78,4 %) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 4,81 (s, 2H).

### **Стадия 2. 1-Бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол**

2-Бром-5-(трифторметил)фенил)метанол (26,0 г, 102,0 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к водному раствору HBr (156 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 120°С в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и экстрагировали посредством ДХМ (250 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 0% ~ 10%) с получением 1-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (25 г, выход 76,9%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,08 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H).

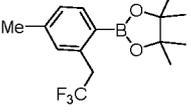
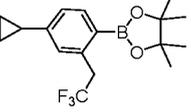
### **Стадия 3. 1-Бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)бензол**

К раствору 1-бром-2-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (40,5 г, 127,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (280 мл) добавляли CuI (60,7 г, 2,5 экв.) и этил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (65,7 г, 2,5 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°С в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь охлаждали до 0°С, разбавляли EtOAc (1200 мл) и перемешивали в течение 10 минут при 0°С. Добавляли по каплям раствор гидроксида аммония (240 мл). Смесь перемешивали пока она нагревалась от 0°С до комнатной температуры в течение 20 минут. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (550 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 0% ~ 10%) с получением 1-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)бензола (16,8 г, выход 17,9%) в виде масла желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,95 (dd, J = 15,1, 8,2 Гц, 2H), 7,70 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 3,97 (q, J = 11,0 Гц, 2H).

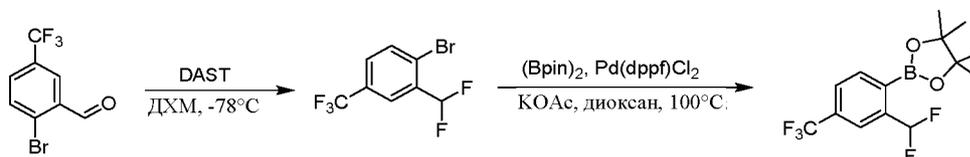
#### Стадия 4. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан

К раствору 1-бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)бензола (16,8 г, 54,7 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (160 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (27,8 г, 2 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,0 г, 0,1 экв.) и KOAc (16,1 г, 3 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли водой (90 мл) и экстрагировали посредством EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 0% ~ 10%) с получением 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана (10,5 г, выход 45,8%) в виде масла желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 4,08 (q, J = 11,2 Гц, 2H), 1,32 (s, 12H).

Указанные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методикой для Промежуточных соединений 2a и 2b путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакций.

| Структура   | Спектральные данные  |
|---|--|
|  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,76 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,81 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).                               |
|  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 – 6,98 (m, 2H), 3,81 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,33 (s, 12H), 1,02 – 0,95 (m, 2H), 0,76 – 0,71 (m, 2H). |

#### Промежуточное соединение 2с: 2-[2-(Дифторметил)-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



#### Стадия 1. 1-Бром-2-(дифторметил)-4-(трифторметил)бензол

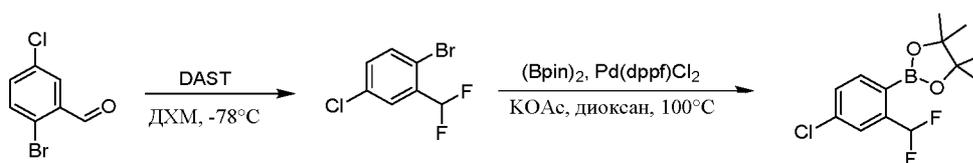
DAST (10 экв., 39,5 ммоль) добавляли по каплям при -78°C к раствору 2-бром-5-(трифторметил)бензальдегида (1 г, 3,9 ммоль) в ДХМ (5 мл, 78,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. После 4 часов ТСХ показала неполную конверсию, поэтому смесь снова охлаждали до -78°C и дополнительно добавляли DAST (1 экв., 3,9 ммоль). Смесь

оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи, затем заливали в лед и разбавляли  $\text{NH}_4\text{OH}$  и подвергали экстракции 2х ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали под вакуумом с получением остатка, который очищали с короткой пробкой из силикагеля, в результате чего получали неочищенный продукт 1-бром-2-(дифторметил)-4-(трифторметил)бензол (350 мг, 1,2 ммоль, выход 32,2%) в виде бесцветного масла.

### Стадия 2. 2-[2-(Дифторметил)-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

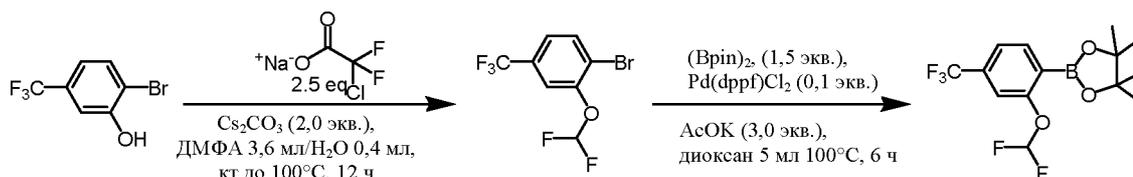
К раствору 1-бром-2-(дифторметил)-4-(трифторметил)бензола (100 мг, 0,36 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,5 экв., 0,5 ммоль), ацетат калия (2 экв., 0,72 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(ii) (0,15 экв., 0,05 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 100 °С в атмосфере  $\text{N}_2$ , контролируя с помощью ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции раствор удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10-15% ЭА в ПЭ) с получением 2-[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (30 мг, 0,09 ммоль, выход 25,6%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,00 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,94 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,38 (t,  $J=55,6$  Гц, 1H), 1,34 (s, 12H).

### Промежуточное соединение 2d: 2-(4-Хлор-2-(дифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом в соответствии с методикой для Промежуточного соединения 2с, с использованием на стадии 1 2-бром-5-хлорбензальдегида вместо 2-бром-5-(трифторметил)бензальдегида.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,79 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,32 (t,  $J=55,6$  Гц, 1H), 1,32 (s, 12H).

**Промежуточное соединение 2e: 2-(2-(Дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



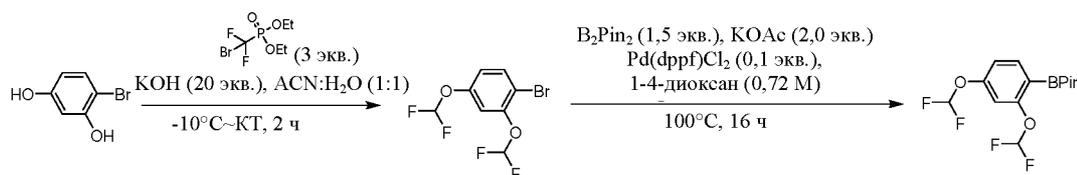
**Стадия 1. 1-Бром-2-(дифторметокси)-4(трифторметил)бензол**

Смесь 2-бром-5-(трифторметил)фенола (5,00 г, 20,7 ммоль, 1,0 экв.), 2-хлор-2,2-дифторацетата натрия (7,07 г, 51,9 ммоль, 2,50 экв.) и карбоната цезия (11,5 г, 41,5 ммоль, 2,0 экв.) в воде (20 мл) и N,N-диметилформамиде (80 мл) нагревали при 100 °С в течение 12 часов. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Реакционную смесь промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах, с получением 1-бром-2-дифторметокси)-4(трифторметил)бензола (2,8 г, выход 47%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,01 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (t, J = 72,8 Гц, 1H), 7,5 (d, J = 8,4 Гц, 1H).

**Стадия 2. 2-(2-(Дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**

К раствору 1-бром-2-дифторметокси)-4(трифторметил)бензола (2,80 г, 9,62 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли бис(пинаколато)дифтор (36,6 г, 14,4 ммоль, 1,50 экв.), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (704 мг, 0,96 ммоль, 0,1 экв.), ацетат калия (2,82 г, 28,9 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли ЭА, промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя гексаном, с получением 2-(2-(дифторметокси)-4(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде твердого вещества белого цвета (1,70 г, выход 52%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,87 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (t, J = 74,0 Гц, 1H), 1,31 (s, 12H).

**Промежуточное соединение 2f: 2-(2,4-Бис(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



**Стадия 1. 1-Бром-2,4-бис(дифторметокси)бензол**

К раствору 4-бромбензол-1,3-диола (10,0 г, 53,4 ммоль, 1,0 экв.) в ACN/H<sub>2</sub>O (1:1, 100 мл) медленно добавляли KOH (60,0 г, 1,07 моль, 20 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин и охлаждали до -10°C. Медленно добавляли диэтил(бромдифторметил)фосфонат (42,70 г, 160,2 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали смесь в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 0% ~ 5%) с получением 1-бром-2,4-бис(дифторметокси)бензола (3,30 г, выход 21,3%) в виде масла желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 72,0 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 76,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H).

**Стадия 2. 2-(2,4-Бис(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**

К раствору 1-бром-2,4-бис(дифторметокси)бензола (3,30 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане добавляли KOAc (2,23 г, 22,8 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,830 г, 1,10 ммоль, 0,1 экв.) и бис(пинаколато)дифторбор (4,34 г, 17,1 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 0% ~ 10%) с получением 2-(2,4-бис(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,0 г, выход 52%) в виде масла желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 7,12 (t, J = 74,4 Гц, 1H), 7,12 – 7,08 (m, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 1,29 (s, 12H).

**Промежуточное соединение 2g. 2-(4-бром-2-(дифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



### Стадия 1. 4-Бром-2-(дифторметокси)-1-нитробензол

К раствору 5-бром-2-нитрофенола (5,7 г, 26,15 ммоль) в ДМФА (135 мл) / H<sub>2</sub>O (15 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,0 г, 52,29 ммоль) и 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (10,0 г, 65,37 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, а затем нагревали до 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой (500 мл) и ЭА (200 мл). Водную фазу экстрагировали посредством ЭА (2 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью силикагелевой колонки (0-20% ЭА в ПЭ) с получением 4-бром-2-(дифторметокси)-1-нитробензола в виде масла желтого цвета (4,0 г, выход 57%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, J = 1,6 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 72,4 Гц, 1H).

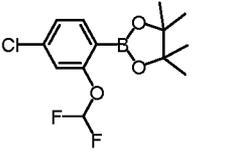
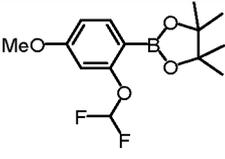
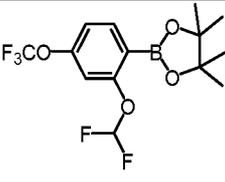
### Стадия 2. 4-Бром-2-(дифторметокси) анилин

К раствору 4-бром-2-(дифторметокси)-1-нитробензола (1,0 г, 3,73 ммоль) в ТГФ (10 мл) / H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли раствор NH<sub>4</sub>Cl (1,6 г, 29,85 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл), Zn (1,95 г, 29,85 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтровали через слой целита и промывали ЭА. Фильтрат экстрагировали посредством ЭА (30 мл x 2). Органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, декантировали, концентрировали и очищали с помощью силикагелевой колонки (0-10% ЭА в ПЭ) с получением 4-бром-2-(дифторметокси) анилина в виде масла желтого цвета (750 мг, выход 84%). MS m/z 236,0 [M-1]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,15 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (t, J = 74,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H).

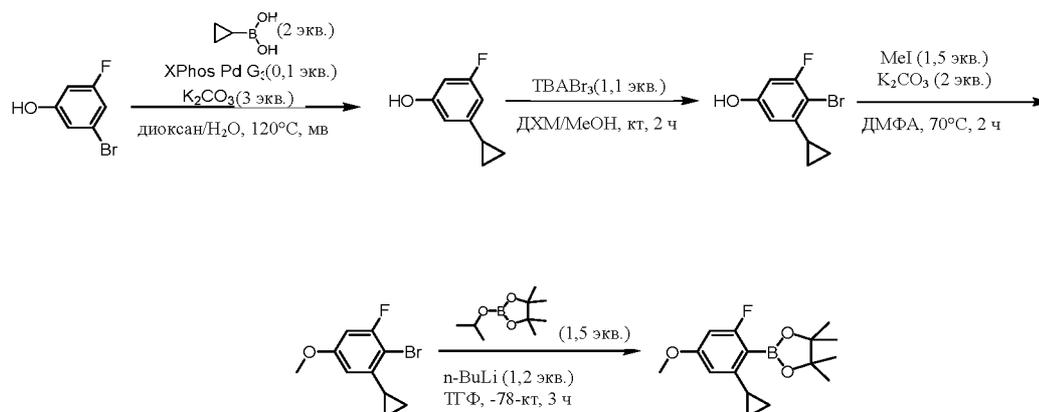
### Стадия 3. 2-(4-Бром-2-(дифторметокси) фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К раствору 4-бром-2-(дифторметокси) анилина (13,0 г, 54,61 ммоль) в MeCN (300 мл) добавляли t-BuNO<sub>2</sub> (8,45 г, 81,92 ммоль), (BPin)<sub>2</sub> (15,26 г, 60,08 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч, затем концентрировали и очищали с помощью силикагелевой колонки (0-5% ЭА в ПЭ) с получением 2-(4-бром-2-(дифторметокси) фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде масла желтого цвета (5,4 г, выход 28%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, J = 1,6 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,15 (t, J = 74,2 Гц, 1H), 1,29 (s, 12H).

Указанные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методикой для Промежуточных соединений 2e-2g путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакций.

| Структура   | Спектральные данные  |
|---|--|
|  | МС m/z 304,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,68 (d, J= 8,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J= 7,6 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (t, J= 74,4Гц, 1H), 1,30 (s, 12H).   |
|  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (t, J = 70,4 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,27 (s, 12H). |
|  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,79 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,53 (t, J = 74,7 Гц, 1H), 1,26 (s, 12H).                                   |

### Промежуточное соединение 2h: 2-(2-(циклопропил-6-фтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



#### Стадия 1. 3-циклопропил-5-фторфенол

К раствору 3-бром-5-фторфенола (5,0 г, 26,3 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (4,5 г, 52,6 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (377 мг, 0,52 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат цезия (25,7 г, 78,9 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота, затем разбавляли этил ацетатом (200 мл), промывали водой (200 мл). Водную фазу доводили до pH~4 добавляя 6М HCl, затем экстрагировали посредством этил ацетата (3 x 100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% этил ацетат в петролейном эфире) с получением 4-бром-3-циклопропил-5-

фторфенола (3,1 г, выход 77,5%) в виде масла желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  6,31 (t, J = 1,8 Гц, 1H), 6,28 – 6,25 (m, 1H), 6,25 – 6,22 (m, 1H), 1,85 -1,76 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 2H), 0,66 – 0,58 (m, 2H).

#### **Стадия 2. 4-бром-3-циклопропил-5-фторфенол**

К раствору 4-бром-3-циклопропил-5-фторфенола (3 г, 19,7 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (15 мл) и метаноле (15 мл) добавляли тетрабутиламмония трибромид (10,4 г, 21,7 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали посредством дихлорметана (3 x 50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (10% этил ацетат в петролейном эфире) с получением 4-бром-3-циклопропил-5-фторфенола (3,9 г, выход 85,7%) в виде масла желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  6,50 – 6,42 (m, 1H), 6,27 – 6,20 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,03 – 0,97 (m, 2H), 0,66 – 0,59 (m, 2H).

#### **Стадия 3. 2-бром-1-циклопропил-3-фтор-5-метоксибензол**

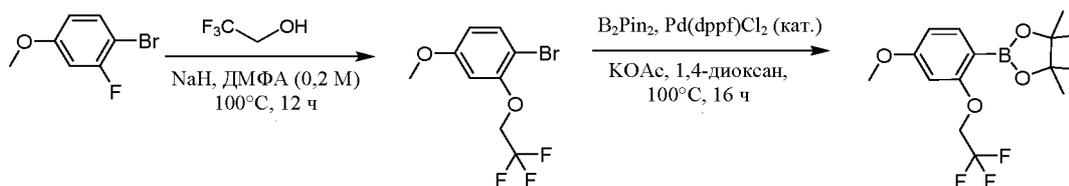
К раствору 4-бром-3-циклопропил-5-фторфенола (3,9 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (40 мл) добавляли йодистый метил (1,58 мл, 25,4 ммоль, 1,5 экв.) и карбонат натрия (4,67 г, 33,8 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этил ацетатом (150 мл) и промывали водой (3 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (3% этил ацетат в петролейном эфире) с получением 2-бром-1-циклопропил-3-фтор-5-метоксибензола (3,1 г, выход 74,8%) в виде масла розового цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  6,69 – 6,55 (m, 1H), 6,48 – 6,28 (m, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 3H), 2,26 – 2,08 (m, 1H), 1,03 – 0,93 (m, 2H), 0,77 – 0,59 (m, 2H).

#### **Стадия 4. 2-(2-циклопропил-6-фтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**

К раствору 2-бром-1-циклопропил-3-фтор-5-метоксибензола (3,0 г, 12,2 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли n-бутиллитий (6,3 мл, 15,9 ммоль, 1,3 экв., 2.5M в гексане) при -78 °С. Полученную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин, затем добавляли по каплям 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,97 мл, 14,6 ммоль, 1,2 экв.). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали ещё 2 ч. Реакцию гасили водой (100 мл) и экстрагировали смесь посредством этил ацетата (4 x 50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии (3% этил ацетат в петролейном эфире) с получением 2-(2-циклопропил-6-фтор-4-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,9 г, выход 53,3%) в виде масла светло-желтого цвета. МС  $m/z$  293,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  6,52 – 6,37 (m, 1H), 6,31 – 6,17 (m, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 3H), 2,34 – 2,19 (m, 0,8H), 2,00 – 1,90 (m, 0,16H), 1,39 – 1,33 (m, 12H), 0,95 – 0,84 (m, 2H), 0,69 – 0,60 (m, 2H).

**Промежуточное соединение 2i. 2-(4-Метокси-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



**Стадия 1. 1-бром-4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензол**

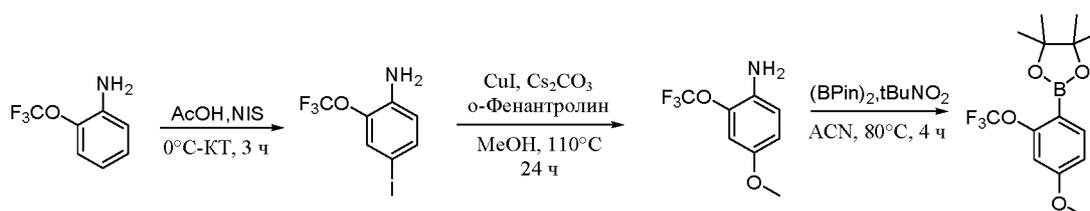
К раствору NaH (2,2 г, 53,6 ммоль, 60% в масле, 2,2 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли по каплям 2,2,2-трифторэтан-1-ол (4,9 г, 48,8 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часов в атмосфере  $N_2$  и добавляли 1-бром-2-фтор-4-метоксибензол (5,0 г, 24,4 ммоль, 1,0 экв.). Смеси давали нагреться до 100°C и перемешивали в течение 16 часов в атмосфере  $N_2$ , а затем вливали в воду (100 мл) и экстрагировали посредством дихлорметана (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-7% этил ацетат в петролейном эфире) с получением 1-бром-4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензола (3,5 г, 12,3 ммоль, выход 50,4%) в виде бесцветного масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,49 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,8$  Гц, 1H), 6,61 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Гц, 1H), 4,86 (q,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 3,78 (s, 3H).

**Стадия 2. 2-(4-Метокси-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**

К раствору 1-бром-4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензола (3,50 г, 12,3 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,7 г, 14,7 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (898,4 мг, 1,2 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (3,6 г, 36,8 ммоль, 3,0 экв.). Получившуюся смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали, разбавляли этил ацетатом (200 мл), промывали водой (200 мл) и экстрагировали посредством этил ацетата (3 x 100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-10% этил ацетат в петролейном эфире) с получением 2-(4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,5 г, 4,5 ммоль, выход 36,8%) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  333,1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,56 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,63 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Гц, 1H), 6,54 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 4,47 (q,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

**Промежуточное соединение 2j. 2-(4-метокси-2-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



**Стадия 1. 4-Иод-2-(трифторметокси)анилин**

К раствору 2-(трифторметокси)анилина (29 г, 163,73 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (80 мл) медленно добавляли NIS (40,52 г, 180,10 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом для удаления уксусной кислоты, а затем разбавляли реакционную смесь водой (200 мл) и экстрагировали посредством этил ацетата (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ЭА в ПЭ = 0%-20) с получением 4-йод-2-(трифторметокси)анилина (40,6 г, выход 81,8 %) в виде твердого вещества красного цвета. МС  $m/z$  303,9  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,35 – 7,32 (m, 2H), 6,66 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 5,59 (s, 2H).

**Стадия 2. 4-Метокси-2-(трифторметокси)анилин**

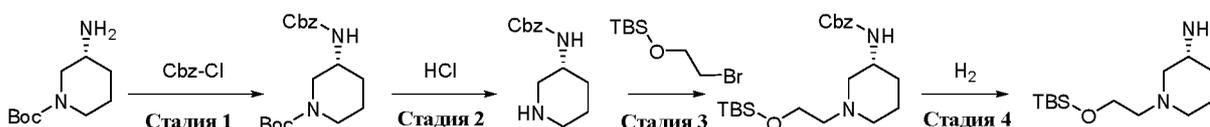
К раствору 4-йод-2-(трифторметокси)анилина (23,8 г, 78,54 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (200 мл) добавляли 1,10-фенантролин (1,42 г, 7,85 ммоль, 0,1 экв.),  $Cs_2CO_3$  (51,18 г, 157,08 ммоль, 2,0 экв.) и CuI (0,748 г, 3,93 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере  $N_2$  при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 110°C в автоклавном реакторе. Реакционный раствор концентрировали под вакуумом для удаления MeOH, а затем разбавляли реакционную смесь водой (200 мл) и экстрагировали посредством этил ацетата (250 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ЭА в ПЭ = 0% ~ 10%) с получением 4-метокси-2-

(трифторметокси)анилина (11 г, выход 67,61%) в виде масла желтого цвета. МС  $m/z$  208,2  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  6,91 – 6,67 (m, 3H), 3,71 (s, 3H).

### Стадия 3. 2-(4-Метокси-2-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

К раствору 4-метокси-2-(трифторметокси)анилина (11 г, 53,10 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (25 мл) добавляли  $tBuNO_2$  (8,21 г, 79,65 ммоль, 1,5 экв.) и  $(BPin)_2$  (16,18 г, 63,72 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C в атмосфере  $N_2$ , затем охлаждали и концентрировали под вакуумом до разбавления водой (200 мл), и экстрагировали посредством этил ацетата (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ЭА в ПЭ = 0% ~ 2%) с получением 2-(4-метокси-2-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,6 г, выход 33,15%) в виде масла желтого цвета. МС  $m/z$  319,0  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,71 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

### Промежуточное соединение 3а: (3R)-1-[2-[трет-Бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиперидин-3-амин



#### Стадия 1. трет-Бутил-(3R)-3-(бензилоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-(R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (30 г, 0,15 моль) в ТГФ (330 мл) и воды (83 мл) добавляли  $Na_2CO_3$  (43 г, 0,31 моль). Затем к смеси добавляли по каплям  $Cbz-Cl$  (34, 0,199 моль) в ледяной бане, контроль осуществляли с помощью ТСХ. После 5 часов реакцию смесь подвергали экстракции ЭА, сушили над  $Na_2SO_4$  и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (ПЭ: ЭА = 4:1), с получением трет-бутил(3R)-3-(бензилоксикарбониламино) пиперидин-1-карбоксилата (35 г, выход 84%). МС  $m/z$  235,1  $[M-Вос+H]^+$

#### Стадия 2. Бензил N-[(3R)-3-пиперидил]карбамат

К раствору трет-бутил(3R)-3-(бензилоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилата (35 г, 0,104 моль) в 450 мл ДХМ добавляли  $HCl$  (350 мл, 4M в 1,4-диоксане), контроль осуществляли с помощью ТСХ. По прошествии 2 ч растворитель удаляли под

вакуумом, с получением неочищенного бензил-N-[(3R)-3-пиперидил]карбамата (25 г, выход 100%), который использовали на следующей стадии без очистки. МС  $m/z$  234,1 [M+H]<sup>+</sup>.

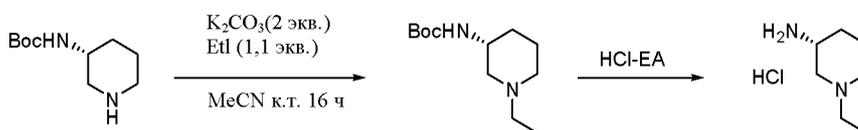
### Стадия 3. Бензил N-[(3R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-3-пиперидил]карбамат

К раствору бензил N-[(3R)-3-пиперидил]карбамата (25 г, 0,106 моль) в CH<sub>3</sub>CN (680 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (175 г, 0,537 моль) и (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилан (40 г, 0,167 моль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч, затем фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с получением продукта – бензил-N-[(3R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-3-пиперидил]карбамата (22,5 г, выход 53%). МС  $m/z$  393,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия 4. (3R)-1-[2-[трет-Бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиперидин-3-амин

К раствору бензил-N-[(3R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-3-пиперидил]карбамата (22,5 г, 0,057 моль) в MeOH (60 мл) добавляли Pd/C (4,5 г, 20%). Систему вакуумировали и заполняли водородом. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После реакции смесь фильтровали, растворитель удаляли под вакуумом, а неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии, с получением продукта – (3R)-1-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиперидин-3-амина (12 г, выход 81%). МС  $m/z$  259,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,68 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,46 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,11 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 4H), 1,68 – 1,58 (m, 1H), 1,56 – 1,43 (m, 1H), 1,09 – 0,96 (m, 1H), 0,88 – 0,79 (m, 9H), 0,04 – (-)0,04 (m, 6H).

### Промежуточное соединение 3b: (R)-1-Этилпиперидин-3-амин гидрохлорид



### Стадия 1. трет-Бутил-(R)-(1-этилпиперидин-3-ил)карбамат

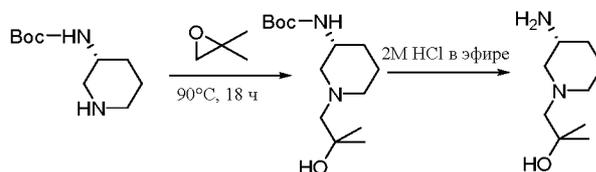
К раствору трет-бутил-(R)-пиперидин-3-илкарбамата (4 г, 20 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76 г, 20 ммоль) и MeI (3,12 г, 20 ммоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и подвергали экстракции посредством ЭА (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым

раствором (100 мл x 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью колонки (ДХМ:MeOH=0-10%) с получением трет-бутил-(R)-(1-этилпиперидин-3-ил)карбамата (3,6 г, 15,8 ммоль, выход 78,9%) в виде масла желтого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  6,65 (d,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,70 (dd,  $J = 41,0, 9,7$  Гц, 2H), 2,29 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,83 – 1,53 (m, 4H), 1,48 – 1,40 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,11 (qd,  $J = 11,8, 3,7$  Гц, 1H), 0,96 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

### Стадия 2. (R)-1-Этилпиперидин-3-амин гидрохлорид

К раствору трет-бутил-(R)-(1-этилпиперидин-3-ил)карбамата (3,6 г, 15,8 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl (30 мл, 3 М в ЭА) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ТСХ показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали с получением (R)-1-этилпиперидин-3-амин гидрохлорида (3,03 г, 15,0 ммоль, выход 95,0%) в виде масла желтого цвета. MS  $m/z$  129,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,83 – 3,59 (m, 3H), 3,36 – 3,30 (m, 2H), 3,18 – 2,96 (m, 2H), 2,25 (d,  $J = 12,7$  Гц, 1H), 2,15 (d,  $J = 14,9$  Гц, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,43 (t,  $J = 7,3$  Гц, 3H).

### Промежуточное соединение 9с: (R)-1-(3-Аминопиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



### Стадия-1: трет-Бутил-(R)-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-3-ил)карбамат

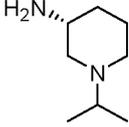
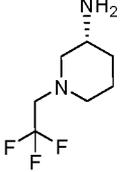
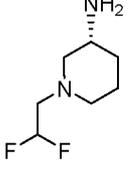
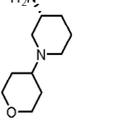
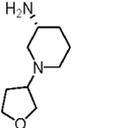
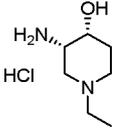
Смесь трет-бутил-(R)-пиперидин-3-илкарбамата (700 мг, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2-диметилоксирана (800 мг, 11,1 ммоль, 3,2 экв.) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Неочищенной реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (20 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (4 млx2), затем соевым раствором и водой. Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал использовали далее на следующей стадии. MS  $m/z$  273,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Стадия-2: (R)-1-(3-Аминопиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

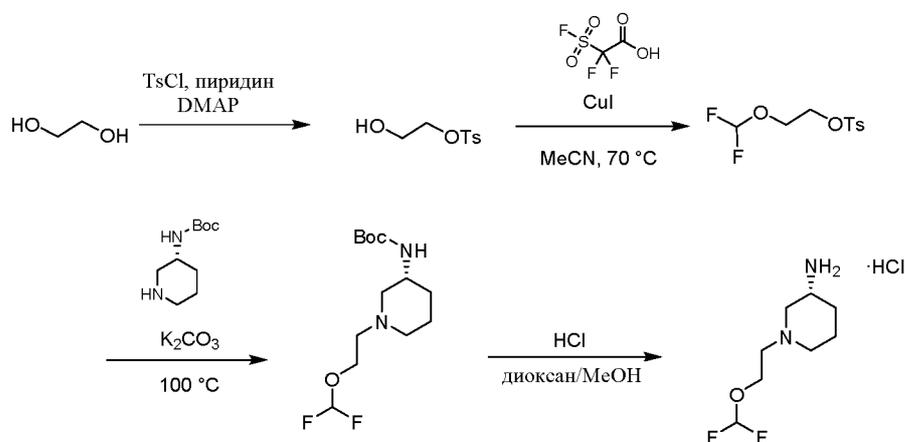
Неочищенное соединение с предыдущей стадии растворяли в ДХМ (5 мл) и затем медленно добавляли при комнатной температуре раствор 2М HCl в эфире (10 мл), при этом смесь энергично перемешивали. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали под вакуумом, с получение твердого вещества светло-коричневого цвета (520 мг) соли HCl. Амин использовали без

дополнительной очистки. МС  $m/z$  173,2  $[M+H]^+$ .

Указанные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методикой для Промежуточных соединений 3b-с или путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакций.

| Структура   | Спектральные данные   |
|---|---|
|    | МС $m/z$ 243,2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 3,83–3,72 (m, 1H), 3,71–3,61 (m, 2H), 3,56–3,48 (m, 1H), 3,15–3,03 (m, 2H), 2,30–2,19 (m, 1H), 2,18–2,10 (m, 1H), 2,09–1,97 (m, 1H), 1,81–1,66 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).  |
|    | МС $m/z$ 183,2 $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР(400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 4,00 (q, $J = 9,3$ Гц, 2H), 3,65 (ddd, $J = 22,7, 13,2, 8,3$ Гц, 2H), 3,39 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,26–3,06 (m, 2H), 2,09 (dtd, $J = 23,9, 8,6, 4,2$ Гц, 2H), 2,01–1,85 (m, 1H), 1,72 (dtd, $J = 13,8, 10,1, 3,7$ Гц, 1H). |
|   | $^1H$ ЯМР(400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 6,48 (tt, $J = 53,5, 3,7$ Гц, 1H), 3,84–3,64 (m, 4H), 3,59 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 3,22 (dt, $J = 12,2, 7,1$ Гц, 2H), 2,15 (dtd, $J = 15,1, 7,9, 3,8$ Гц, 2H), 2,07–1,93 (m, 1H), 1,71 (ddd, $J = 15,2, 11,9, 3,8$ Гц, 1H).                            |
|  | МС $m/z$ 185,2 $[M+H]^+$  |
|  | МС $m/z$ 171,2 $[M+H]^+$  |
|  | МС $m/z$ 145,2 $[M+H]^+$  |

**Промежуточное соединение 3d: (*R*)-1-(2-(Дифторметокси)этил)пиперидин-3-амин гидрохлорид**



**Стадия 1: 2-Гидроксиэтил-4-метилбензолсульфонат**

Смесь этиленгликоля (2,5 г, 40 ммоль), TsCl (1,90 г, 10 ммоль), пиридина (1,1 г, 12 ммоль) и DMAP (12 мг, 0,1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между ДХМ (20 мл) и 0,5 М соляной кислотой. Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (EtOAc:гексаны, 0 до 60%) с получением бесцветного масла (1,32 г, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,82 (d,  $J = 8,25$  Гц, 2 H), 7,37 (d,  $J = 8,13$  Гц, 2 H), 4,15 (t,  $J = 4,50$  Гц, 2 H), 3,83 (t,  $J = 4,63$  Гц, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,00 (br s, 1 H).

**Стадия 2. 2-(Дифторметокси)этил-4-метилбензолсульфонат**

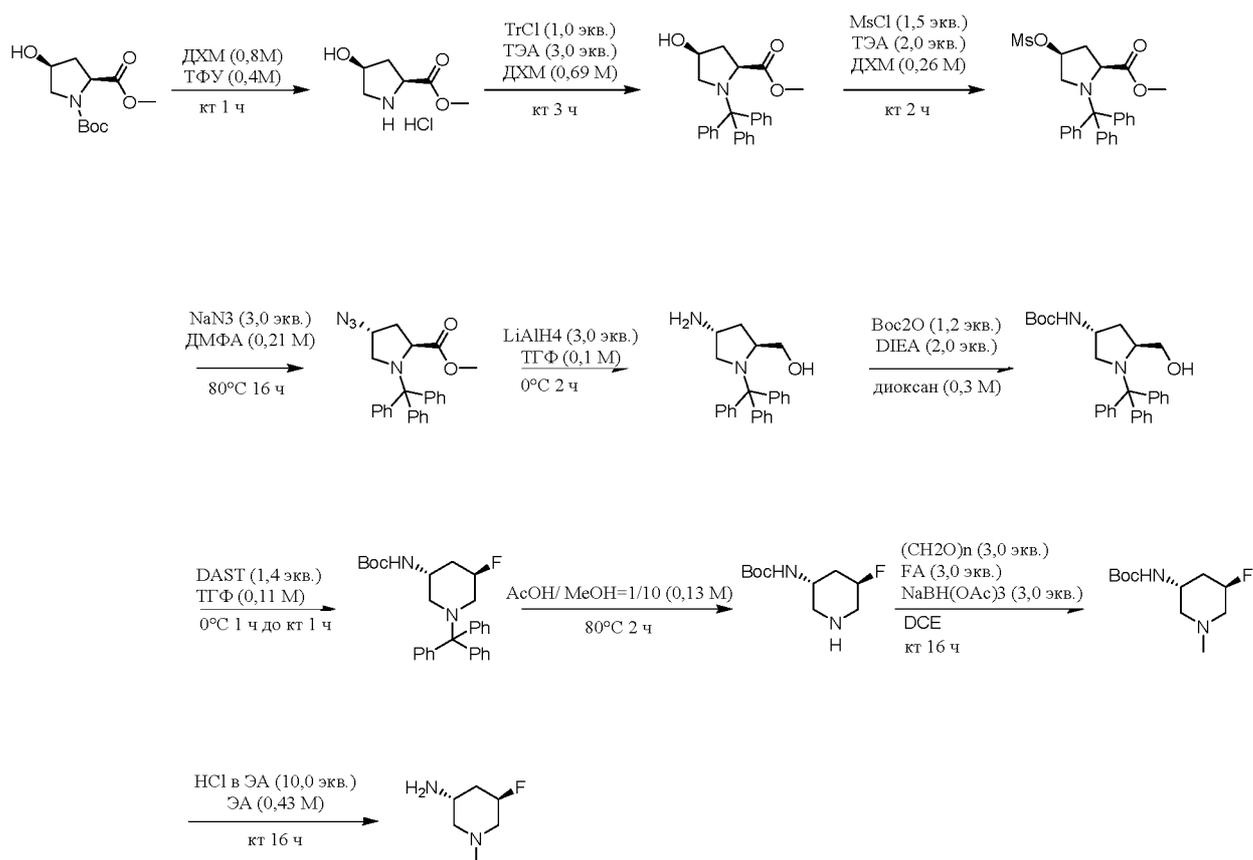
К перемешиваемому раствору 2-гидроксиэтил-4-метилбензолсульфоната (1,70 г, 7,86 ммоль) в MeCN (13 мл) добавляли иодид меди (I) (0,300 г, 1,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C и обрабатывали 2,2-дифтор-2-фторсульфонил-уксусной кислотой (2,80 г, 15,7 ммоль) в виде раствора в MeCN (10 мл) по каплям в течение 25 мин. Полученную смесь обрабатывали безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (маленькая мерная ложка) и продолжали перемешивание в течение 1,5 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  и промывали солевым раствором, 1:1 смесью солевого раствора: вода (2x) и солевой раствор. Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (EtOAc:гексаны, 0-25%) с получением масла бледно-желтого цвета (0,759 г, 36%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (d,  $J = 8,25$  Гц, 2 H), 7,49 (d,  $J = 8,13$  Гц, 2 H), 6,65 (t,  $J = 75,04$  Гц, 1 H), 4,22 – 4,16 (m, 2 H), 4,04 – 3,98 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H)

**Стадия 3 и 4: (*R*)-1-(2-(Дифторметокси)этил)пиперидин-3-амин гидрохлорид**

К *t*-Бутил *N*-[(3*R*)-3-пиперидил]карбамату (0,500 г, 2,50 ммоль) в ДМФА (10 мл)

добавляли 2-(дифторметокси)этил-4-метилбензолсульфонат (0,764 г, 2,87 ммоль) и  $K_2CO_3$  (0,690 г, 4,99 ммоль). Смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ/*i*PrOH (9:1) и промывали водой, солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на  $SiO_2$  (EtOAc:гексаны, 5 до 60%) с получением масла бледно-желтого цвета (0,709 г). Масло растворяли в MeOH (2,0 мл), обрабатывали HCl/диоксаном (4,0 М, 3 мл) и перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали, ресуспендировали в эфире и фильтровали, с получением твердого вещества белого цвета (0,371 г, 67%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  6,45 (t,  $J = 73,6$  Гц, 1 H), 4,26 (t,  $J = 5,2$  Гц, 2 H), 3,81 (d,  $J = 11,2$  Гц, 1 H), 3,67 -3,58 (m, 2 H), 3,55 (t,  $J = 4,8$  Гц, 2 H), 3,15 - 3,02 (m, 2 H), 2,21 (d,  $J = 12,4$  Гц, 1 H), 2,11 (d,  $J = 15,2$  Гц, 1 H), 1,90 – 1,79 (m, 1 H), 1,70 -1,60 (m, 1 H).

**Промежуточное соединение 3f: (3R,5R)-5-Фтор-1-метилпиперидин-3-амин гидрохлорид**



**Стадия 1. Метил-(2S,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилат**

1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилат (10,0 г, 40,8 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) и охлаждали до  $0^\circ C$ . Медленно добавляли ТФУ (10 мл, 132,3 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного метил-(2S,4S)-4-

гидроксипирролидин-2-карбоксилата в виде масла желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС  $m/z$  146,1  $[M+H]^+$ .

### **Стадия 2. Метил-(2S,4S)-4-гидрокси-1-триметилпирролидин-2-карбоксилат**

К раствору неочищенного метил-(2S,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоксилата со стадии выше в ДХМ (50 мл) добавляли ТЭА (12,4 г, 123 ммоль) и  $Ph_3CCl$  (11,4 г, 40,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь вливали в воду и подвергали экстракции посредством ДХМ (30 мл x 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и упаривали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 10:1 до 5:1) с получением метил-(2S,4S)-4-гидрокси-1-триметилпирролидин-2-карбоксилата (7,60 г, выход 48% за две стадии) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,60 – 7,50 (m, 6H), 7,32 – 7,23 (m, 6H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 3,92 – 3,80 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,46 (d,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 2,80 (dd,  $J = 11,5, 3,8$  Гц, 1H), 1,62 (d,  $J = 13,8$  Гц, 1H), 1,38 – 1,11 (m, 1H).

### **Стадия 3. Метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)-1-триметилпирролидин-2-карбоксилат**

К раствору метил-(2S,4S)-4-гидрокси-1-триметилпирролидин-2-карбоксилата (10,0 г, 25,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли ТЭА (7,90 г, 78,0 ммоль) и  $MsCl$  (4,50 г, 39,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством ДХМ (80 мл x 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и упаривали под вакуумом с получением неочищенного метил-(2S,4S)-4-метилсульфонилокси-1-триметилпирролидин-2-карбоксилата в виде масла желтого цвета, который использовали непосредственно на следующей стадии.

### **Стадия 4. Метил-(2S,4R)-4-азидо-1-триметилпирролидин-2-карбоксилат**

К раствору метил-(2S,4S)-4-метилсульфонилокси-1-триметилпирролидин-2-карбоксилата со стадии выше в ДМФА (140 мл) добавляли азид натрия (7,80 г, 120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при  $80^\circ C$ , затем разбавляли водой и подвергали экстракции посредством ЭА (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 0% ~ 10%), с получением метил-(2S,4R)-4-азидо-1-триметилпирролидин-2-карбоксилата (8,00 г, выход 64,5% за две стадии) в виде масла желтого цвета.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,58 – 7,51 (m, 6H), 7,33 – 7,24 (m, 6H), 7,18 (t,  $J = 7,3$  Гц, 3H), 4,20 – 4,06 (m, 1H), 3,91 (d,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,72 (dd,  $J = 10,3, 7,6$  Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,63 (dd,  $J =$

10,3, 7,8 Гц, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 0,94 – 0,88 (m, 1H).

#### **Стадия 5. ((2S,4R)-4-Амино-1-триметилпирролидин-2-ил)метанол**

К перемешиваемой суспензии  $\text{LiAlH}_4$  (2,20 г, 58,0 ммоль) в ТГФ (80 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли раствор метил-(2S,4R)-4-азидо-1-триметилпирролидин-2-карбоксилата (8,00 г, 19,4 ммоль) в ТГФ (10 мл). После того, как добавление было завершено, реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (2,5 мл), 15% раствором  $\text{NaOH}$  (2,5 мл) и воды (6 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч смесь сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта [(2S,4R)-4-амино-1-триметилпирролидин-2-ил]метанола в виде масла желтого цвета (7,00 г), который использовали на следующей стадии без очистки.

#### **Стадия 6. трет-Бутил-((3R,5S)-5-(гидроксиметил)-1-триметилпирролидин-3-ил)карбамат**

К раствору [(2S,4R)-4-амино-1-триметилпирролидин-2-ил]метанола (7,00 г, 19,5 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) добавляли ТЭА (3,90 г, 39,0 ммоль) и  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (5,10 г, 23,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой и подвергали экстракции посредством ЭА (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ: ЭА = 20:1), с получением трет-бутил-N-[(3R,5S)-5-(гидроксиметил)-1-триметилпирролидин-3-ил]карбамата (8,00 г, выход 89,3%) в виде бесцветного масла. МС  $m/z$  459,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 – 7,50 (m, 6H), 7,33 – 7,23 (m, 7H), 7,18 (t,  $J = 7,3$  Гц, 3H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 3,77 – 3,64 (m, 2H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,50 – 3,32 (m, 2H), 2,60 – 2,48 (m, 1H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

#### **Стадия 7. трет-Бутил-((3R,5R)-5-фтор-1-триметилпиперидин-3-ил)карбамат**

DAST (2,80 мл, 21,0 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[(3R,5S)-5-(гидроксиметил)-1-триметилпирролидин-3-ил]карбамата (6,80 г, 15,0 ммоль) в ТГФ (70 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  и 1 ч при комнатной температуре, затем снова охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , чтобы довести pH до 12. Фазы отделяли и водную фазу подвергали экстракции  $\text{EtOAc}$  (2 x 40 мл). Органические фракции объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ПЭ/ $\text{EtOAc}$  = 20/1) с получением трет-бутил-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-триметил-3-пиперидил]карбамата (3,90 г, выход 57%) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  483,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### **Стадия 8. трет-Бутил-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат**

К раствору трет-бутил-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-третил-3-пиперидил]карбамата (3,90 г, 8,50 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли AcOH (8 мл, 139,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ЭА (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл). Смесь подкисляли с помощью водного раствора HCl до тех пор, пока не достигалось значение pH = 2-3 и подвергали экстракции посредством ЭА (10 мл x 2). Водные слои подщелачивали водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до тех пор, пока не достигалось значение pH = 9-10 и подвергали экстракции посредством ДХМ (50 мл x 3). Слои ДХМ объединяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(3R,5R)-5-фтор-3-пиперидил]карбамата (1,60 г, выход 87%) в виде твердого вещества белого цвета. MS *m/z* 219,1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 6,61 (s, 1H), 4,77 (d, *J* = 48,5 Гц, 1H), 3,60 (br s, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 2H), 2,77 – 2,62 (m, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,78 – 1,55 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

#### **Стадия 9. трет-Бутил-((3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил)карбамат**

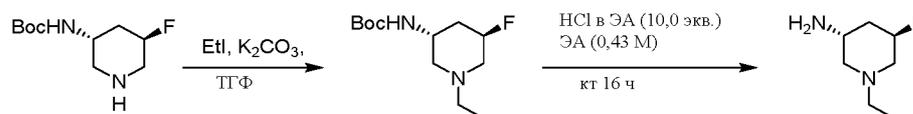
К раствору трет-бутил N-[(3R,5R)-5-фтор-3-пиперидил]карбамата (1,60 г, 7,30 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли муравьиную кислоту (1,20 г, 26,0 ммоль,) и (НСНО)n (0,75 г, 25 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,4 г, 25,0 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой, подщелачивали водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> раствор и подвергали экстракции посредством ДХМ. Органическую фазу собирали и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением трет-бутил-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]карбамата (1,00 г, выход 59,0%) в виде твердого вещества белого цвета. MS *m/z* 233,1 [M+H]<sup>+</sup>

#### **Стадия 10. (3R,5R)-5-Фтор-1-метилпиперидин-3-амин гидрохлорид**

К раствору трет-бутил-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метил-3-пиперидил]карбамата (1,00 г, 4,30 ммоль) в ЭА (10 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (14 мл, 56 ммоль, 4 моль/л). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтровали и твердое вещество промывали посредством ЭА (2 мл) и сушили под вакуумом, с получением (3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-амин гидрохлорида (750 мг, 5,67 ммоль, выход 75%) в виде твердого вещества белого цвета. MS *m/z* 133,1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,18 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 8,94 (s, 3H), 5,25 (d, *J* = 44,4 Гц, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 2H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 3,41 – 3,27 (m, 1H), 3,13 (t, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 1H).

### Промежуточное соединение 3g: (3R,5R)-5-Фтор-1-этилпиперидин-3-амин

#### гидрохлорид

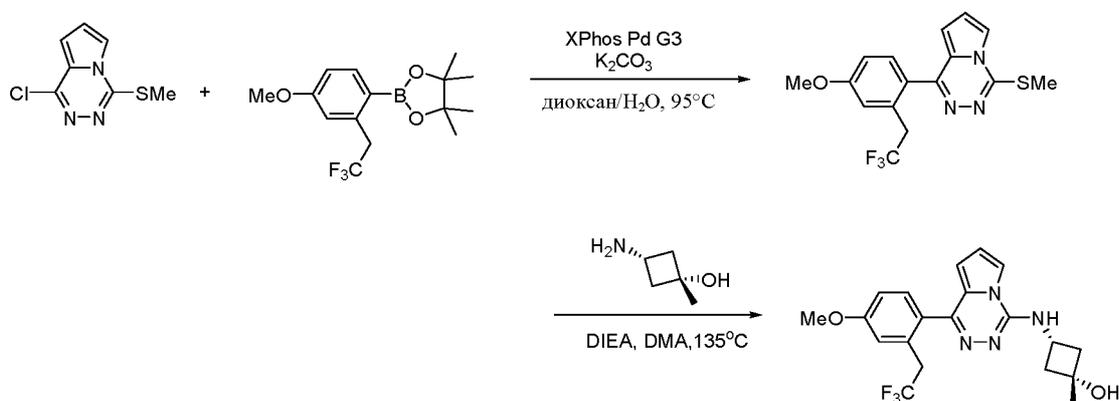


Исходный материал, трет-бутил-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат, получали согласно методике для Промежуточного соединения 3f, стадии с 1 по 8.

Указанное в заголовке соединение получали аналогичным образом согласно методике для Промежуточного соединения 3b, используя на стадии 1 трет-бутил-((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат вместо трет-бутил-(R)-пиперидин-3-илкарбамата. МС  $m/z$  147,2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 11,02 (s, 1H), 8,94 (s, 3H), 5,27 (d,  $J = 44,8$  Гц, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 3H), 3,32 - 3,22 (m, 3H), 3,09 - 3,05 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 1H), 1,28 - 1,25 (t,  $J = 14,0$  Гц, 3H).

### Пример 1 Получение Соединения I

#### (1s,3s)-3-((1-(4-Метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1-метилциклобутан-1-ол



#### Стадия 1: 1-[4-Метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-4-метилсульфанил-пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин

1-Хлор-4-метилсульфанил-пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин (Промежуточное соединение 1с, 0,380 г, 1,90 ммоль), 2-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боролан (Промежуточное соединение 2а, 0,842 г, 2,66 ммоль) и XPhos Pd G3 (0,164 г, 0,190 ммоль) добавляли в сосуд, вакуумировали и заполняли Ar, куда добавляли диоксан (9,5 мл) и  $K_2CO_3$  (2 М, 2,9 мл, 5,71 ммоль). Смесь продували Ar в течение 5 мин, затем нагревали до  $95^\circ C$  в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат промывали

солевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на  $\text{SiO}_2$  ( $\text{EtOAc}$ :гексаны, 0 до 30%) с получение твердого вещества розового цвета (0,329 г, 49%). МС  $m/z$  354,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2: (1s,3s)-3-((1-(4-Метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил)амино)-1-метилциклобутан-1-ол**

1-[4-Метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-4-метилсульфанил-пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин (0,070 г, 0,18 ммоль) и 3-амино-1-метил-циклобутанол гидрохлорид (0,030 г, 0,22 ммоль) в DMA (0,10 мл) и  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,10 мл, 0,57 ммоль) нагревали до  $135^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ/ $i\text{PrOH}$  (9:1). Раствор промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на  $\text{SiO}_2$  ( $\text{MeOH}$ :ДХМ, 0 до 10%) с последующей обратно-фазовой хроматографией (0,1% муравьиная кислота в  $\text{MeCN}$ :0,1% муравьиная кислота в  $\text{H}_2\text{O}$ , 5 до 100%) с получением твердого вещества белого цвета (0,010 г, 28%). МС  $m/z$  407,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,83 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,96 (t,  $J = 3,4$  Гц, 1H), 6,53 (d,  $J = 3,8$  Гц, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (q,  $J = 11,14$  Гц, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).

Указанные ниже соединения получали в соответствии с методикой для Примера 1 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакций.

| № соединения | Спектральные данные   |
|--------------|---|
| 5            | МС $m/z$ 492,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,81 – 7,74 (m, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,15 – 6,73 (m, 2H), 5,14 – 4,96 (m, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 3,51 – 3,39 (m, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 2H), 2,64 – 2,27 (m, 3H), 2,06 – 1,83 (m, 1H), 1,25 – 1,10 (m, 3H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 6            | МС $m/z$ 514,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,29 - 8,09 (m, 2H), 7,99 - 7,77 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,73 - 4,52 (m, 1H), 4,19 - 4,00 (m, 2H), 3,97 - 3,81 (m, 1H), 3,60 - 3,38 (m, 4H), 3,14 - 2,91 (m, 2H), 2,43 - 1,67 (m, 8H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 7            | МС $m/z$ 458,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,30 - 8,05 (m, 2H), 7,96 - 7,71 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,32 - 4,16 (m, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,81-3,68 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,46 - 2,26 (m, 1H), 2,17 - 1,82 (m, 3H). NH не наблюдались.   |
| 8            | МС $m/z$ 422,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,83 (dd, $J = 3,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,01 (dq, $J = 2,8, 1,4$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 4,0, 2,9$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J = 3,9, 1,2$ Гц, 1H), 4,48 (tt, $J = 8,9, 4,0$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,87 – 2,68 (m, 1H), 2,50 – 2,27 (m, 5H), 2,10 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 1,90 (dp, $J = 13,2, 4,8$ Гц, 1H), 1,78 (dtt, $J = 13,7, 6,3, 3,2$ Гц, 1H), 1,68 (dd, $J = 24,3, 13,5$ Гц, 1H). NH не наблюдались. |

|    |   |
|----|---|
| 9  | МС $m/z$ 409,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 (dd, J = 2,9, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,01 (dq, J = 2,9, 1,5 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 3,9, 2,9 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 4,0, 1,2 Гц, 1H), 4,35 – 4,18 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 2H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 10 | МС $m/z$ 484,4 [M-H] <sup>-</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ = 8,14 (s, 1H), 8,08 - 8,06 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,45 - 6,39 (m, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 3,79 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,42 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,04 - 2,87 (m, 4H), 2,28 - 2,05 (m, 3H), 2,04 - 1,77 (m, 2H), 1,03-0,98 (m, 6H); NH не наблюдались.   |
| 11 | МС $m/z$ 406,3, 408,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,82 (s, 1H), 7,72 – 7,58 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).   |
| 12 | МС $m/z$ 418,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,20 (s, 1H, формиат CH), 7,78 – 7,69 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,03 – 7,00 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,36 – 4,20 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,23 (m, 6H), 2,05 – 1,86 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,70 – 1,51 (m, 1H), 1,51 – 1,23 (m, 1H).  |
| 13 | МС $m/z$ 422,3, 424,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,17 (s, 1H, формиат CH), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,27 (br, s, 1H), 3,45 (br, 1H), 3,07 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,72 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,24 (m, 6H), 2,04 – 1,89 (m, 3H), 1,84 – 1,71 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,51 – 1,36 (m, 1H).  |
| 14 | МС $m/z$ 412,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,14 (s, 1H, формиат CH), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,30 – 4,28 (m, 1H), 3,10 – 3,08 (m, 1H), 2,77 – 2,74 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,11 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,79 – 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,51 – 1,44 (m, 1H), 1,07 – 1,04 (m, 2H), 0,79 (m, 2H).  |
| 15 | МС $m/z$ 490,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 – 7,74 (m, 2H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 1H), 7,13 – 6,72 (m, 2H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 3,81 – 3,65 (m, 2H), 3,22 – 3,09 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,69 – 2,55 (m, 2H), 2,51 – 2,35 (m, 2H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,81 – 1,62 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 16 | МС $m/z$ 421,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 – 7,74 (m, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,13 – 6,72 (m, 2H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 1,27 (d, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 17 | МС $m/z$ 438,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,68 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,54 – 4,37 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,31 – 3,18 (m, 1H), 2,96 – 2,80 (m, 1H), 2,71 – 2,54 (m, 2H), 2,44 – 2,27 (m, 2H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,2 Гц, 3H). 1H не наблюдались (NH). |
| 18 | МС $m/z$ 454,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,70 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,58 – 4,41 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 – 3,74 (m, 2H), 3,54 – 3,39 (m, 1H), 3,16 – 3,00 (m, 1H), 2,97 – 2,82 (m, 2H), 2,78 – 2,58 (m, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 1H), 1,92 – 1,66 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).                      |

|    |   |
|----|---|
| 19 | МС $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394,1; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,52 (br s, 1H, муравьиная кислота), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,72 – 7,763 (m, 2H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 1H), 2,59 – 2,42 (m, 5H), 2,21 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,90 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 1H), 1,75 – 1,64 (m, 1H). 1H не наблюдались (NH).  |
| 20 | МС $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 408,3; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,02 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,58 – 4,58 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 1H), 3,25 – 3,13 (m, 1H), 2,96 – 2,86 (m, 2H), 2,77 – 2,57 (m, 2H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 1H), 1,95 – 1,71 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,3 Гц, 3H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 21 | МС $m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 424,2; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,90 – 7,83 (m, 2H), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,03 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,63 – 4,54 (m, 1H), 3,84 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,05 (q, J = 5,1 Гц, 2H), 2,91 – 2,76 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 2,00 – 1,75 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 22 | МС $m/z$ 486,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,84 - 7,93 (m, 1 H) 7,73 - 7,84 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 6,72 - 7,15 (m, 2 H) 6,62 (d, J=3,63 Гц, 1 H) 4,53 - 4,75 (m, 1 H) 3,67 - 4,00 (m, 3 H) 3,43 - 3,58 (m, 2 H) 2,99 - 3,26 (m, 2 H) 2,11 - 2,36 (m, 2 H) 1,76 - 2,10 (m, 2 H) 1,37 (dd, J=6,44, 3,69 Гц, 3 H); 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 23 | МС $m/z$ 386,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР(400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,67 – 8,44 (s, формиат CH), 7,63 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,06 – 6,62 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,56 – 4,37 (m, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 2,60 – 2,43 (m, 8H), 2,32 (s, 4H), 2,21 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,69 (m, 1H). Пик NH не наблюдался.   |
| 24 | МС $m/z$ 428,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,63 – 8,39 (s, 1H, формиат CH), 7,57 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 – 6,53 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,55 – 4,38 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,06 – 2,90 (m, 1H), 2,57 (br s, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,14 – 1,01 (m, 2H), 0,85 – 0,72 (m, 2H). Пик NH не наблюдался.   |
| 25 | МС $m/z$ 402,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,53 (s, 1H, формиат CH), 7,67 – 7,53 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 7,27 – 7,10 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 1H), 3,09 – 2,93 (m, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,72 (m, 1H). Пик NH не наблюдался.  |
| 26 | МС $m/z$ 352,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,85 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,96 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,88 (dd, J = 2,4 Гц, 8,4 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,85(s, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,30– 3,29 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,10 – 2,11 (m, 2H), 1,84–1,93 (m, 2H). Пик NH не наблюдался.  |
| 27 | МС $m/z$ 378,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,84 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,95 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4 Гц, 8,4 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 1H), 3,12 – 3,16 (m, 1H), 2,79 – 2,85 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,18 (dd, J = 3,2 Гц, 9,2 Гц, 1H), 2,07 (dd, J = 4,4 Гц, 9,6 Гц, 1H), 1,82– 1,93 (m, 1H), 1,74– 1,81 (m, 2H), 0,70– 0,76 (m, 2H), 0,62– 0,68 (m, 2H). NH не наблюдались |

|    |   |
|----|---|
| 28 | МС $m/z$ 462,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,55 – 4,37 (m, 1H), 3,22 – 3,07 (m, 1H), 2,82 – 2,66 (m, 1H), 2,45 – 2,19 (m, 5H), 2,15 – 2,00 (m, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,68 – 1,52 (m, 1H). 1H не наблюдались (NH).  |
| 29 | МС $m/z$ 476,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,55 – 4,39 (m, 1H), 3,28 – 3,13 (m, 1H), 2,93 – 2,73 (m, 1H), 2,68 – 2,47 (m, 2H), 2,42 – 2,22 (m, 2H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,69 – 1,53 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,2 Гц, 3H). 1H не наблюдались (NH). |
| 30 | МС $m/z$ 492,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,60 – 4,43 (m, 1H), 3,90 – 3,72 (m, 2H), 3,58 – 3,41 (m, 1H), 3,18 – 3,03 (m, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 2H), 2,80 – 2,55 (m, 2H), 2,22 – 2,07 (m, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,92 – 1,69 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).                      |
| 31 | МС $m/z$ 480,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 5,10 – 4,91 (m, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 3,11 – 2,97 (m, 1H), 2,53 – 2,33 (m, 5H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,00 – 1,78 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 32 | МС $m/z$ 494,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 5,10 – 4,92 (m, 1H), 4,82 – 4,71 (m, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 2H), 2,53 – 2,37 (m, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,03 – 1,81 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.                           |
| 33 | МС $m/z$ 388,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,85 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,33 - 6,73 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,90 - 3,66 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 1H), 3,18 - 2,97 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,33 - 2,09 (m, 2H), 2,05 - 1,76 (m, 2H); NH не наблюдались.   |
| 34 | МС $m/z$ 402,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,49 (br, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,31 - 6,75 (m, 4H), 6,58 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,69 - 4,52 (m, 1H), 3,99 - 3,79 (m, 1H), 3,56 - 3,41 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 3,17 - 2,91 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,37 - 2,11 (m, 2H), 2,06 - 1,85 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 35 | МС $m/z$ 428,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,60 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,90 (dd, J = 55,6, 7,6 Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 2H), 7,10 (t, J = 72,4 Гц, 1H), 4,64 – 4,57 (m, 1H), 3,77 – 3,73 (m, 1H), 3,46 – 3,84 (m, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 2,33 – 2,30 (m, 1H), 2,21 – 2,16 (m, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 1H). NH не наблюдались   |
| 36 | МС $m/z$ 406,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,82 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 6,97 – 6,92 (m, 1H), 6,51 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 – 2,19 (m, 2H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,90 – 1,83 (m, 1H), 1,79 – 1,71 (m, 1H), 1,61 (dt, J = 11,2, 6,7 Гц, 1H). NH не наблюдались.                  |
| 37 | МС $m/z$ 432,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,53 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 6,55 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 1H), 3,51 – 3,39 (m, 1H), 3,07   |

|    |   |
|----|---|
|    | - 2,95 (m, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,88 – 1,69 (m, 2H), 1,14 – 1,07 (m, 2H), 0,84 – 0,76 (m, 2H). NH не наблюдались.  |
| 38 | МС $m/z$ 449,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 1H), 2,70 – 2,61 (m, 2H), 2,30 – 2,21 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH)   |
| 39 | МС $m/z$ 440,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,72 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,03 – 6,96 (m, 1H), 6,82 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,58 – 4,43 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,71 – 3,53 (m, 1H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 2,95 – 2,78 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,25 – 2,04 (m, 2H), 1,97 – 1,70 (m, 2H). NH не наблюдались.  |
| 40 | МС $m/z$ 458,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,94 – 7,87 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,25 Гц, 1H), 7,76 (d, 9,26 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 3,8, 3,0 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 3,9, 0,9 Гц, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 3,83 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,26 – 2,14 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,68 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 41 | МС $m/z$ 445,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,92 – 7,86 (m, 2H), 7,83 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,13 Гц, 1H), 6,99 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 3,85 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 2,71 – 2,62 (m, 2H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 1,45 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH)   |
| 42 | МС $m/z$ 420,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР(400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,50 – 8,44 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,57 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,49 (m, 1H), 3,67 (tdd, J = 10,2, 6,6, 3,1 Гц, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 3,00 – 2,85 (m, 2H), 2,82 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 2,78 (d, J = 4,8 Гц, 4H), 2,21 (dt, J = 18,3, 6,6 Гц, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,6 Гц, 3H). NH не наблюдались. |
| 43 | МС $m/z$ 436,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,84 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 7,4, 3,7 Гц, 2H), 6,60 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,56 (tt, J = 9,7, 4,1 Гц, 1H), 4,16 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 1H), 3,05 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 2,03 – 1,84 (m, 2H), 1,46 (t, J = 6,9 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 44 | МС $m/z$ 458,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,87 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 7,04 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,02 – 6,98 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 4,0, 1,1 Гц, 1H), 4,57 (tt, J = 9,2, 3,7 Гц, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 1H), 3,50 – 3,36 (m, 1H), 3,18 – 2,99 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,30 – 2,12 (m, 2H), 2,01 – 1,81 (m, 2H). NH не наблюдались.   |
| 45 | МС $m/z$ 418,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 - 7,95 (m, 1 H) 7,38 - 7,53 (m, 1 H) 7,13 - 7,30 (m, 2H) 6,46 - 7,03 (m, 3 H) 4,39 - 4,57 (m, 1H) 3,74 (d, J=5.75 Гц, 2H) 3,08 - 3,26 (m, 1H) 2,70 - 2,81 (m, 1H) 2,54 - 2,70 (m, 2H) 2,52-2,33 (m, 5H) 1,97 - 2,14 (m, 1H) 1,61 - 1,95 (m, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 46 | МС $m/z$ 472,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,97 (s, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,20 - 6,76 (m, 2H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 1H), 4,26 - 3,91 (m, 2H), 3,81 - 3,57 (m, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 3,23 - 2,96 (m, 1H), 2,52 - 2,29 (m, 1H), 2,13 - 1,84 (m,  |

|    |   |
|----|---|
|    | 1H), 1,50 - 1,30 (m, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH). CH перекрывается сигналом Метанола- $d_4$ .  |
| 47 | МС $m/z$ 416,2, 418,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,38 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 2,0 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60 - 3,58 (m, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,35 - 2,33 (m, 1H), 2,19 - 2,16 (m, 1H), 2,03 - 1,84 (m, 2H). NH не наблюдались.                                  |
| 48 | МС $m/z$ 472,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,99 - 7,87 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,13 - 6,69 (m, 2H), 6,58 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,71 - 4,58 (m, 1H), 4,34 - 4,20 (m, 1H), 3,04 - 2,47 (m, 6H), 2,06 - 1,85 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Гц, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 49 | МС $m/z$ 456,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,85 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,97 - 6,94 (m, 1H), 6,98 - 6,60 (m, 1H), 6,39 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 50 | МС $m/z$ 454,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,89 - 7,79 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,39 - 4,16 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,26 - 3,06 (m, 1H), 2,94 - 2,73 (m, 1H), 2,46 - 2,29 (m, 2H), 2,11 - 1,70 (m, 4H), 1,67 - 1,36 (m, 2H), 1,12 - 0,92 (m, 3H).  |
| 51 | МС $m/z$ 470,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,83 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,55 - 4,34 (m, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 1H), 2,94 - 2,72 (m, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,15 - 1,92 (m, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 1H), 1,44 (t, J = 10,2 Гц, 1H). |
| 52 | МС $m/z$ 458,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,65 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 5,10 - 4,92 (m, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,30 - 3,27 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,54 - 2,36 (m, 5H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,01 - 1,76 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 53 | МС $m/z$ 472,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,65 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 5,14 - 4,92 (m, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 2,63 (q, 2H), 2,56 - 2,40 (m, 2H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,02 - 1,77 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 54 | МС $m/z$ 427,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,68 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 1H), 6,78 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,23 (квинтет, J = 8,0 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 55 | МС $m/z$ 422,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,67 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,80 (t, J = 73,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,70 - 3,52 (m, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,98 - 2,68 (m, 5H), 2,28 - 2,02 (m, 2H), 1,97 - 1,66 (m, 2H). NH не наблюдались.  |

|    |   |
|----|---|
| 56 | МС $m/z$ 436,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,67 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,80 (t, J = 74,1 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 – 3,53 (m, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 2H), 2,79 – 2,58 (m, 2H), 2,27 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,95 – 1,69 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 57 | МС $m/z$ 452,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,67 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,80 (t, J = 73,7 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,60 – 4,50 (m, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 5H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 2H), 2,27 – 2,06 (m, 2H), 2,02 – 1,75 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 58 | МС $m/z$ 409,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,67 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,78 (t, J = 73,7 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,22 (квинтет, J = 8,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,72 – 2,57 (m, 2H), 2,24 (t, J = 10,3 Гц, 2H), 1,43 (s, 3H).   |
| 59 | МС $m/z$ 436,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,21 (dd, J = 3,0, 1,2 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,50 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,41 (dq, J = 2,9, 1,4 Гц, 1H), 6,36 (dd, J = 3,9, 2,9 Гц, 1H), 5,94 (dd, J = 4,0, 1,2 Гц, 1H), 3,88 (tt, J = 8,7, 3,8 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,26 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,26 (dq, J = 13,1, 4,5 Гц, 1H), 1,16 (dtt, J = 13,9, 10,2, 3,8 Гц, 1H), 1,04 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 0,55 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались. |
| 60 | МС $m/z$ 440,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,78 (dd, J = 2,9, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,01 (dq, J = 2,8, 1,5 Гц, 1H), 6,96 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 4,0, 1,2 Гц, 1H), 5,09 – 4,89 (m, 1H), 4,79 (dp, J = 14,6, 4,2 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 3,08 – 2,92 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 1,92 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 1,84 (t, J = 13,0 Гц, 1H). NH не наблюдались.   |
| 61 | МС $m/z$ 452,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,75 (dd, J = 2,9, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,91 (dq, J = 3,0, 1,5 Гц, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 1H), 6,44 (dd, J = 4,0, 1,2 Гц, 1H), 4,45 – 4,28 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 – 3,54 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,51 (dtd, J = 24,3, 12,6, 5,8 Гц, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,77 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 1,71 – 1,52 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.  |
| 62 | МС $m/z$ 423,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,79 (dd, J = 2,9, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 6,95 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 3,9, 1,2 Гц, 1H), 4,24 (tt, J = 11,3, 3,9 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,74 (tt, J = 10,7, 4,1 Гц, 1H), 2,43 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,98 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,88 (dt, J = 13,1, 3,6 Гц, 1H), 1,55 – 1,39 (m, 2H), 1,27 (dt, J = 16,4, 10,4 Гц, 2H). Пики NH и OH не наблюдались.                                   |
| 63 | МС $m/z$ 403,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 (s, 2H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,01 – 6,97 (m, 1H), 6,90 (t, J = 73,17 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 3,9, 1,0 Гц, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 13,8, 4,1 Гц, 1H), 3,56 (dd, J = 13,6, 7,6 Гц, 1H), 1,28 (d, J = 6,3 Гц, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |

|    |   |
|----|---|
| 64 | МС $m/z$ 369,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,75 (dd, J = 2,8 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 3,6 Гц, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,96 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 4,0, 0,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,79 (t, J = 5,6 Гц, 2H). NH и OH не наблюдались.  |
| 65 | МС $m/z$ 383,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,77 (dd, J = 2,8, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 4,0, 2,8 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 4,0, 1,2 Гц, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 14,0, 4,0 Гц, 1H), 3,54 (dd, J = 13,6, 7,6 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 6,4 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.                                    |
| 66 | МС $m/z$ 397,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 (dd, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,98 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 1,31 (s, 6H). NH и OH не наблюдались.   |
| 67 | МС $m/z$ 409,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,82 (dd, J = 1,2 Гц, 3,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 - 7,10 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (t, J = 1,2 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 1,2 Гц, 4,0 Гц, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 4,02 - 4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 2,13 - 2,16 (m, 2H), 1,72 - 1,82 (m, 2H). NH не наблюдались.   |
| 68 | МС $m/z$ 395,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,85 (dd, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,95 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 4,0, 0,8 Гц, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 5H), 2,50 - 2,36 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 69 | МС $m/z$ 419,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,78 (dd, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 6,96 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 4,0, 0,8 Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 3H). NH не наблюдались.  |
| 70 | МС $m/z$ 383,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,77 (dd, J = 2,8, 0,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,96 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 4,0, 0,8 Гц, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 14,0, 4,0 Гц, 1H), 3,54 (dd, J = 13,6, 7,6 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 6,0 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 71 | МС $m/z$ 393,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,82 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,38 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 72 | МС $m/z$ 359,2, 361,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,84 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,96 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,69 - 2,69 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH)  |
| 73 | МС $m/z$ 409,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,67 (dd, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,95 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 4,0, 0,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 3,97 - 3,92 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,85 - 3,76 (m, 2H), 3,64 (dd, J = 14,0, 8,0 Гц, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,90 (m, 2H), 1,78 - 1,68 (m, 1H). NH не наблюдались. |

|    |   |
|----|---|
| 74 | МС $m/z$ 422,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,22 (br s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,19 (br s, 1H), 4,18 (dd, J = 15,2, 4,4 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 15,2, 4,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86 – 3,72 (m, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,48 – 2,36 (m, 1H), 2,25 – 2,01 (m, 3H). NH не наблюдались.   |
| 75 | МС $m/z$ 396,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,81 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,93 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,65 (dd, J = 11,6, 2,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,55 (m, 2H), 0,85 – 0,69 (m, 2H), 0,69 – 0,60 (m, 1H), 0,59 - 0,50 (m, 1H). NH не наблюдались. |
| 76 | МС $m/z$ 409,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,76 (dd, J = 3,2, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,95 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 4,0, 1,2 Гц, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 – 3,77 (m, 2H), 3,63 (dd, J = 14,0, 8,0 Гц, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,78 – 1,68 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 77 | МС $m/z$ 444,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,90 (s, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 2H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,01 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 5,06 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 3,83 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 3,56 – 3,43 (m, 2H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,35 (dd, J = 12,3, 9,9 Гц, 1H). 2H не наблюдались (2NH).   |
| 78 | МС $m/z$ 443,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,11 - 6,71 (m, 2H), 6,56 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 1H), 3,68 (dt, J = 4,3, 10,0 Гц, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 4H); 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 79 | МС $m/z$ 443,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,13 - 6,71 (m, 2H), 6,56 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 2H); 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 80 | МС $m/z$ 389,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,85 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 6,97 - 6,55 (m, 2H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 4,3, 10,0 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,21 - 2,04 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,57 - 1,35 (m, 4H); 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 81 | МС $m/z$ 423,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,86 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,54 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,89 (s, 3H), 4,23 - 4,08 (m, 1H), 3,66 (dt, J = 4,3, 10,0 Гц, 1H), 2,34 - 2,04 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 2H), 1,59 - 1,36 (m, 4H); 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 82 | МС $m/z$ 404,3, 406,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,68 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 – 3,42 (m, 1H), 3,20 – 3,03 (m, 1H), 2,92 – 2,75 (m, 2H), 2,68 – 2,43 (m, 2H), 2,26 – 2,10 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,64 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |

|    |  |
|----|--|
| 83 | МС $m/z$ 420,2, 422,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,70 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,62 – 3,50 (m, 1H), 3,22 – 3,08 (m, 1H), 3,03 – 2,88 (m, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,93 – 1,71 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 84 | МС $m/z$ 377,2, 379,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,67 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,34 – 4,14 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 85 | МС $m/z$ 472,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,89 – 7,79 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 3,36 (tp, J = 4,0, 1,9 Гц, 2H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,69 – 1,57 (m, 1H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,3 Гц, 3H). Пик NH не наблюдался.  |
| 86 | МС $m/z$ 488,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,87 (dd, J = 2,9, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 3,9, 1,2 Гц, 1H), 4,47 (dd, J = 8,8, 4,5 Гц, 1H), 3,78 – 3,65 (m, 2H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,63 (dt, J = 12,3, 6,0 Гц, 1H), 2,56 (dt, J = 12,5, 5,7 Гц, 1H), 2,48 – 2,32 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 14,1, 5,2 Гц, 1H), 1,80 – 1,62 (m, 2H). Пики NH и OH не наблюдались. |
| 87 | МС $m/z$ 476,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,81 (dd, J = 2,9, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,08 – 4,90 (m, 1H), 4,80 (ddd, J = 12,7, 10,4, 4,1 Гц, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 3,01 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 2,41 (dd, J = 12,3, 6,3 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 1,92 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 1,84 (t, J = 12,2 Гц, 1H). Пик NH не наблюдался.                                  |
| 88 | МС $m/z$ 445,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,84 (dd, J = 3,0, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,55 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,28 (p, J = 7,9 Гц, 1H), 2,74 – 2,52 (m, 2H), 2,37 – 2,17 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). Пики NH и OH не наблюдались.  |
| 89 | МС $m/z$ 465,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,99 (dd, J = 0,9, 2,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 7,09 – 6,65 (m, 5H), 6,57 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,52 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 7,0 Гц, 3H); Пики NH и OH не наблюдались.   |
| 90 | МС $m/z$ 459,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,92 – 7,88 (m, 2H), 7,83 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 1H), 6,99 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 3,92 – 3,77 (m, 2H), 3,66 (td, J = 10,1, 4,3 Гц, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 4H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 91 | МС $m/z$ 406,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,90 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 4,0, 0,8 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). NH не наблюдались.   |

|     |  |
|-----|--|
| 92  | МС $m/z$ 420,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,45 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,58 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,91 (s, 3H). NH не наблюдались.   |
| 93  | МС $m/z$ 420,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,85 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 2,8, 0,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 4,4, 0,4 Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,91 (s, 3H). NH не наблюдались.   |
| 94  | МС $m/z$ 421,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,73 (dd, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 4,0, 0,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,23 (s, 6H). NH и OH не наблюдались.   |
| 95  | МС $m/z$ 430,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,46 (br s, 1,2H), 8,02 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,88 (t, J = 73,6 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 1H), 3,79 - 3,64 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 3,13 (q J = 7,2 Гц, 2H), 3,09 - 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 2,00 - 1,82 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались. |
| 96  | МС $m/z$ 481,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,01 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,54 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,00 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 5,50 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 3,94 - 3,70 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,2 Гц, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 97  | МС $m/z$ 427,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,53 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 6,21 (br s, 1H), 3,89 (q, J = 10,8 Гц, 2H). 2H не наблюдались (2 NH).   |
| 98  | МС $m/z$ 458,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,81 - 7,68 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,01 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,92 (t, J = 72,78 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,68 - 4,61 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,16 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,06 - 2,84 (m, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 4H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 99  | МС $m/z$ 445,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,19 (s, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 6,98 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,43 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 3,68 (dt, J = 4,3, 10,0 Гц, 1H), 2,35 (br s, 1H), 2,09 (br s, 1H), 1,90 (br s, 2H), 1,56 - 1,36 (m, 4H); 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 100 | МС $m/z$ 411,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,95 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,99 - 6,92 (m, 3H), 6,54 - 6,53 (m, 1H), 6,92 - 6,48 (m, 2H), 5,50 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,0 Гц, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 101 | МС $m/z$ 451,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 6,88 (m, 4H), 6,76 - 6,67 (m, 1H), 6,59 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H); 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 102 | МС $m/z$ 465,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,99 (dd, J = 0,9, 2,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,65 (s, 1H),  |

|     |   |
|-----|---|
|     | 7,21 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 6,65 (m, 5H), 6,57 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,52 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 7,0 Гц, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 103 | МС $m/z$ 465,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,99 (dd, J = 0,9, 2,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 6,65 (m, 5H), 6,57 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,52 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 7,0 Гц, 3H); 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 104 | МС $m/z$ 365,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,91 - 7,90 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,99 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 6,90 - 6,89 (m, 1H), 6,65 - 6,57 (m, 2H), 4,25 (квинтет, J = 7,9 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,65 (ddd, J = 9,4, 7,2, 2,6 Гц, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,80 - 0,70 (m, 2H), 0,70 - 0,62 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 105 | МС $m/z$ 347,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,81 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 6,20 - 6,17 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 0,86 - 0,78 (m, 2H), 0,69 - 0,62 (m, 2H). 2H не наблюдались (2 NH).   |
| 106 | МС $m/z$ 379,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 1H), 6,63 - 6,56 (m, 2H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82 - 3,69 (m, 1H), 2,44 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 2,14 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 1,99 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,53 - 1,34 (m, 3H), 1,34 - 1,23 (m, 1H), 0,82 - 0,72 (m, 2H), 0,70 - 0,62 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH). |
| 107 | МС $m/z$ 445,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,25 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 2,72 - 2,57 (m, 2H), 2,36 - 2,17 (m, 5H), 1,44 (s, 3H). Пики NH и OH не наблюдались.   |
| 108 | МС $m/z$ 423,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,37 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,27 - 2,22 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). Пики NH и OH не наблюдались.  |
| 109 | МС $m/z$ 458,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,47-4,49 (m, 1H), 2,91 - 2,88 (m, 1H), 2,55-2,42 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 1H), 1,73 - 1,57 (m, 1H), 1,39 - 1,29 (m, 1H). Пик NH не наблюдался.  |
| 110 | МС $m/z$ 443,5 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,89 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,80 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,18 - 6,68 (m, 2H), 6,56 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,28 - 4,08 (m, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 1H), 2,36 - 2,01 (m, 2H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,59 - 1,32 (m, 4H); 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 111 | МС $m/z$ 459,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 6,99 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,85 (br dd, J = 10,8, 5,6 Гц, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,36 (m, 4H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 112 | МС $m/z$ 461,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,01 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,34 (td, J = 10,51, 3,5 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 11,2, 4,9 Гц, 1H), 3,98 (br dd, J = 11,3, 4,3 Гц, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 3H), 3,56 (td, J = 11,1, 1,75 Гц, 1H),  |

|     |   |
|-----|---|
|     | 3,26 (t, J = 10,5 Гц, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 1H), 1,79 (qd, J = 12,38, 5,13 Гц, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 113 | МС $m/z$ 461,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,94 – 7,88 (m, 2H), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,01 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,34 (td, J = 10,51, 3,5 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 11,2, 4,9 Гц, 1H), 3,98 (br dd, J = 11,3, 4,3 Гц, 1H), 3,90 – 3,74 (m, 3H), 3,56 (td, J = 11,1, 1,75 Гц, 1H), 3,26 (t, J = 10,5 Гц, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 1H), 1,79 (qd, J = 12,38, 5,13 Гц, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH).                              |
| 114 | МС $m/z$ 461,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 2H), 7,00 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,47 (td, J = 11,88, 3,13 Гц, 1H), 4,19 – 4,14 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 11,6, 4,1 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,85 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,70 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,62 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 2,30 (qd, J = 12,6, 4,7 Гц, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH). |
| 115 | МС $m/z$ 461,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 2H), 7,00 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,47 (td, J = 11,88, 3,13 Гц, 1H), 4,19 – 4,14 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 11,6, 4,1 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,85 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,70 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,62 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 2,30 (qd, J = 12,6, 4,7 Гц, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH). |
| 116 | МС $m/z$ 410,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,63 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 5,09 – 4,94 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,57 – 3,39 (m, 2H), 2,81 – 2,67 (m, 1H), 2,39 – 2,21 (m, 1H).  |
| 117 | МС $m/z$ 393,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,86 (t, J = 4,1 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6,18 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H). NH не наблюдались.   |
| 118 | МС $m/z$ 370,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,81 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 3,6, 2,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 10,8, 2,0 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,56 – 4,43 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,53 – 2,34 (m, 5H), 2,18 – 2,04 (m, 4H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 119 | МС $m/z$ 474,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,00 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 1H), 6,51 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,17 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 2,84 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 2,39 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 2H), 1,77 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 1,59 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,45 (dd, J = 17,3, 6,1 Гц, 1H), 1,02 (t, J = 7,1 Гц, 3H).                 |
| 120 | МС $m/z$ 490,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,51 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,42 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,52 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,45 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 2,06 (dd, J = 21,3, 11,1 Гц, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,23 (s, 1H).  |
| 121 | МС $m/z$ 461,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,01 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 3H), 7,41 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,00 – 6,94 (m, 1H), 6,49 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,71 (s, 2H), 1,32 (s, 4H).   |
| 122 | МС $m/z$ 461,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,98 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 1H), 6,50 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,55 (d, J =  |

|     |  |
|-----|--|
|     | 4,2 Гц, 1H), 2,29 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,03 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 1,87 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 1,77 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 1,39 – 1,30 (m, 2H), 1,25 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,18 – 1,08 (m, 1H).  |
| 123 | МС $m/z$ 447,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,00 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (m, 3H), 7,85 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 1H), 6,50 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 14,3, 7,1 Гц, 1H), 2,47 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 2,21 (dd, J = 11,3, 8,8 Гц, 2H), 1,34 (s, 3H).  |
| 124 | МС $m/z$ 446,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,89 (s, 2H), 7,84 – 7,81 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 6,60 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,07 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,40 – 2,28 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 125 | МС $m/z$ 421,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,76 (dd, J = 2,8, 1,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 2H), 6,59 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). NH не наблюдались.   |
| 126 | МС $m/z$ 473,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 6,11 – 6,06 (m, 1H), 5,77 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 4,96 (td, J = 9,0, 4,2 Гц, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 2,13 – 1,90 (m, 2H), 1,89 – 1,60 (m, 4H), 1,57 – 1,30 (m, 4H). 2H не наблюдались (NH и OH).                     |
| 127 | МС $m/z$ 473,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 6,11 – 6,07 (m, 1H), 5,78 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 4,47 – 4,37 (m, 1H), 3,77 – 3,56 (m, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,85 – 1,66 (m, 4H), 1,67 – 1,43 (m, 4H). 2H не наблюдались (NH и OH).                                |
| 128 | МС $m/z$ 473,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,91 – 7,75 (m, 4H), 6,98 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,86 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 2,37 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 2,07 – 1,57 (m, 8H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 129 | МС $m/z$ 473,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,92 – 7,88 (m, 2H), 7,85 – 7,81 (m, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 1H), 6,98 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,65 – 4,55 (m, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,86 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 2,29 – 2,20 (m, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 2H), 1,77 – 1,60 (m, 3H), 1,54 – 1,41 (m, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 130 | МС $m/z$ 411,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,68 (t, J = 3,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,23 (квинтет, J = 8,1 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,73 – 2,55 (m, 2H), 2,32 – 2,18 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 131 | МС $m/z$ 436,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,59 (s, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,01 – 2,87 (m, 1H), 2,60 – 2,41 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,28 (m, 1H). Пик NH не наблюдался.                 |
| 132 | МС $m/z$ 459,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,54 – 8,44 (br s, 1H, формиат CH), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 1H), 3,70 – 3,57 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,88 – 1,70 (m, 2H), 1,54 – 1,32 (m, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 2H). Пики NH и OH не наблюдались. |

|     |   |
|-----|---|
| 133 | МС $m/z$ 437,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 6,42 – 6,31 (m, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 4H). Пики NH и OH не наблюдались.  |
| 134 | МС $m/z$ 488,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,60 – 8,49 (br, 1H, формиат CH), 8,17 (s, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,85 – 7,78 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 1H), 2,91 – 2,81 (m, 1H), 2,78 – 2,60 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,05 – 1,87 (m, 3H), 1,21 – 1,15 (m, 3H). Пики NH и OH не наблюдались.   |
| 135 | МС $m/z$ 466,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,66-7,62 (m, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,39-6,36 (m, 1H), 4,66 – 4,55 (m, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,97 – 2,86 (m, 2H), 2,86 – 2,72 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Гц, 3H). Пики NH и OH не наблюдались.   |
| 136 | МС $m/z$ 389,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ = 7,85 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 2,3, 7,7 Гц, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 2H), 6,98 - 6,47 (m, 3H), 4,21 - 4,08 (m, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,57 - 1,34 (m, 4H); 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 137 | МС $m/z$ 389,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 6,98 - 6,56 (m, 2H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,07 - 1,80 (m, 4H), 1,79 - 1,63 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 2H); 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 138 | МС $m/z$ 421,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,91 – 7,88 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 – 3,61 (m, 3H), 2,27 – 2,21 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 2H), 1,54 – 1,34 (m, 4H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 139 | МС $m/z$ 406,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,81 – 7,78 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 5,03 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 2,77 – 2,71 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H). 2H не наблюдались (2 NH).   |
| 140 | МС $m/z$ 460,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,01 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,99 – 6,96 (m, 1H), 6,51 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,07 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,02 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 1,92 (dd, J = 23,8, 10,7 Гц, 2H), 1,76 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 1,60 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,43 (dd, J = 11,5, 4,1 Гц, 1H). |
| 141 | МС $m/z$ 447,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,91 – 7,86 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 2,9, 1,1 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 1H), 6,58 – 6,54 (m, 1H), 4,60 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 3,59 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 2,63 (ddd, J = 16,6, 7,6, 2,8 Гц, 2H), 2,36 – 2,27 (m, 1H), 1,95 (dt, J = 11,8, 9,3 Гц, 2H). NH и OH не наблюдались.  |
| 142 | МС $m/z$ 483,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,33 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 2,9, 1,1 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 3,9, 2,9 Гц, 1H), 6,89 (dd, J = 9,7, 4,9 Гц, 2H), 6,63 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,52 (dd, J = 3,9, 1,0 Гц, 1H), 5,49 (p, J = 7,0 Гц, 1H), 1,61 (d, J = 7,0 Гц, 3H).  |

|     |   |
|-----|---|
| 143 | МС $m/z$ 424,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,76 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 2 Гц, 1H), 6,88 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 2,4 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 – 3,67 (m, 3H), 3,13 – 3,12 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 2H), 2,39 (s, 2H), 2,02 – 2,00 (m, 1H), 1,85 – 1,83 (m, 1H), 1,74 – 1,67 (m, 2H), 0,74 – 0,69 (m, 2H), 0,59 – 0,55 (m, 2H).   |
| 144 | МС $m/z$ 423,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,90 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,99 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,30 (td, J = 10,7, 3,2 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 11,1, 4,9 Гц, 1H), 3,97 (dd, J = 11,7, 4,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (td, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 2H), 3,55 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 3,26 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 2,26 (dd, J = 13,1, 4,1 Гц, 1H), 1,79 (qd, J = 12,2, 4,6 Гц, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH). |
| 145 | МС $m/z$ 420,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,76 (brs, 1H, муравьиная кислота), 7,85 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 6,99 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,51 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,67 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,30 – 2,11 (m, 2H), 2,01 – 1,80 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 146 | МС $m/z$ 472,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,03 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 3,91 – 3,74 (m, 2H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,46 – 3,34 (m, 1H), 3,08 – 2,89 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,53 – 2,37 (m, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 1H), 1,51 – 1,33 (m, 1H). 1H не наблюдались (NH).  |
| 147 | МС $m/z$ 472,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,03 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 3,91 – 3,74 (m, 2H), 3,72 – 3,63 (m, 2H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,46 – 3,34 (m, 1H), 3,08 – 2,89 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,53 – 2,37 (m, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 1H), 1,51 – 1,33 (m, 1H). 1H не наблюдались (NH).  |
| 148 | МС $m/z$ 461,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 5,48 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,0 Гц, 3H). 1H не наблюдались (NH).  |
| 149 | МС $m/z$ 447,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,81 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 – 6,89 (m, 2H), 6,76 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,45 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,0 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 150 | МС $m/z$ 429,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,04 – 8,03 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,86 – 6,84 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,2 3,6 Гц, 1H), 6,21 (s, 1H). NH не наблюдались.   |
| 151 | МС $m/z$ 461,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,02 – 7,99 (m, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 3,8, 2,9 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 3,9, 1,0 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,19 – 3,98 (m, 1H), 3,65 – 3,48 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,80 – 1,64 (m, 2H), 1,42 – 1,23 (m, 4H).   |

|     |   |
|-----|---|
| 152 | МС $m/z$ 445,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,85 (dd, J = 2,8, 0,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 3,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,39-4,37 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 1,86-1,79 (m, 3H). NH не наблюдались.  |
| 153 | МС $m/z$ 459,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 3,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 4,0, 3,2 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 2,43 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,13 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 1,99 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 3H), 1,31-1,259 (m, 1H). NH и OH не наблюдались. |
| 154 | МС $m/z$ 444,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,04 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,07-5,03 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,73-2,72 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 155 | МС $m/z$ 427,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,01 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,54 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H). NH не наблюдались.   |
| 156 | МС $m/z$ 405,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,18 – 4,07 (m, 1H), 3,74 – 3,58 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,53 – 1,34 (m, 4H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 157 | МС $m/z$ 390,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 3,1 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,04 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 3,65 (q, J = 11,1 Гц, 2H), 3,55 – 3,44 (m, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 – 2,28 (m, 1H). 2H не наблюдались (2 NH).   |
| 158 | МС $m/z$ 391,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,86 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,26 (квинтет, J = 8,0 Гц, 1H), 3,67 (q, J = 11,1 Гц, 2H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 159 | МС $m/z$ 404,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,03 – 7,95 (m, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,78 – 6,73 (m, 1H), 4,61 – 4,49 (m, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,69 – 3,53 (m, 3H), 3,10 – 2,83 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,39 – 2,09 (m, 2H), 2,09 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 160 | МС $m/z$ 459,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,20 – 8,13 (m, 1H), 8,13 – 8,06 (m, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 1H), 3,72 – 3,58 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 3H), 1,54 – 1,32 (m, 3H). Пики NH и OH не наблюдались.   |
| 161 | МС $m/z$ 444,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,22 – 8,14 (m, 1H), 8,13 – 8,07 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,13 – 4,97 (m, 1H), 3,57 – 3,43 (m, 1H), 2,85 – 2,67 (m, 2H), 2,40 – 2,21 (m, 4H). Пики NH не наблюдались.  |
| 162 | МС $m/z$ 422,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,16 – 7,05 (m, 1H), 7,04 – 6,92 (m, 1H), 6,43 – 6,30 (m, 1H), 5,07   |

|     |  |
|-----|--|
|     | – 4,95 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,56 – 3,40 (m, 2H), 2,81 – 2,68 (m, 1H), 2,33 (s, 4H). Пик NH не наблюдался.  |
| 163 | МС $m/z$ 437,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,6, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 – 3,57 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 – 2,20 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 4H), Пики NH и OH не наблюдались.   |
| 164 | МС $m/z$ 461,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,24 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,59 – 3,50 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H). Пики NH и OH не наблюдались.   |
| 165 | МС $m/z$ 439,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 3,27 – 3,19 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,22 – 2,16 (m, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 1H). Пики NH и OH не наблюдались.   |
| 166 | МС $m/z$ 418,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,81 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,01 - 6,57 (m, 4H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,29 - 3,17 (m, 1H), 2,86 - 2,73 (m, 1H), 2,61 - 2,47 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 2H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,94 - 1,57 (m, 3H), 1,16 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 167 | МС $m/z$ 407,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,03 - 6,58 (m, 4H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 - 3,69 (m, 1H), 3,57 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 1,88 - 1,71 (m, 1H); 2H (OH и NH) не наблюдались.  |
| 168 | МС $m/z$ 459,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,87 (dd, J = 2, 8, 0,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (t, J = 73,2, 1H), 6,98 – 6,96 (m, 1H), 6,54 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 4,17 – 4,13 (m, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 1H), 2,27 – 2,21 (m, 1H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,83 – 1,77 (m, 2H), 1,48 – 1,40 (m, 4H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 169 | МС $m/z$ 438,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,82 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 6,95 (t, J = 3,2 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,60 – 2,45 (m, 2H), 2,33 – 2,19 (m, 2H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,69 – 1,59 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,2 Гц, 3H). 1H не наблюдались (NH). |
| 170 | МС $m/z$ 474,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,91 (dd, J = 3,2, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (t, J = 73,2, 1H), 6,99 – 6,98 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 4,0, 0,8 Гц, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,27-4,17 (m, 1H), 2,91 - 2,71 (m, 2H), 2,67 - 2,50 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,93 – 1,90 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 171 | МС $m/z$ 488,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,91 (dd, J = 3,2, 1,2 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (t, J = 73,2, 1H), 7,00 (t, J = 3,2, 1H), 6,58 (dd, J = 4,0, 1,2 Гц, 1H), 4,66 - 4,63 (m, 1H), 4,28 - 4,26 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 4H), 2,00 - 1,97 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).                                |

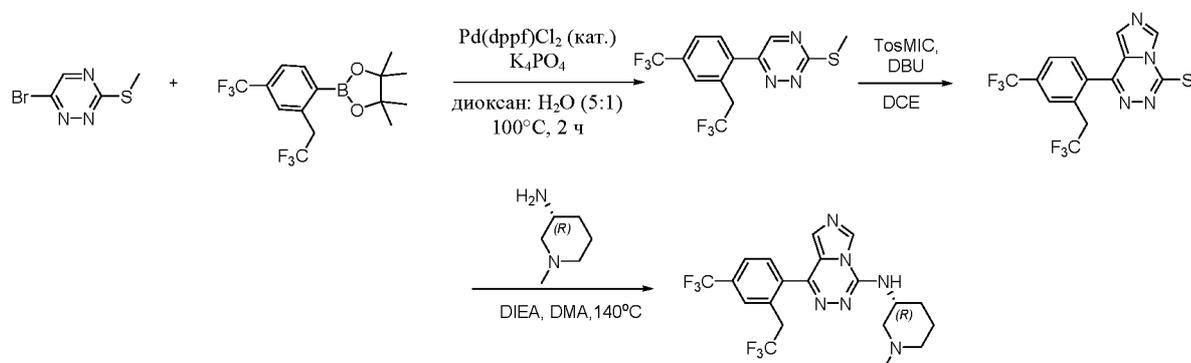
|     |  |
|-----|--|
| 172 | МС $m/z$ 481,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,97 (dd, J = 3,2, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 6,99 – 6,98 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,92-6,91 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 7,2, 1,6 Гц, 1H), 6,55 (dd, J = 4,0, 1,2 Гц, 1H), 5,51 - 5,46 (m, 1H), 1,68 (d, J = 6,8 Гц, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 173 | МС $m/z$ 454,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 6,41 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,17 - 3,15 (m, 1H), 2,84 - 3,81 (m, 1H), 2,47 – 2,44 (m, 2H), 2,10 – 2,00 (m, 3H), 1,78 -1,69 (m, 1H), 1,60 - 1,57 (m, 1H), 1,47 - 1,44 (m, 1H).  |
| 174 | МС $m/z$ 390,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,77 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 2H), 6,94 - 6,61 (m, 2H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 5,12 - 5,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,56 - 3,44 (m, 2H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H); 2H (NH) не наблюдались.  |
| 175 | МС $m/z$ 434,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,87 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 - 6,60 (m, 4H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 4,72 - 4,52 (m, 1H), 4,33 - 4,15 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,00 - 2,42 (m, 6H), 2,05 - 1,82 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Гц, 3H); 2H (NH и OH) не наблюдались.  |
| 176 | МС $m/z$ 419,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 - 6,61 (m, 4H), 6,52 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,35 (m, 2H), 1,23 - 1,10 (m, 1H), 1,07 - 0,94 (m, 1H); 2H (NH и OH) не наблюдались.  |
| 177 | МС $m/z$ 405,4 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,93 - 6,61 (m, 2H), 6,57 - 6,50 (m, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 2,36 - 2,19 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 4H); 2H (NH и OH) не наблюдались.  |
| 178 | МС $m/z$ 446,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 – 7,77 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95 – 6,90 (m, 1H), 6,43 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,28 – 3,17 (m, 1H), 2,78 – 2,81 (m, 1H), 2,53 – 2,55 (m, 2H), 2,26 – 2,28 (m, 2H), 2,08 – 2,10 (m, 1H), 1,84 – 1,86 (m, 1H), 1,76 – 1,78 (m, 1H), 1,59 – 1,61 (m, 1H), 1,16 (t, J = 7, 2 Гц, 3H), 0,76 – 0,83 (m, 2H), 0,61 – 0,63 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH). |
| 179 | МС $m/z$ 462,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,82 (dd, J = 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 – 6,90 (m, 1H), 6,43 (dd, J = 4,0, 1,2 Гц, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,70 – 3,74 (m, 2H), 3,19 – 3,21 (m, 1H), 2,73 – 2,75 (m, 1H), 2,61 – 2,65 (m, 2H), 2,42 – 2,44 (m, 2H), 2,03 – 2,05 (m, 1H), 1,86 – 1,91 (m, 1H), 1,72 – 1,77 (m, 2H), 0,76 – 0,81 (m, 2H), 0,61 – 0,64 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).      |
| 180 | МС $m/z$ 437,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,95 (dd, J = 1,2, 2,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,97 – 7,01 (m, 2H), 6,56 (d, J = 3,2, 1H), 4,37 (dd, J = 4,0, 16,0 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,00 – 2,03 (m, 1H), 1,82 – 1,88 (m, 2H), 1,62 – 1,74 (m, 3H), 1,44 – 1,50 (m, 2H), 1,28 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 181 | МС $m/z$ 437,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,95 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,97 – 7,01   |

|     |  |
|-----|--|
|     | (m, 2H), 6,56 (d, J = 3,6, 1H), 4,37 (dd, J = 4,0, 11,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,00 – 2,03 (m, 1H), 1,81 – 1,88 (m, 2H), 1,62 – 1,71 (m, 3H), 1,40 – 1,55 (m, 2H), 1,28 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 182 | МС $m/z$ 408,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,85 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 3,6 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,86 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,81 (dd, J = 2,4 Гц, J = 24,4 Гц, 1H), 3,18 – 3,15 (m, 1H), 2,83–2,71 (s, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,39 – 2,37 (m, 2H), 2,04 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,86 (m, 2H), 1,77 – 1,74 (m, 1H), 1,91 – 1,53 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 1H), 1,07 – 1,00 (m, 3H), 0,73 (m, 1H), 0,52 (m, 1H). 1H не наблюдались (NH). |

## Пример 2

### Получение Соединения 2

#### (R)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин



#### Стадия 1. 3-(Метилтио)-6-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин

К раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана (Промежуточное соединение 2b, 2 г, 5,7 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане/Н<sub>2</sub>О (5:1, 24 мл) добавляли 6-бром-3-(метилтио)-1,2,4-триазин (1,1 г, 5,1 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (372,6 мг, 0,1 экв.) и К<sub>3</sub>РО<sub>4</sub> (2.16 g, 2 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub>, затем разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ: ЭА = 0% ~ 10%) с получением 3-(метилтио)-6-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазина (1,6 г, выход 81,1%) в виде масла желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,95 (s, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,10 (q, J = 11,2 Гц, 2H), 2,70 (s, 3H).

#### Стадия 2. 4-(Метилтио)-1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин

К раствору TosMIC (1,1 г, 5,4 ммоль, 1,2 экв.) и DBU (827,4 мг, 5,4 ммоль, 1,2 экв.) в DCE (20 мл) добавляли 3-(метилтио)-6-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)-1,2,4-триазин (1,6 г, 4,5 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ: ЭА = 0% ~ 25%) с получением продукта, указанного в заголовке, (1,29 г, выход 44,9%) в виде масла желтого цвета. МС *m/z* 392,9 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 19,0, 8,2 Гц, 2H), 7,71 (s, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 2H), 2,89 (s, 3H).

**Стадия 3. (R)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)-1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил) фенил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин**

К раствору 4-(метилтио)-1-(2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил)-имидазо[1,5-d][1,2,4]триазина (100 мг, 0,25 ммоль, 1, 0 экв.) в DMA (1 мл) медленно добавляли (R)-1-метилпиперидин-3-амин дигидрохлорид (119 мг, 0,64 ммоль, 2,5 экв.) и DIEA (329,4 мг, 10,0 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub> при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 140°C в атмосфере N<sub>2</sub>, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обратно-фазовой хроматографией (0,1% муравьиная кислота в MeCN:0.1% муравьиная кислота в H<sub>2</sub>O, 5 to 100%) с получением продукта, указанного в заголовке, (16,4 мг, выход 13,8%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета в виде соли муравьиной кислоты. МС *m/z* 459,0 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 19,2, 8,2 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 4,63 – 4,36 (m, 1H), 3,92 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 3,64 – 3,47 (m, 1H), 3,29 – 3,08 (m, 2H), 3,02 – 2,79 (m, 2H), 2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,31 – 1,70 (m, 4H), 1,28 (t, J = 6,8 Гц, 3H).

Указанные ниже соединения получали в соответствии с методикой для Примера 2 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакций.

| № соединения | Спектральные данные   |
|--------------|---|
| 183          | МС <i>m/z</i> 376,3 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,53-8,79 (m, 1H), 7,32-7,47 (m, 2H), 7,07-7,19 (m, 2H), 6,46-6,92 (m, 1H), 4,47 (квинтет, J=8,2 Гц, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,46-2,64 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15-2,28 (m, 1H), 1,77-1,99 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.  |
| 184          | МС <i>m/z</i> 419,3 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,64 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,07-7,21 (m, 2H), 6,37-6,97 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 2H), 3,39-3,60 (m, 1H), 3,07-3,17 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 2H), 2,66-2,87 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,89-2,26 (m, 2H), 1,60-1,86 (m, 2H). NH и OH не наблюдались. |

|     |   |
|-----|---|
| 185 | МС $m/z$ 445,4 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,28-7,49 (m, 2H), 6,93-7,13 (m, 2H), 6,51-6,92 (m, 1H), 4,21-4,52 (m, 1H), 3,60-3,79 (m, 2H), 3,29-3,44 (m, 1H), 2,90-3,09 (m, 1H), 2,73-2,89 (m, 2H), 2,47-2,69 (m, 2H), 1,83-2,13 (m, 3H), 1,58-1,82 (m, 2H), 0,93-1,13 (m, 2H), 0,60-0,83 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.   |
| 186 | МС $m/z$ 473,2 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,77 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,88 (d, J = 73,0 Гц, 1H), 4,64 - 4,49 (m, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 25,6, 13,8 Гц, 2H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,88 (ddd, J = 28,1, 14,1, 8,1 Гц, 2H). NH и OH не наблюдались. |
| 187 | МС $m/z$ 430,2 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,82 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,98 (t, J = 72,9 Гц, 1H), 4,36 - 4,18 (m, 1H), 2,67 (td, J = 9,6, 6,0 Гц, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 188 | МС $m/z$ 430,5 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,83 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,97 (t, J = 72,9 Гц, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,16 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,84 (dt, J = 21,1, 9,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 189 | МС $m/z$ 396,1, 398,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,91 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,48 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 6,94 (t, J = 72,9 Гц, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 190 | МС $m/z$ 409,1, 411,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,75 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 6,91 (t, J = 72,8 Гц, 1H), 4,61 - 4,36 (m, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 3,28 - 3,06 (m, 2H), 2,94 - 2,78 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,26 - 2,00 (m, 2H), 1,94 - 1,69 (m, 2H). NH не наблюдались.  |
| 191 | МС $m/z$ 423,1, 425,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,75 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,00 (d, J = 73,2 Гц, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 14,1, 7,1 Гц, 2H), 3,02 - 2,81 (m, 2H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 192 | МС $m/z$ 439,1, 441,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,77 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 6,91 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 4,62 - 4,47 (m, 1H), 3,85 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,10 - 3,04 (m, 2H), 2,99 - 2,80 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,98 - 1,77 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.  |
| 193 | МС $m/z$ 427,2, 429,2 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,71 (s, 1H), 8,23 (s, 0,79H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 6,90 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 46,5 Гц, 1H), 4,80 - 4,73 (m, 1H), 3,50 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,57 - 2,47 (m, 2H), 2,05 - 1,90 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 194 | МС $m/z$ 396,0; 398,0 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,72 (s, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,47 (d, J = 21,8 Гц, 3H), 6,88 (t, J = 73,3 Гц, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 2,69 - 2,63 (m, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 195 | МС $m/z$ 453,1, 455,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,85 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,47 (s, 1H),  |

|     |  |
|-----|--|
|     | 7,32 (t, J = 73,6, 1H), 4,42 – 4,20 (m, 1H), 3,18 – 2,99 (m, 1H), 2,82 – 2,67 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,10 – 1,93 (m, 3H), 1,82 – 1,75 (m, 1H), 1,66 – 1,55 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H).   |
| 196 | МС $m/z$ 485,1, 487,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,80 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (t, J = 73,6 Гц, 1H), 5,02 (d, J = 47,1 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,18 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,02 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 2,36 – 2,16 (m, 2H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,90 – 1,68 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,1 Гц, 3H).                              |
| 197 | МС $m/z$ 461,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,79 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,21 – 3,04 (m, 1H), 2,82 – 2,66 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33 – 2,17 (m, 2H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 198 | МС $m/z$ 483,2, 485,2 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (t, J = 73,6 Гц, 1H), 4,40 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,52 (q, J = 5,9 Гц, 2H), 3,16 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 2,82 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,45 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 3H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,63 – 1,53 (m, 1H), 1,51 – 1,36 (m, 1H).      |
| 199 | МС $m/z$ 440,1, 442,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,80 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,70 – 7,53 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (t, J = 73,6 Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,34 – 4,12 (m, 1H), 2,49 – 2,45 (m, 2H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,33 (s, 3H).  |
| 200 | МС $m/z$ 455,1, 457,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,77 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 (dd, J = 2,0 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,45 – 4,44 (m, 1H), 3,24 – 3,22 (m, 1H), 2,88 – 2,82 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,39 – 2,38 (m, 2H), 2,11 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,92 (m, 1H), 1,81 – 1,76 (m, 1H), 1,67 – 1,64 (m, 1H). NH не наблюдались.              |
| 201 | МС $m/z$ 485,2, 487,2 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,81 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,48 – 4,44 (m, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,82 – 2,66 (m, 2H), 2,64 – 2,47 (m, 2H), 2,07 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.               |
| 202 | МС $m/z$ 389,2 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,82 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,19 (t, J = 73,6 Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,06 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,69 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 3H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,68 – 1,53 (m, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 1H).                 |
| 203 | МС $m/z$ 415,3 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,82 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,21 (t, J = 73,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,11 – 3,00 (m, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,10 – 1,89 (m, 4H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 1,09 – 1,00 (m, 2H), 0,84 – 0,76 (m, 2H). |
| 204 | МС $m/z$ 442,2, 444,2 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,75 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 1,6 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 2,68 – 2,62 (m, 2H), 2,30 – 2,25 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 205 | МС $m/z$ 487,1, 489,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,65 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Гц, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,97 – 4,95 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 3,03 – 2,97 (m, 1H), 2,51 – 2,46 (m, 2H), 2,37 – 2,14 (m, 4H), 1,89 – 1,73 (m, 1H), 1,04 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.  |

|     |  |
|-----|--|
| 206 | МС $m/z$ 391,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,75 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,62 – 4,37 (m, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,32 – 2,18 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,66 – 1,55 (m, 1H). NH не наблюдались   |
| 207 | МС $m/z$ 417,3 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,74 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 3,17 – 3,13 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 – 2,20 (m, 2H), 2,14 – 2,06 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,70 – 1,54 (m, 1H), 1,18 – 1,04 (m, 2H), 0,88 – 0,78 (m, 2H). NH не наблюдались  |
| 208 | МС $m/z$ 423,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,75 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,19 – 3,08 (m, 1H), 2,79 – 2,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,32 – 2,20 (m, 2H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,51 (m, 1H). NH не наблюдались                                   |
| 209 | МС $m/z$ 437,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,74 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,52 – 4,37 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 2H), 2,34 – 2,19 (m, 2H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,69 – 1,55 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались. |
| 210 | МС $m/z$ 441,2 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,73 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,14 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,71 – 4,50 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 2H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 1,97 – 1,77 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 211 | МС $m/z$ 453,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,79 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,48 – 2,36 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,81 – 1,65 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.                      |
| 212 | МС $m/z$ 421,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,76 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 3H), 4,63 – 4,35 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,74 – 3,45 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 3,03 – 2,81 (m, 2H), 2,77 – 2,46 (m, 2H), 2,32 – 2,13 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,96 – 1,66 (m, 2H), 1,27 (t, J = 6,9 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 213 | МС $m/z$ 437,3 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,77 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 4,61 – 4,35 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 – 3,70 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 1H), 2,91 – 2,74 (m, 2H), 2,73 – 2,45 (m, 2H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,90 – 1,67 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.                                   |
| 214 | МС $m/z$ 394,2 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,80 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 – 7,25 (m, 3H), 4,39 – 4,18 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,34 – 2,19 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 215 | МС $m/z$ 446,3 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,46 – 4,08 (m, 1H), 3,82 – 3,50 (m, 1H), 2,67 – 2,35 (m, 1H), 2,32 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,74 (m, 1H), 1,52 – 1,12 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.  |
| 216 | МС $m/z$ 405,13 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (Метанол- $d_4$ ) $\delta$ : 8,74 (s, 1H), 8,35-8,59 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 6,87 (s, 1H),   |

|     |   |
|-----|---|
|     | 4,35-4,61 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,49-3,66 (m, 1H), 3,03-3,18 (m, 2H), 2,67-2,81 (m, 4H), 2,02-2,24 (m, 2H), 1,71-1,95 (m, 2H). NH не наблюдались.  |
| 217 | МС $m/z$ 445,3 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,44 – 4,29 (m, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 1H), 2,89 – 2,69 (m, 1H), 2,51 – 2,24 (m, 5H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,94 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,62 (m, 1H), 1,61 – 1,49 (m, 1H). NH не наблюдались.                          |
| 218 | МС $m/z$ 432,3 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 9,02 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,27 (квинтет, J = 8,0 Гц, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 2H), 2,42 – 2,20 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 219 | МС $m/z$ 410,0 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,74 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,71 – 2,62 (m, 2H), 2,32 – 2,23 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 220 | МС $m/z$ 392,0 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,79 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,23 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H). NH не наблюдались.   |
| 221 | МС $m/z$ 410,0 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,78 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,15 – 1,99 (m, 1H), 1,96 – 1,66 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.  |
| 222 | МС $m/z$ 424,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,73 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,31 – 4,16 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 – 3,67 (m, 1H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 2H), 1,33 – 1,20 (m, 2H). NH и OH не наблюдались. |
| 223 | МС $m/z$ 424,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,26 – 4,06 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 – 3,58 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 2H), 1,53 – 1,35 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.   |
| 224 | МС $m/z$ 423,1 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,57-8,93 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 6,96-7,07 (m, 2H), 6,82-6,96 (m, 2H), 5,02-5,26 (m, 1H), 4,72-4,85 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,45-3,63 (m, 1H), 2,72-2,85 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,40-2,56 (m, 2H), 1,86-2,06 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 225 | МС $m/z$ 435,15 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,76 (s, 1H), 7,49-7,66 (m, 2H), 6,97-7,10 (m, 2H), 6,84-6,96 (m, 2H), 4,45-4,73 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,57-3,74 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,00-3,11 (m, 2H), 2,81-2,98 (m, 2H), 2,01-2,29 (m, 2H), 1,75-2,00 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.   |
| 226 | МС $m/z$ 392,15 [M+1] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,72 (s, 1H), 7,48-7,59 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,20-4,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,19-2,38 (m, 2H), 1,46 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 227 | МС $m/z$ 374,05 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,72-8,93 (m, 1H), 7,55-7,73 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 1H), 6,97-7,13 (m, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,92 (s, 3H). NH не наблюдались.  |
| 228 | МС $m/z$ 376,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,68 (s, 1H), 8,44 (s, 1H, Формиат), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,19 (m,  |

|     |  |
|-----|--|
|     | 1H), 7,17 – 7,11 (m, 1H), 6,16 – 6,08 (m, 1H), 3,84 (s, 3H). NH не наблюдались.  |
| 229 | МС m/z 475,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,78 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 22,1, 8,5 Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,58 – 2,50 (m, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,77 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,15 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.                                   |
| 230 | МС m/z 460,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 2,0 Гц, J = 9,2 Гц, 1H), 5,52 – 5,47 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 231 | МС m/z 430,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Гц, 3H), 7,34 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,24 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 2,4 Гц, J = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,57 – 5,49 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,8 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 232 | МС m/z 431,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,83 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,44 (dd, J = 1,2 Гц, J = 4,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 2,4 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,56 – 5,54 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,76 (d, J = 6,8 Гц, 3H). NH не наблюдались.         |
| 233 | МС m/z 432,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,70 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,95 – 6,92 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 2,0 Гц, J = 8,0 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 234 | МС m/z 406,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,69 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4 Гц, J = 8,8 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,92 (s, 3H). NH не наблюдались.  |
| 235 | МС m/z 393,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,68 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 3H), 5,13 – 5,00 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 2,86 – 2,67 (m, 1H), 2,44 – 2,24 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 236 | МС m/z 408,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,39 – 2,26 (m, 2H), 1,45 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 237 | МС m/z 422,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,78 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 4,17 – 4,04 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 – 3,69 (m, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,53 – 1,34 (m, 4H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 238 | МС m/z 407,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 5,11 – 5,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 1H), 2,42 – 2,26 (m, 1H). 2H не наблюдались (2NH).   |
| 239 | МС m/z 491,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,83 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,56 – 4,42 (m, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 2H), 3,16 – 3,07 (m, 1H), 2,73 – 2,66 (m, 1H), 2,64 – 2,54 (m, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 2H). NH и OH не наблюдались. |

|     |  |
|-----|--|
| 240 | МС m/z 462,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,55 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 2,31 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 2,06 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,88 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 1,78 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 1,34 (dd, J = 23,3, 11,8 Гц, 3H), 1,18 – 1,09 (m, 1H).   |
| 241 | МС m/z 448,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 8,32 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 14,3, 7,8 Гц, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,22 (dd, J = 11,3, 8,9 Гц, 2H), 1,34 (s, 3H).   |
| 242 | МС m/z 462,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,91 (s, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,33 (d, J = 5,4 Гц, 4H).   |
| 243 | МС m/z 446,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,73 – 3,56 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,94 – 1,69 (m, 2H), 1,51 – 1,39 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.   |
| 244 | МС m/z 446,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,83 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,28 (t, J = 72,0 Гц, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 13,9, 7,5 Гц, 1H), 2,50 – 2,46 (m, 2H), 2,21 (dd, J = 11,3, 8,8 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 25,2 Гц, 3H).   |
| 245 | МС m/z 460,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 3H), 7,28 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 4,28 – 4,05 (m, 1H), 3,54 (td, J = 6,5, 2,3 Гц, 1H), 2,31 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,88 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 1,77 (dd, J = 9,4, 3,7 Гц, 1H), 1,44 – 1,22 (m, 3H), 1,13 (d, J = 14,3 Гц, 1H). |
| 246 | МС m/z 460,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 7,28 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 6,0 (bs, 1H) 4,98 – 4,78 (m, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,76 – 1,68 (m, 2H), 1,37 – 1,27 (m, 4H).   |
| 247 | МС m/z 446,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 2,0 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,94 – 6,92 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 2,4 Гц, J = 7,2 Гц, 1H), 5,48 – 5,43 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,8 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 248 | МС m/z 446,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 2,0 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 – 6,91 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 2,0 Гц, J = 7,2 Гц, 1H), 5,48 – 5,43 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 249 | МС m/z 424,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,06 – 8,72 (m, 1H), 7,77 – 7,45 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 11,1, 4,8 Гц, 1H), 3,98 (dd, J = 11,6, 4,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 – 3,71 (m, 3H), 3,56 (t, J = 11,3 Гц, 1H), 3,28 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 2,26 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 1,77 (qd, J = 12,4, 4,4 Гц, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH).                  |
| 250 | МС m/z 421,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,74 (s, 1H), 8,48 (s, 1H, муравьиная кислота). 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (br s, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 4,54 – 4,35 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (q, J = 11,0, 2H), 3,51 – 3,38 (m, 1H), 3,14 – 2,98 (m, 1H), 2,76 – 2,54 (m, 5H), 2,28 – 1,97 (m, 2H), 1,92 – 1,62 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH).  |
| 251 | МС m/z 430,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,42 – 7,24 (m, 3H), 7,16 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,01 – 6,90   |

|     |   |
|-----|---|
|     | (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,47 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,70 (d, J = 6,9 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 252 | МС m/z 463,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,58 – 5,10 (m, 1H), 4,89 – 4,69 (m, 1H), 3,81 – 3,56 (m, 1H), 3,55 – 3,36 (m, 1H), 3,02 – 2,81 (m, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 4H), 2,63 – 2,40 (m, 1H), 2,25 – 1,85 (m, 1H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 253 | МС m/z 475,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,60 – 4,42 (m, 1H), 3,99 – 3,69 (m, 2H), 3,25 – 3,08 (m, 1H), 2,96 – 2,61 (m, 3H), 2,58 – 2,39 (m, 2H), 2,23 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.   |
| 254 | МС m/z 432,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,95 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,27 – 4,12 (m, 1H), 4,01 – 3,81 (m, 1H), 3,71 – 3,42 (m, 2H), 2,38 – 2,18 (m, 1H), 2,06 – 1,68 (m, 3H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 255 | МС m/z 448,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 3,44 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 2H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.  |
| 256 | МС m/z 447,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,73 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,10 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 3,55 – 3,47 (m, 2H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,43 – 2,28 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 257 | МС m/z 432,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,55 – 4,46 (m, 1H), 3,60 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.   |
| 258 | МС m/z 489,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,4, 1H), 4,42 – 4,40 (m, 1H), 4,30 – 4,29 (m, 1H), 3,53 (q, J = 5,6, 2H), 3,17 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,82 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,47-2,44 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 3H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 1H), 1,48-1,43 (m, 1H). NH и OH не наблюдались. |
| 259 | МС m/z 482,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,98 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,65 – 6,63 (m, 1H), 5,45 – 5,43 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,8 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 260 | МС m/z 445,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,70 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (t, J = 72,8 Гц, 1H), 5,10 – 5,05 (m, 1H), 3,52 – 3,47 (m, 2H), 2,75 – 2,73 (m, 1H), 2,41 – 2,31 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 261 | МС m/z 473,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 19,2, 8,2 Гц, 2H), 7,50 (s, 1H), 4,63 – 4,36 (m, 1H), 3,92 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 3,64 – 3,47 (m, 1H), 3,29 – 3,08 (m, 2H), 3,02 – 2,79 (m, 2H), 2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,31 – 1,70 (m, 4H), 1,28 (t, J = 6,8 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 262 | МС m/z 460,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,77 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 1H), 3,94 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 3,85 – 3,63 (m, 1H), 2,47 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 2,17 (d, J = 11,8   |

|     |   |
|-----|---|
|     | Гц, 1H), 2,00 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,90 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 1,55 – 1,19 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.   |
| 263 | МС m/z 446,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,80 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (q, J = 8,1 Гц, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,33 – 4,17 (m, 1H), 3,93 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,30 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 1,45 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 264 | МС m/z 446,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,77 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (q, J = 8,3 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 4,66 – 4,54 (m, 1H), 3,94 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,59 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,64 (dt, J = 10,0, 3,7 Гц, 2H), 2,34 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 1,98 (dd, J = 20,8, 9,3 Гц, 2H). NH и OH не наблюдались.   |
| 265 | МС m/z 445,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,72 (s, 1H), 7,97 – 7,72 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 5,09 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 3,91 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,58 – 3,42 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,37 (dd, J = 20,9, 10,7 Гц, 1H). NH не наблюдались.   |
| 266 | МС m/z 482,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 20,5, 8,1 Гц, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 7,9, 2,1 Гц, 1H), 5,43 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 3,88 (tdd, J = 15,1, 10,9, 4,3 Гц, 2H), 1,73 (d, J = 7,0 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 267 | МС m/z 428,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,82 (s, 1H), 7,89 (d, J = 15,4 Гц, 3H), 7,63 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,96 (q, J = 10,8 Гц, 2H). NH не наблюдались.  |
| 268 | МС m/z 408,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,64 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,67-6,85 (m, 2H), 4,03-4,35 (m, 1H), 3,86-3,99 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59-3,72 (m, 1H), 3,31-3,58 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 2,08-2,31 (m, 1H), 1,51-1,77 (m, 1H). NH и OH не наблюдались.  |
| 269 | МС m/z 391,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,56 (s, 1H), 7,29-7,55 (m, 2H), 6,86-6,96 (m, 1H), 6,69-6,85 (m, 2H), 4,86-5,05 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,31-3,48 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,02-2,25 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 270 | МС m/z 406,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,63 (s, 1H), 7,39-7,51 (3, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,86-6,96 (m, 1H), 6,67-6,84 (m, 2H), 3,95-4,17 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,49-3,62 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 1H), 1,97-2,11 (m, 1H), 1,57-1,82 (m, 2H), 1,23-1,47 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.  |
| 271 | МС m/z 459,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,81 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,83 – 2,61 (m, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 2H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 1H), 1,77 – 1,58 (m, 1H), 1,45 – 1,26 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались. |
| 272 | МС m/z 459,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,69 – 3,38 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,48 – 2,35 (m, 1H), 2,26 – 1,87 (m, 3H). NH не наблюдались. 1H альфа к карбонильной группе и азотному линкеру перекрывается пиком воды.   |
| 273 | МС m/z 448,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 – 7,40 (m, 1H), 4,42 – 4,25 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,84 – 3,70 (m, 1H), 3,63 – 3,49 (m, 1H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 2,41 – 2,14 (m, 1H), 1,90 – 1,65 (m, 1H). NH и OH не наблюдались.                                    |
| 274 | МС m/z 448,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,44 – 4,15 (m, 2H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,97 – 3,91 (m, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 1H),   |

|     |  |
|-----|--|
|     | 3,41 – 3,34 (m, 1H), 2,16 – 2,11 (m, 1H), 1,85 – 1,70 (m, 1H). NH и OH не наблюдались.   |
| 275 | МС m/z 446,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,23 (p, J = 7,3 Гц, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 1H), 2,05 – 1,87 (m, 6H), 1,85 – 1,69 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.   |
| 276 | МС m/z 445,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,77 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,51 – 3,40 (m, 3H), 2,48 – 2,36 (m, 1H), 2,25 – 1,88 (m, 3H). 2 NH не наблюдались.  |
| 277 | МС m/z 439,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,82 (br s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,09 (d, J = 45,7 Гц, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,45 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,24 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 2,68 (dd, J = 35,1, 14,4 Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 – 2,42 (m, 2H), 2,06 – 1,82 (m, 1H). 1H не наблюдались (NH). |
| 278 | МС m/z 451,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,76 (s, 1H, муравьиная кислота), 8,45 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 4,59 – 4,41 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 – 3,74 (m, 4H), 3,63 – 3,44 (m, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 3,07 – 2,92 (m, 2H), 2,92 – 2,66 (m, 2H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,96 – 1,69 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 279 | МС m/z 473,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,71 (s, 1H), 8,44-8,63 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60-7,72 (m, 1H), 4,31-4,59 (m, 1H), 3,79-4,02 (m, 1H), 3,51-3,73 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 2,88-3,06 (m, 1H), 2,56 (s, 5H), 2,10-2,28 (m, 1H), 1,96 (s, 4H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,56-1,77 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 280 | МС m/z 474,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,60 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 3,94-4,10 (m, 1H), 3,69-3,94 (m, 1H), 3,45-3,61 (m, 2H), 2,07-2,22 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,61-1,77 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.  |
| 281 | МС m/z 457,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,75 (s, 1H), 8,45-8,62 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 4,34-4,63 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,89-3,06 (m, 1H), 2,33-2,74 (МС, 5H), 2,08-2,23 (m, 1H), 1,91-2,07 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,63-1,76 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 282 | МС m/z 460,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 8,00 – 7,96 (m, 1H), 7,93 – 7,82 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 4,87 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,14 (dd, J = 23,7, 10,8 Гц, 3H), 3,54 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 2,16 – 1,93 (m, 2H), 1,81 – 1,62 (m, 2H), 1,44 – 1,24 (m, 4H).  |
| 283 | МС m/z 474,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,07 – 9,01 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (t, J = 9,6 Гц, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,18 – 4,03 (m, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,67 – 1,47 (m, 3H), 1,37 (t, J = 11,4 Гц, 2H), 1,23 (s, 3H).  |
| 284 | МС m/z 409,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,81 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,94 (dd, J = 17,9, 8,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,31 – 3,20 (m, 2H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H).   |
| 285 | МС m/z 414,0 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,81 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,8 Гц, 2H), 8,07 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H).   |

|     |  |
|-----|--|
| 286 | МС m/z 406,3 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,86 – 8,70 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 4,21 – 4,06 (m, 1H), 3,86 – 3,69 (m, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 2H), 1,55 – 1,35 (m, 4H).<br>Пики NH и OH не наблюдались                                      |
| 287 | МС m/z 412,9, 414,9 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,83 (s, 1H), 8,48 (brs, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,73 (m, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 5,02 – 4,88 (m, 1H), 3,34 – 3,31 (m, 2H), 2,60 – 2,55 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H).  |
| 288 | МС m/z 391,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,77 – 8,63 (m, 1H), 7,52 – 7,39 (m, 3H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 5,15 – 4,97 (m, 1H), 3,74 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,58 – 3,42 (m, 2H), 2,84 – 2,67 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 – 2,26 (m, 1H). 2 Пик NH не наблюдался.  |
| 289 | МС m/z 475,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,79 (s, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 1H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 2,92 (dd, J = 12,0, 5,2 Гц, 1H), 2,66 – 2,61 (m, 1H), 2,52 – 2,47 (m, 1H), 2,36 (d, J = 12,0 Гц, 5H), 2,22 – 2,16 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.   |
| 290 | МС m/z 462,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,80 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 23,4, 8,2 Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,50 – 1,41 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.   |
| 291 | МС m/z 410,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,73 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 2,0 Гц, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,62 – 4,53 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,59 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.   |
| 292 | МС m/z 426,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,32–4,28 (m, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 (td, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 3,55 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 2,28–2,22 (m, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 1H). Пики NH и OH не наблюдались |
| 293 | МС m/z 446,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,16 – 3,96 (m, 1H), 3,63 – 3,48 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,78 – 1,61 (m, 2H), 1,41 – 1,27 (m, 4H).   |
| 294 | МС m/z 431,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,72 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,16 – 5,02 (m, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 2,83 – 2,66 (m, 1H), 2,43 – 2,22 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 295 | МС m/z 459,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,47 (t, J = 73,7 Гц, 1H), 4,37 – 4,24 (m, 1H), 3,06 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 2,69 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 2H), 1,84 – 1,71 (m, 1H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H).  |
| 296 | МС m/z 428,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,78 (s, 1H), 12,65 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 (t, J = 74 Гц, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 4H).   |
| 297 | МС m/z 428,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,89 – 8,82 (m, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,54 –   |

|     |  |
|-----|--|
|     | 5,39 (m, 1H), 3,88 – 3,60 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,74 – 1,66 (m, 3H). Пики NH и OH не наблюдались  |
| 298 | МС m/z 398,0, 400,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,76 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 2,28 (dd, J = 11,4, 9,1 Гц, 2H), 1,44 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 299 | МС m/z 414,1, 416,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,83 (s, 1H), 8,25 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,76 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 7,68 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,22 (dt, J = 15,2, 7,7 Гц, 1H), 2,48 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 2,21 (t, J = 10,1 Гц, 2H), 1,34 (s, 3H).  |
| 300 | МС m/z 428,2, 430,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 2H), 7,68 (dd, J = 8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,94 – 4,83 (m, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 2H), 1,41 – 1,22 (m, 4H).  |
| 301 | МС m/z 489,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 19,9, 8,1 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,18 – 4,04 (m, 2H), 3,53 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,83 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2,47 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 2,16 – 2,01 (m, 3H), 1,75 (s, 1H), 1,60 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 1,46 (s, 1H).  |
| 302 | МС m/z 422,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,80 (br s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 – 3,69 (m, 3H), 2,47 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,17 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 2,01 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 1,90 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 1,54 – 1,34 (m, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH). |
| 303 | МС m/z 444,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,34 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,48 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 3H), 6,90 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,09 Гц, 1H), 5,43 (квинтет, J = 7,32 Гц, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 1H), 3,88 – 3,77 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,9 Гц, 3H).  |
| 304 | МС m/z 437,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,69 (s, 1H), 7,71 – 7,24 (m, 2H), 6,82 – 6,74 (m, 2H), 4,57 (q, J = 8,5 Гц, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 2,77 – 2,64 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 – 1,99 (m, 3H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,67 – 1,51 (m, 1H). NH не наблюдались.   |
| 305 | МС m/z 424,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,67 (s, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 2H), 6,82 – 6,74 (m, 2H), 4,57 (q, J = 8,5 Гц, 2H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,33 – 2,18 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 306 | МС m/z 453,9, 455,9 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 6,89 (t, J = 73,2 Гц, 1H), 4,23 – 4,10 (m, 1H), 3,71 – 3,58 (m, 1H), 2,29 – 2,06 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,50 – 1,37 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.  |
| 307 | МС m/z 472,1, 474,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,77 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0, 2H), 7,64 (d, J = 8,0, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,15 – 4,17 (m, 1H), 3,62 – 3,64 (m, 1H), 2,10 – 2,23 (m, 2H), 1,80 – 1,81 (m, 2H), 1,43 – 1,48 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.  |
| 308 | МС m/z 431,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,83 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 2,4 Гц, J = 8,8   |

|     |  |
|-----|--|
|     | Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,58 – 5,53 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,76 (d, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 309 | МС m/z 431,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 8,72(s, 1H), 8,44 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 2,4 Гц, J = 8,8 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,56 – 5,54 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,76(d, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.                                      |
| 310 | МС m/z 438,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, J = 2,0 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,58 – 4,33 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,88 – 1,79 (m, 2H), 1,77 – 1,60 (m, 3H), 1,53 – 1,42 (m, 2H), 1,31 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 311 | МС m/z 438,1 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, J = 2,4 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,51 – 4,31 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 3H), 1,54 – 1,41 (m, 2H), 1,31 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 312 | МС m/z 471,1, 473,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,76 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,12 – 3,17 (m, 1H), 2,73 – 2,75 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,28 – 2,30 (m, 2H), 2,09 – 2,11 (m, 1H), 1,86 – 1,88 (m, 1H), 1,74 – 1,77 (m, 1H), 1,60 – 1,63 (m, 1H). NH не наблюдались.                                  |
| 313 | МС m/z 462,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 8,04 – 7,95 (m, 2H), 7,94 – 7,85 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,26 – 5,16 (m, 1H), 4,35 – 4,21 (m, 1H), 4,21 – 4,03 (m, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 2H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,43 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 3,13 (t, J = 10,5 Гц, 1H), 2,13 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 1H).                                    |
| 314 | МС m/z 408,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,83 (br s, 1H), 8,03 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,69 – 4,47 (m, 2H), 3,94 (q, J = 11,4 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 2,47 – 2,35 (m, 2H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,90 (q, J = 9,6 Гц, 2H).                               |
| 315 | МС m/z 444,3, [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,55-8,69 (m, 1H), 7,335-7,40 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,15 (квинтет, J=8,0 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,48-2,66 (m, 2H), 2,05-2,33 (m, 2H), 1,34 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 316 | МС m/z 458,3, [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ: 8,64 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 3,96-4,13 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50-3,59 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,26-1,50 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.  |
| 317 | МС m/z 405,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,81 – 8,70 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 4,54 – 4,36 (m, 1H), 3,83 – 3,67 (m, 2H), 3,61 – 3,45 (m, 1H), 3,04 – 2,88 (m, 1H), 2,65 – 2,51 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 1,76 – 1,64 (m, 1H). Пик NH не наблюдался. |
| 318 | МС m/z 392,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,73 (s, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 3,77 (q, J = 11,1 Гц, 2H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,31 – 2,23 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). Пики NH и OH не наблюдались   |
| 319 | МС m/z 366,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,71 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,87 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,27 (квинтет, J = 8,0 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,33  |

|     |  |
|-----|--|
|     | – 2,20 (m, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,83 – 0,74 (m, 2H), 0,71 – 0,62 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.   |
| 320 | МС m/z 365,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,67 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,14 – 4,96 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,57 – 3,43 (m, 2H), 2,80 – 2,65 (m, 1H), 2,44 – 2,26 (m, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 1H), 0,89 – 0,76 (m, 2H), 0,72 – 0,58 (m, 2H). NH не наблюдались.  |
| 321 | МС m/z 380,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,74 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,65 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,12 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 1,91 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 1,82 (d, J = 16,8 Гц, 2H), 1,44 (h, J = 12,4 Гц, 4H), 0,78 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 0,66 (d, J = 5,0 Гц, 2H). NH и OH не наблюдались. |
| 322 | МС m/z 464,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,80 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,05 (dd, J = 11,1, 5,0 Гц, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,84 – 3,72 (m, 1H), 3,56 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 3,27 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 2,38 – 2,18 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 1H). NH и OH не наблюдались.   |
| 323 | МС m/z 484,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,90 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,50 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 6,9 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 324 | МС m/z 462,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,77 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,62 (квинтет, J = 8,3 Гц, 1H), 3,45 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,09 – 1,94 (m, 2H).   |
| 325 | МС m/z 476,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,79 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,51 (квинтет, J = 8,2 Гц, 1H), 2,56 – 2,46 (m, 2H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 2H), 1,17 (s, 6H). NH и OH не наблюдались.   |
| 326 | МС m/z 422,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,73 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 4,57 (квинтет, J = 8,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,45 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,68 – 2,58 (m, 2H), 2,48 – 2,32 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 2H).  |
| 327 | МС m/z 436,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,74 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 4,46 (квинтет, J = 8,2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 2,60 – 2,43 (m, 2H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 2H), 1,17 (s, 6H).  |
| 328 | МС m/z 473,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,73 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,07 (t, J = 73,0 Гц, 1H), 4,90 – 4,82 (m, 1H), 3,62 – 3,50 (m, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,48 – 2,29 (m, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 2H). 1 NH отсутствует.   |
| 329 | МС m/z 473,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,74 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,91 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 2,14 – 2,01 (m, 2H). Протон N-CH-карбонил перекрывается пиком воды.  |
| 330 | МС m/z 435,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,82 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,89 –   |

|     |   |
|-----|---|
|     | 4,81 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,55 – 2,32 (m, 1H), 2,30 – 1,95 (m, 3H). NH не наблюдались.  |
| 331 | МС m/z 462,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,79 (br s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (t, J = 72,7 Гц, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 11,1, 4,8 Гц, 1H), 3,98 (dd, J = 11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,76 (td, J = 9,5, 5,0 Гц, 1H), 3,56 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 3,26 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 2,26 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 1,78 (qd, J = 12,4, 4,4 Гц, 1H). 2H не наблюдались (NH и OH).  |
| 332 | МС m/z 394,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,85 (s, 1H), 7,81 – 7,50 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,53 – 4,11 (m, 1H), 2,74 – 2,62 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,40 – 2,25 (m, 2H), 1,46 (s, 3H). 1 NH и 1 OH не наблюдались.   |
| 333 | МС m/z 403,2 [M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,70 (s, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 2H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,13 – 5,02 (m, 1H), 3,57 – 3,45 (m, 2H), 2,84 – 2,68 (m, 1H), 2,44 – 2,28 (m, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 1H), 0,89 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 0,74 (d, J = 5,2 Гц, 2H). Пик NH не наблюдался.  |
| 334 | МС m/z 420,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,78 (s, 1H), 7,63 – 7,61 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,45 – 4,23 (m, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 3,58 – 3,53 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 1,99 – 1,97 (m, 1H), 1,79 – 1,74 (m, 1H), 0,88 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 0,74 (d, J = 5,2 Гц, 2H). Пики NH и OH не наблюдались.  |
| 335 | МС m/z 462,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,85 (s, 1Hx2, цис и транс), 8,00 – 7,95 (m, 1Hx2, цис и транс), 7,94 – 7,89 (m, 1Hx2, цис и транс), 7,85 (s, 1Hx2, цис и транс), 7,62 (s, 1Hx2, цис и транс), 4,81 – 4,70 (m, 1H, цис/транс), 4,70 – 4,55 (m, 1H, цис/транс), 3,57 (s, 2H, цис/транс), 3,44 (s, 2H, цис/транс), 2,65 – 2,54 (m, 2H, цис/транс), 2,33 – 2,25 (m, 2H, цис/транс), 2,24 – 2,16 (m, 2H, цис/транс), 1,99 (t, J = 10,3 Гц, 2H, цис/транс), 1,29 (s, 3H, цис/транс), 1,24 (s, 3H, цис/транс). Смесь цис/транс в соотношении ~1:1. NH и OH не наблюдались.      |
| 336 | МС m/z 422,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,78 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,12 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,69 – 4,54 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H), 1,24 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 337 | МС m/z 422,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,68 (s, 1Hx2, цис и транс), 7,49 – 7,28 (m, 1Hx2, цис и транс), 7,05 – 6,96 (m, 1Hx2, цис и транс), 4,66 – 4,55 (m, 1H, цис/транс), 4,54 – 4,43 (m, 1H, цис/транс), 3,79 (s, 3Hx2, цис и транс), 3,70 (q, J = 10,4 Гц, 4H, цис и транс), 3,45 (s, 2H, цис/транс), 3,32 (s, 2H, цис/транс), 2,51 – 2,42 (m, 2H, цис/транс), 2,20 – 2,11 (m, 2H, цис/транс), 2,11 – 2,02 (m, 2H, цис/транс), 1,90 – 1,79 (m, 2H, цис/транс), 1,17 (s, 3H, цис/транс), 1,12 (s, 3H, цис/транс). Смесь цис/транс в соотношении ~1:1. NH и OH не наблюдались. |
| 338 | МС m/z 438,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,47 (квинтет, J = 7,8 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,57 – 2,42 (m, 2H), 2,24 – 1,99 (m, 3H), 1,17 (s, 6H). NH и OH не наблюдались.   |
| 339 | МС m/z 474,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,79 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,57 – 4,39 (m, 1H), 3,95 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 2,60 – 2,40 (m, 2H), 2,28 – 2,02 (m, 3H), 1,17 (s, 6H). NH и OH не наблюдались.  |

|     |  |
|-----|--|
| 340 | МС m/z 462,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,79 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,80 – 4,66 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 2H), 2,22 – 2,13 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 341 | МС m/z 422,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,80 (s, 1H), 7,70 – 7,35 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 4,71 (квинтет, J = 8,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 2,20 – 2,12 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 342 | МС m/z 424,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,80 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,72 (квинтет, J = 8,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,31 – 2,21 (m, 2H), 2,21 – 2,12 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 343 | МС m/z 460,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,80 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 – 7,78 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,74 (квинтет, J = 7,9 Гц, 1H), 3,95 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.  |
| 344 | МС m/z 375,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,61 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,03-7,16 (3, 2H), 6,46-6,93 (m, 1H), 4,15 (квинтет, J=7,9 Гц, 1H), 2,46-2,72 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,00-2,23 (m, 2H), 1,34 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 345 | МС m/z 402,3, [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,51-8,76 (m, 1H), 7,29-7,50 (m, 2H), 6,94-7,08 (m, 2H), 6,44-6,91 (m, 1H), 4,15 (квинтет, J=7,9 Гц, 1H), 2,45-2,67 (m, 2H), 2,08-2,27 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 0,90-1,11 (m, 2H), 0,61-0,78 (m, 2H). NH и OH не наблюдались.  |
| 346 | МС m/z 420,5 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 7,87 – 7,48 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,41 – 4,10 (m, 1H), 2,80 – 2,56 (m, 2H), 2,45 – 2,21 (m, 2H), 2,19 – 1,93 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,20 – 1,04 (m, 2H), 0,98 – 0,71 (m, 2H). 1 NH и 1 OH не наблюдались.   |
| 347 | МС m/z 394,6 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,86 (s, 1H), 7,96 – 7,46 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,68 – 4,49 (m, 1H), 3,63 – 3,58 (m, 2H), 2,82 – 2,59 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,42 – 2,26 (m, 1H), 2,13 – 1,86 (m, 2H). 1 NH и 1 OH не наблюдались.  |
| 348 | МС m/z 418,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,77 (br s, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,25 (квинтет, J = 8,0 Гц, 1H), 3,77 (q, J = 11,1 Гц, 2H), 2,70 – 2,63 (m, 2H), 2,32 – 2,24 (m, 2H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,11 – 1,04 (m, 2H), 0,83 – 0,76 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).                   |
| 349 | МС m/z 418,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,76 (br s, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 4,57 (квинтет, J = 8,1 Гц, 1H), 3,77 (q, J = 10,9 Гц, 2H), 3,59 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,69 – 2,58 (m, 2H), 2,44 – 2,26 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 3H), 1,07 (q, J = 6,2 Гц, 2H), 0,86 – 0,76 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH). |
| 350 | МС m/z 417,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,68 (br s, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, J = 7,88 Гц, 1H), 5,06 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 3,75 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 3,60 – 3,39 (m, 2H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,12 – 1,03 (m, 2H), 0,82 – 0,76 (m, 2H). 2H не наблюдались (2 NH).                    |
| 351 | МС m/z 434,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,77 (br s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,39 – 4,23 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 11,1, 4,9 Гц, 1H), 3,98 (dd, J = 11,6, 3,9 Гц, 1H), 3,85 – 3,67 (m, 3H), 3,55 (t, J = 11,3 Гц, 1H), 3,26 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 2,26 (br d, J = 12,5 Гц,                                       |

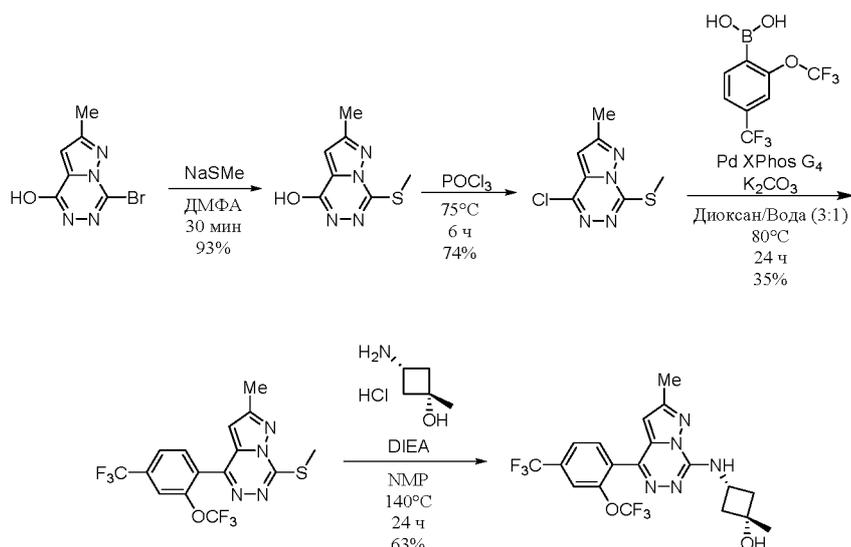
|     |   |
|-----|---|
|     | 1H), 2,11 – 1,93 (m, 1H), 1,78 (qd, J = 12,4, 4,5 Гц, 1H), 1,11 – 1,04 (m, 2H), 0,86 – 0,74 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).   |
| 352 | МС m/z 431,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,75 (br s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,57 – 4,34 (m, 1H), 3,76 (q, J = 11,1 Гц, 2H), 3,43 – 3,32 (m, 1H), 3,09 – 2,92 (m, 1H), 2,71 – 2,42 (m, 5H), 2,26 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,62 (m, 2H), 1,13 – 1,03 (m, 2H), 0,82 – 0,76 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH). |
| 353 | МС m/z 432,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,74 (br s, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 1H), 3,83 – 3,69 (m, 3H), 2,47 (br d, J = 11,3 Гц, 1H), 2,17 (br d, J = 12,1 Гц, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,55 – 1,20 (m, 4H), 1,11 – 1,03 (m, 2H), 0,83 – 0,76 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).     |
| 354 | МС m/z 454,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,93 (br s, 1H), 7,47 – 7,47 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,68 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,53 – 5,39 (m, 1H), 3,85 – 3,61 (m, 2H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,70 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,12 – 1,00 (m, 2H), 0,82 – 0,75 (m, 2H). 2H не наблюдались (NH и OH).                    |
| 355 | МС m/z 437,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,95 (s, 1H), 8,10 – 7,52 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,78 – 4,49 (m, 1H), 4,11 – 3,83 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H). 1 NH и 1 OH не наблюдались.             |
| 399 | МС m/z 404,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,75 (s, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,35 – 4,18 (m, 1H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 2,28 (t, J = 9,8 Гц, 2H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 0,93 – 0,83 (m, 2H), 0,73-0,71 (m, 2H). Пики NH и OH не наблюдались   |
| 400 | МС m/z 462,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,88 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,43 – 4,22 (m, 2H), 4,09 – 3,79 (m, 4H), 3,63 – 3,47 (m, 1H), 3,40 – 3,35 (m, 1H), 2,30 – 2,03 (m, 1H), 1,96 – 1,64 (m, 1H). 1 NH и 1 OH не наблюдались.   |
| 401 | МС m/z 460,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,94 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,2 Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 2,06 – 1,91 (m, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,71 – 1,68 (m, 2H), 1,51 – 1,49 (m, 2H). Пики NH и OH не наблюдались  |
| 402 | МС m/z 408,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,82 – 8,71 (m, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 4,43 – 4,24 (m, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,83 – 3,68 (m, 3H), 3,61 – 3,50 (m, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 1H). Пики NH и OH не наблюдались                         |

### Пример 3

#### Получение Соединения 3

#### (1s,3s)-1-Метил-3-((2-метил-4-(2-(трифторметокси)-4-

(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил)амино)циклобутан-1-ол



### **Стадия 1. 2-Метил-7-(метилтио)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ол**

Холодный раствор 7-бром-2-метил-пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ола (Промежуточное соединение 1f, 600,0 мг, 2,620 ммоль) в сухом ДМФА (2,6 мл) при 0°C обрабатывали тиометоксид натрия (386,6 мг, 5,239 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения ДМФА выпаривали, а получившийся маслянистый остаток осаждали с помощью воды. Затем смесь охлаждали при 0°C и осадок фильтровали в холодном состоянии. Собранный осадок промывали водой и сушили в течение ночи с получением 2-метил-7-(метилтио)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ола (476,0 мг, выход 93%) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  197,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Стадия 2. 4-Хлор-2-метил-7-(метилтио)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин**

Смесь 2-метил-7-(метилтио)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ола (476,0 мг, 2,426 ммоль) и оксихлорида фосфора (7,44 г, 4,51 мл, 48,51 ммоль) нагревали при 75°C в течение 6 часов, в результате чего раствор становился прозрачным. Затем выпаривали избыток POCl<sub>3</sub> и получившийся остаток осаждали с помощью воды. pH водного раствора довели до нейтрального (pH ~7), используя насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили в течение ночи с получением 4-хлор-2-метил-7-(метилтио)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазина (383 мг, выход 74%) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  215,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Стадия 3. 2-Метил-7-(метилтио)-4-(2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил)-пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин**

Смесь 4-хлор-2-метил-7-(метилтио)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазина (38,8 мг, 0,181 ммоль), [2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (64,4 мг, 0,235 ммоль), XPhos Pd G4 (16,4 мг, 0,0181 ммоль) и карбоната калия (74,9 мг, 0,542 ммоль)

растворяли в диоксане (2,1 мл) и воде (0,4 мл). Реакционный сосуд вакуумировали и продували азотом (3х), и перемешивали смесь при 80°C в атмосфере азота в течение 4 часов. По завершении, смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Получившийся неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии элюируя 0-80% EtOAc в гексане с получением 2-метил-7-(метилтио)-4-(2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил)-пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазина (25,5 мг, выход 35%) в виде твердого вещества коричневого цвета. МС  $m/z$  409,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4. (1s,3s)-1-Метил-3-((2-метил-4-(2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил)амино)циклобутан-1-ол**

К раствору 2-этил-7-(метилтио)-4-(2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазина (25,5 мг, 0,0625 ммоль) в NMP (0,50 мл) добавляли (1s,3s)-3-амино-1-метилциклобутан-1-ол гидрохлорид (25,8 мг, 0,187 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (48,4 мг, 65,4 мкл, 0,375 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере азота при 130°C в течение 24 часов, в результате чего достигалась частичная конверсия. Затем добавляли дополнительное количество (1s,3s)-3-амино-1-метилциклобутан-1-ол гидрохлорида (25,8 мг, 0,187 ммоль), после чего перемешивали реакционную смесь и нагревали при 140°C в течение 24 часов. По достижении полной конверсии продукта, раствор разбавляли небольшим количеством воды (0,50 мл). Раствор черного цвета очищали обратно-фазовой хроматографией (0,1% муравьиная кислота в MeCN:0.1% муравьиная кислота в H<sub>2</sub>O, 5 до 100%) с получением (1s,3s)-1-метил-3-((2-метил-4-(2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил)амино)циклобутан-1-ола (18,2 мг, выход 63%) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  462,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,95 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,36 – 2,26 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).

Указанные ниже соединения получали в соответствии с методикой для Примера 3 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакций.

| № соединения | Спектральные данные  |
|--------------|--|
| 356          | МС $m/z$ 489,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,94 (t, <i>J</i> = 73,0 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,04 (d, <i>J</i> = 47,9 Гц, 1H), 4,83 – 4,77 (m, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 1H), 2,80 – 2,59 (m, 3H), 2,57 – 2,47 (m, 4H), 2,45 – 2,31 (m, 1H), 2,20 – 1,97 (m, 1H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H). 2 H не наблюдались (NH и CH затемнены сигналом Метанола- <i>d</i> <sub>4</sub> ). |
| 357          | МС $m/z$ 499,0, 501,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,55 (s, 1H, формиат CH), 7,82 – 7,69 (m, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,57  |

|     |  |
|-----|--|
|     | – 4,44 (m, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 2,92 – 2,76 (m, 1H), 2,63 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 2,58 – 2,34 (m, 5H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,84 – 1,67 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,4 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 358 | МС $m/z$ 423,1, 425,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,51 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,61 (d, J = 9,13 Гц, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 6,88 (t, J = 73,54 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,54 – 4,46 (m, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,97 – 2,82 (m, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,60 – 2,56 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,67 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH).                                   |
| 359 | МС $m/z$ 441,5 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,48 (s, 1H, муравьиная кислота), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,63 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,88 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 54,41 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 3,08 – 2,92 (m, 1H), 2,82 – 2,64 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,91 – 1,74 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 360 | МС $m/z$ 429,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,45 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,47 (d, J = 8,63 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,63 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,79 (t, J = 75,67 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 1H), 3,58 – 3,43 (m, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 1H), 2,99 – 2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,97 – 1,70 (m, 2H), 1,16 – 1,03 (m, 2H), 0,86 – 0,74 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH). |
| 361 | МС $m/z$ 403,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,42 (s, 1H, муравьиная кислота), 7,48 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,80 (t, J = 74,29 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,62 – 4,50 (m, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 1H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,10 – 2,85 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,24 – 2,05 (m, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH).  |
| 362 | МС $m/z$ 407,1, 409,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,83 (s, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,08 (t, J = 55,7 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 3,09 – 2,88 (m, 1H), 2,73 – 2,57 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,47 – 2,27 (m, 5H), 2,09 – 1,94 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,80 – 1,63 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH).  |
| 363 | МС $m/z$ 413,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,48 (br s, 1H, муравьиная кислота), 7,57 – 7,52 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (t, J = 55,66 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,82 – 2,65 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,16 – 1,94 (m, 3H), 1,92 – 1,70 (m, 2H), 1,14 – 1,07 (m, 2H), 0,87 – 0,77 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH).  |
| 364 | МС $m/z$ 387,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,53 (br s, 1H, муравьиная кислота), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,25 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,63 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 55,7 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 3,18 – 3,01 (m, 1H), 2,83 – 2,66 (m, 1H), 2,56 – 2,39 (m, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 2H). 1H не наблюдались (NH).   |
| 365 | МС $m/z$ 489,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,95 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,56 – 4,45 (m, 1H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,80 – 2,66 (m, 1H), 2,62 – 2,48 (m, 5H), 2,48 – 2,30 (m, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,82 – 1,65 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 366 | МС $m/z$ 467,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,54 (s, 1H, формиат CH), 7,61 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,57 – 4,47 (m, 1H), 3,00 – 2,84 (m, 1H), 2,79 – 2,65 (m,  |

|     |   |
|-----|---|
|     | 2H), 2,65 – 2,40 (m, 7H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,3 Гц, 3H). 2 Сигналы СН перекрываются пиком Метанола- $d_4$ ; NH не наблюдались.  |
| 367 | МС $m/z$ 397,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,32 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 1H), 2,77 – 2,65 (m, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 5H), 2,48 – 2,31 (m, 8H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 368 | МС $m/z$ 429,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 1H), 3,29 – 3,25 (m, 2H), 3,03 – 2,85 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,06 – 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,3 Гц, 3H). Сигналы 2 СН перекрываются пиком Метанола- $d_4$ ; NH не наблюдались. |
| 369 | МС $m/z$ 499,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,16 (dd, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 5H), 2,95 (t, J = 11,8 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,24 – 2,16 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 370 | МС $m/z$ 427,4 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,19 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 2,86 – 2,70 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,48 – 2,32 (m, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,82 – 1,65 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 371 | МС $m/z$ 451,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,61 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,03 (dq, J = 2,9, 1,5 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,18 – 3,03 (m, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,60 – 2,47 (m, 5H), 2,47 – 2,28 (m, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 372 | МС $m/z$ 448,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,18 (s, 1H, формиат СН), 8,10 (s, 1H), 8,03 – 7,91 (m, 2H), 7,85 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,43 – 4,25 (m, 1H), 2,88 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,78 – 1,63 (m, 2H), 1,63 – 1,46 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,1 Гц, 3H).                      |
| 373 | МС $m/z$ 435,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,51 – 4,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,79 – 2,66 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 5H), 2,48 – 2,32 (m, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,78 – 1,67 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 374 | МС $m/z$ 401,3, 403,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,46 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,68 – 2,56 (m, 2H), 2,54 – 2,39 (m, 5H), 2,10 – 2,01 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,83 – 1,68 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 375 | МС $m/z$ 439,2, 441,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,95 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 2H), 2,59 – 2,36 (m, 5H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,84 – 1,71 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |

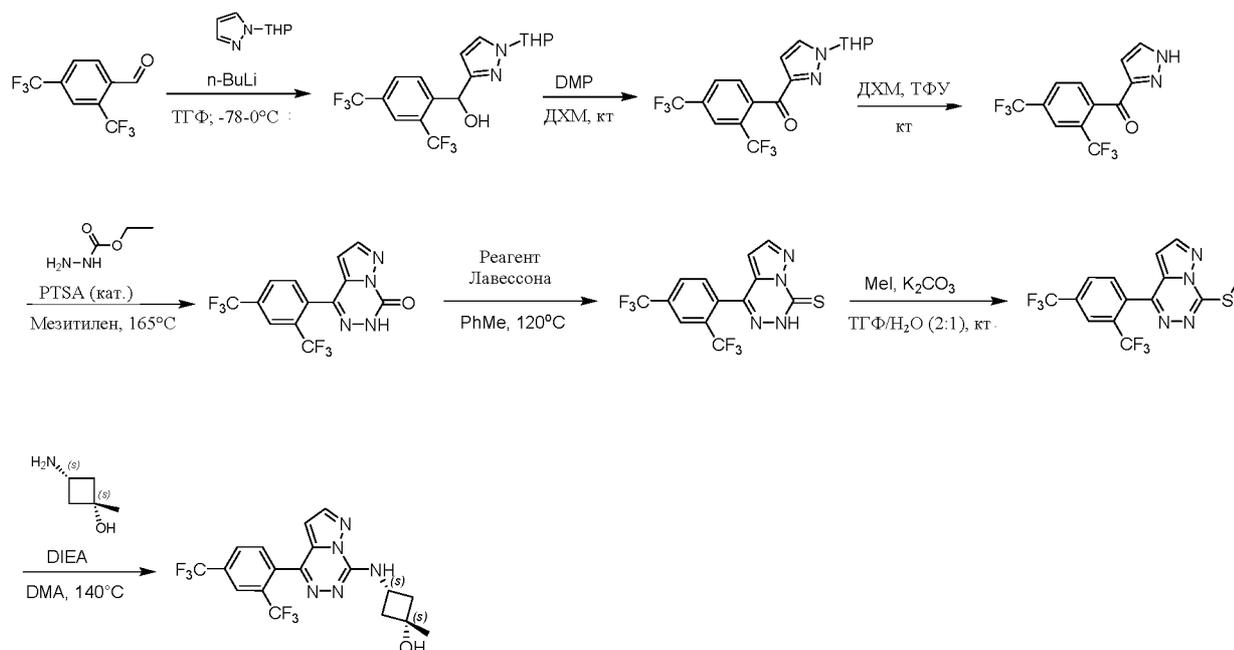
|     |   |
|-----|---|
| 376 | МС $m/z$ 405,2, 407,2, 409,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 2,99 – 2,81 (m, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 2H), 2,61 – 2,46 (m, 5H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.   |
| 377 | МС $m/z$ 371,3, 373,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,99 – 7,86 (m, 2H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 2,89 – 2,75 (m, 2H), 2,75 – 2,60 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 378 | МС $m/z$ 428,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 2H), 6,93 (t, J = 72,8 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,52 – 4,46 (m, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,62 – 2,31 (m, 7H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 1,15 (d, J = 7,3 Гц, 3H). NH не наблюдались.  |
| 379 | МС $m/z$ 407,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,30 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,78 – 2,67 (m, 1H), 2,54 (q, J = 7,9 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,79 – 1,66 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,77 (dt, J = 6,6, 1,9 Гц, 2H), 0,67 – 0,61 (m, 2H). NH не наблюдались. |
| 380 | МС $m/z$ 444,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,84 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,93 (t, J = 72,7 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,34 (p, J = 7,9 Гц, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35 – 2,26 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 381 | МС $m/z$ 458,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,85 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,93 (d, J = 72,6 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,10 (td, J = 10,2, 4,3 Гц, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 2H), 1,59 – 1,37 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.   |
| 382 | МС $m/z$ 476,2 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,95 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,12 (td, J = 10,2, 4,2 Гц, 1H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 2H), 1,58 – 1,37 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.  |
| 383 | МС $m/z$ 480,3 [M+H]; <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,82 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,91 (t, JCF = 73,6 Гц, 1H), 6,68 (dd, J = 8,0, 2,7 Гц, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,47 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,0 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 384 | МС $m/z$ 438,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,50 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,27 (td, J = 9,9, 4,6 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 11,1, 5,0 Гц, 1H), 3,97 (dd, J = 11,5, 4,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 – 3,71 (m, 3H), 3,56 (td, J = 12,0, 2,2 Гц, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,29 – 2,22 (m, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 1H). NH и OH не наблюдались.                                 |
| 385 | МС $m/z$ 436,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,10 – 4,03 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 – 3,73 (m, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 2H), 1,58 – 1,36 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.   |

|     |   |
|-----|---|
| 386 | МС $m/z$ 421,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,06 – 4,97 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 (q, J = 11,1 Гц, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 1H). NH не наблюдались.                                  |
| 387 | МС $m/z$ 422,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,32 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (q, J = 11,1 Гц, 2H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,35 – 2,23 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).   |
| 388 | МС $m/z$ 460,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,46 – 2,40 (m, 2H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).   |
| 389 | МС $m/z$ 474,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,73 – 3,64 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26 – 2,23 (m, 1H), 2,12 – 2,09 (m, 1H), 1,83 – 1,80 (m, 2H), 1,55 – 1,38 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.                         |
| 390 | МС $m/z$ 406,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,45 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (br d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,32 (квинтет, J = 7,9 Гц, 1H), 3,77 (q, J = 11,0 Гц, 2H), 2,69 – 2,62 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (t, J = 9,8 Гц, 2H), 1,43 (s, 3H). 2H не наблюдались (NH и OH).                              |
| 391 | МС $m/z$ 424,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,16 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 15,1, 7,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,46 – 2,39 (m, 2H), 2,33 – 2,26 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).  |
| 392 | МС $m/z$ 438,3 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (dd, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,76 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,09 – 3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 – 3,56 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,09 – 2,01 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,72 – 1,64 (m, 2H), 1,39 – 1,18 (m, 4H). |

#### Пример 4

#### Получение Соединения 4

(1s,3s)-3-((4-(2,4-Бис(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил)амино)-1-метилциклобутан-1-ол



### Стадия 1. (2,4-Бис(трифторметил)фенил)(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил) метанол

К раствору 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола (5,3 г, 35,0 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (170 мл) по каплям добавляли *n*-бутил литий (16,8 мл, 1,2 экв., 2,5 М в гексане) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, а затем добавляли 2,4-бис(трифторметил)бензальдегид (11,02 г, 1,3 экв.). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов до того, как гасить её водой (200 мл). Получившуюся смесь подвергали экстракции этил ацетатом (3 x 100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (2,4-бис(трифторметил)фенил)(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил) метанола (15,0 г, неочищенный) в виде масла темно-желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Стадия 2. (2,4-Бис(трифторметил)фенил)(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил) метанон

К раствору (2,4-бис(трифторметил)фенил)(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил) метанола (15,0 г, неочищенный) в дихлорметане (170 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  по частям добавляли периодинан Десса-Мартина (19,3 г, ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем промывали нас. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2 x 100 мл), нас. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2,4-бис(трифторметил)фенил)(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил) метанона (15

г, неочищенный) в виде масла темно-желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,23 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,68 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,66 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,17 (dd,  $J = 10,0, 2,0$  Гц, 1H), 3,95 (d,  $J = 11,6$  Гц, 1H), 3,71 – 3,57 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,07 – 1,93 (m, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 1H), 1,61 – 1,51 (m, 2H).

### Стадия 3. (2,4-Бис(трифторметил)фенил)(1H-пиразол-3-ил)метанон

(2,4-Бис(трифторметил)фенил)(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон (15 г, неочищенный) растворяли в растворе дихлорметана (300 мл) и трифторуксусной кислоты (30 мл). Получившуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. По завершении, доводили pH реакционной смеси до pH ~ 7 добавляя нас. раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc в гексанах с получением (2,4-бис(трифторметил)фенил)(1H-пиразол-3-ил)метанола (6,50 г, выход 60,2% за 3 стадии) в виде твердого вещества желтого цвета. МС  $m/z$  309,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,68 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,98 (s, 1H).

### Стадия 4. 4-(2,4-Бис(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7(6H)-он

Смесь (2,4-бис(трифторметил)фенил)(1H-пиразол-3-ил)метанола (3,0 г, 9,7 ммоль, 1,0 экв.) и этил гидразин карбоксилата (1,01 г, 1,0 экв.) в мезитилене (100 мл) нагревали при 165°C в течение 4 ч. По завершении, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем сразу очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% EtOAc в гексанах с получением 4-(2,4-бис(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7(6H)-она (1,50 г, выход 44,4%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС  $m/z$  349,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,68 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,99 (dd,  $J = 2,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 6,98 (dd,  $J = 2,4, 2,0$  Гц, 1H).

### Стадия 5. 4-(2,4-Бис(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7(6H)-тион

Смесь 4-(2,4-бис(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7(6H)-она (1,50 г, 4,31 ммоль, 1,0 экв.) и реагент Лавессона (3,49 г, 2,0 экв.) в толуоле (40 мл) нагревали при 120°C в течение 16 ч. По завершении, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (80 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2,4-бис(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-7(6*H*)-тиона (1,30 г, неочищенный) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 6. 4-(2,4-Бис(трифторметил)фенил)-7-(метилтио)пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин**

К смеси 4-(2,4-бис(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-7(6*H*)-тиона (1,30 г, 1,0 экв.) и  $K_2CO_3$  (1,49 г, 2,5 экв.) в ТГФ (12 мл) и воде (6 мл) по каплям добавляли иодметан (0,4 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции этил ацетатом (3 x 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах с получением 4-(2,4-бис(трифтор-метил)фенил)-7-(метилтио)пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазина (1,08 г, выход 66,2% за 2 стадии) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС  $m/z$  379,3  $[M+H]^+$ .

**Стадия 7. (1*s*,3*s*)-3-((4-(2,4-Бис(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-7-ил)амино)-1-метилциклобутан-1-ол**

Смесь 4-(2,4-бис(трифтор-метил)фенил)-7-(метилтио)пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазина (200 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.), (1*s*,3*s*)-3-амино-1-метилциклобутан-1-ол гидрохлорида (180,9 мг, 2,5 экв.) и DIEA (1,20 мл, 13,0 экв.) в DMAc (0,75 мл) нагревали при 140°C в течение 4 ч. По завершении, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл), а затем подвергали экстракции EtOAc (3 x 50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обратно-фазовой хроматографией с получением (1*s*,3*s*)-3-((4-(2,4-бис(трифторметил)фенил)пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазин-7-ил)амино)-1-метилциклобутан-1-ола (68,9 мг, выход 30,1 %) в виде твердого вещества белого цвета. МС  $m/z$  432,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,21 – 8,18 (m, 2H), 8,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,36 (квинтет, J = 8,0 Гц, 1H), 2,71 – 2,62 (m, 2H), 2,37 – 2,29 (m, 2H), 1,44 (s, 3H).

Указанные ниже соединения получали в соответствии с методикой для Примера 4 путем замены соответствующих исходных материалов, реагентов и условий реакций.

| № соединения | Спектральные данные   |
|--------------|---|
| 393          | МС $m/z$ 447,1 $[M+H]^+$ . $^1H$ ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,26 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,76 |

|     |  |
|-----|--|
|     | (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,15 – 5,06 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 2H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,52 – 2,38 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 394 | МС $m/z$ 446,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,21 - 8,17 (m, 2H), 8,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,58 - 1,42 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.   |
| 395 | МС $m/z$ 468,0 [[M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 6,95 - 6,93 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,50 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 1,72 (d, J = 7,2 Гц, 3H). NH и OH не наблюдались. |
| 396 | МС $m/z$ 431,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,25 – 8,18 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,13 – 5,02 (m, 1H), 3,57 – 3,42 (m, 2H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 2,51 – 2,34 (m, 1H). NH не наблюдались.  |
| 397 | МС $m/z$ 448,0 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 1H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 2,37 – 2,29 (m, 2H), 1,44 (s, 3H). NH и OH не наблюдались.   |
| 398 | МС $m/z$ 462,1 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,22 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,71 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,75 – 3,66 (m, 1H), 2,25 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,61 – 1,38 (m, 4H). NH и OH не наблюдались.                            |

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Исследование секреции IL-1β:

Моноцитарные клетки THP-1 (ATCC: TIB-202) поддерживали в питательной среде, состоящей из среды RPMI 1640 (ThermoFisher, кат. номер 11875-085), 10% FBS (ThermoFisher) и 0,05 mM β-меркаптоэтанола (ThermoFisher, кат. номер 21985-023), согласно инструкции поставщика. Концентрацию клеток доводили до  $7,5 \times 10^5$  клеток/мл и помещали в готовые питательные среды с конечной концентрацией 100 нг/мл форбол-12-миристата-13-ацетата (PMA, Sigma #P8139). Клетки высевали по 100 мкл/лунку в 96-луночный планшет для культивирования клеток (ThermoFisher, кат. номер 165305) и обеспечивали их дифференцировку в течение 24 часов в инкубаторе для клеточных культур при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Клетки промывали 1 раз 100 мкл PBS и заменяли свежим RPMI + 5% FBS. Соединения серийно разводили в ДМСО с 3-кратным разбавлением, всего до 7 концентраций. Разведенные соединения добавляли к клеткам в соотношении 1:200 и инкубировали в течение 20 часов. Инфламмасому NLRP3 активировали путем добавления 2,5 мкМ нигерицина (Sigma, кат. номер SML1779-1мл) в течение 3 часов. После инкубирования 15 мкл кондиционированной среды удаляли и анализировали на

уровни IL-1 $\beta$  с использованием набора для анализа IL-1 $\beta$  HTRF (Cisbio, кат. номер 62НІІ1ВРЕН) в соответствии с инструкциями производителя.

Соединения, полученные и приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, можно оценить с помощью различных методов анализа для характеристики их активности. Например, NLRP3-зависимую секрецию IL1 $\beta$  оценивали в клетках THP1. Значения IC50 ингибирования IL1 $\beta$  рассчитывали по графику зависимости процента ингибирования от концентрации ингибитора с помощью логистического соответствия. В ТАБЛИЦЕ I приведены примеры соединений в соответствии с общей Формулой I. Значения, которые составляют <1 нМ, обозначены как \*\*\*\*\*; значения 1–10 нМ обозначены как \*\*\*\*; значения 10–100 нМ обозначены как \*\*\*, значения 100–300 нМ обозначены как \*\*, значения  $\geq$ 300 нМ обозначены как \*. Данные, полученные в результате анализа THP1-NLRP3-зависимой секреции IL-1 $\beta$ , демонстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения заболеваний, опосредованных активацией NLRP3.

ТАБЛИЦА I.

| № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ | № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ | № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ |
|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|
| 1            | *****                           | 137          | ****                            | 273          | ****                            |
| 2            | *****                           | 138          | ****                            | 274          | ***                             |
| 3            | ****                            | 139          | ****                            | 275          | ***                             |
| 4            | ****                            | 140          | *****                           | 276          | ***                             |
| 5            | ****                            | 141          | ****                            | 277          | ****                            |
| 6            | ***                             | 142          | ****                            | 278          | *****                           |
| 7            | **                              | 143          | ***                             | 279          | *****                           |
| 8            | ****                            | 144          | ****                            | 280          | ****                            |
| 9            | ****                            | 145          | *****                           | 281          | ****                            |
| 10           | ****                            | 146          | ****                            | 282          | *****                           |
| 11           | ***                             | 147          | ****                            | 283          | ****                            |
| 12           | ****                            | 148          | **                              | 284          | ***                             |
| 13           | ****                            | 149          | ****                            | 285          | ***                             |
| 14           | ****                            | 150          | **                              | 286          | ****                            |
| 15           | ****                            | 151          | ****                            | 287          | ****                            |
| 16           | ***                             | 152          | ****                            | 288          | ****                            |
| 17           | ****                            | 153          | ****                            | 289          | ****                            |
| 18           | ****                            | 154          | ****                            | 290          | ***                             |
| 19           | ***                             | 155          | ***                             | 291          | ****                            |
| 20           | ****                            | 156          | ****                            | 292          | ***                             |
| 21           | **                              | 157          | ****                            | 293          | ***                             |

| № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ |
|--------------|---------------------------------|
| 22           | *****                           |
| 23           | ****                            |
| 24           | *****                           |
| 25           | ****                            |
| 26           | ***                             |
| 27           | ****                            |
| 28           | ****                            |
| 29           | ****                            |
| 30           | ****                            |
| 31           | ****                            |
| 32           | ****                            |
| 33           | ****                            |
| 34           | ****                            |
| 35           | ***                             |
| 36           | ****                            |
| 37           | *****                           |
| 38           | ***                             |
| 39           | ****                            |
| 40           | *****                           |
| 41           | ****                            |
| 42           | ****                            |
| 43           | ***                             |
| 44           | *****                           |
| 45           | ***                             |
| 46           | ***                             |
| 47           | ***                             |
| 48           | *****                           |
| 49           | ***                             |
| 50           | *****                           |
| 51           | ****                            |
| 52           | ****                            |
| 53           | ****                            |
| 54           | ***                             |
| 55           | ***                             |
| 56           | *****                           |
| 57           | ***                             |
| 58           | ***                             |
| 59           | *****                           |
| 60           | ****                            |
| 61           | *****                           |
| 62           | ***                             |
| 63           | ****                            |
| 64           | ***                             |
| 65           | ***                             |
| 66           | ***                             |
| 67           | ****                            |

| № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ |
|--------------|---------------------------------|
| 158          | ****                            |
| 159          | *****                           |
| 160          | ****                            |
| 161          | ****                            |
| 162          | ****                            |
| 163          | ***                             |
| 164          | ***                             |
| 165          | ****                            |
| 166          | *****                           |
| 167          | ***                             |
| 168          | ****                            |
| 169          | *****                           |
| 170          | *****                           |
| 171          | *****                           |
| 172          | *****                           |
| 173          | *****                           |
| 174          | ***                             |
| 175          | *****                           |
| 176          | ***                             |
| 177          | ***                             |
| 178          | ****                            |
| 179          | ***                             |
| 180          | ****                            |
| 181          | *                               |
| 182          | ****                            |
| 183          | ***                             |
| 184          | ****                            |
| 185          | ****                            |
| 186          | *****                           |
| 187          | ****                            |
| 188          | ***                             |
| 189          | ***                             |
| 190          | *****                           |
| 191          | *****                           |
| 192          | ***                             |
| 193          | ****                            |
| 194          | ****                            |
| 195          | *****                           |
| 196          | *****                           |
| 197          | *****                           |
| 198          | *****                           |
| 199          | ****                            |
| 200          | ****                            |
| 201          | ****                            |
| 202          | ****                            |
| 203          | *****                           |

| № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ |
|--------------|---------------------------------|
| 294          | ****                            |
| 295          | *****                           |
| 296          | ***                             |
| 297          | ****                            |
| 298          | ****                            |
| 299          | ****                            |
| 300          | ****                            |
| 301          | *****                           |
| 302          | ****                            |
| 303          | *****                           |
| 304          | ****                            |
| 305          | ***                             |
| 306          | ****                            |
| 307          | ****                            |
| 308          | **                              |
| 309          | ***                             |
| 310          | *                               |
| 311          | ****                            |
| 312          | *****                           |
| 313          | ****                            |
| 314          | ****                            |
| 315          | **                              |
| 316          | ***                             |
| 317          | ****                            |
| 318          | ****                            |
| 319          | ***                             |
| 320          | ***                             |
| 321          | ***                             |
| 322          | ***                             |
| 323          | ****                            |
| 324          | ***                             |
| 325          | ***                             |
| 326          | ***                             |
| 327          | ***                             |
| 328          | ***                             |
| 329          | ****                            |
| 330          | ***                             |
| 331          | ***                             |
| 332          | ***                             |
| 333          | ****                            |
| 334          | ***                             |
| 335          | ***                             |
| 336          | ***                             |
| 337          | ***                             |
| 338          | **                              |
| 339          | ***                             |

| № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ |
|--------------|---------------------------------|
| 68           | ***                             |
| 69           | ***                             |
| 70           | *****                           |
| 71           | ***                             |
| 72           | ***                             |
| 73           | ***                             |
| 74           | ***                             |
| 75           | *****                           |
| 76           | ***                             |
| 77           | *****                           |
| 78           | ***                             |
| 79           | ***                             |
| 80           | ***                             |
| 81           | ***                             |
| 82           | *****                           |
| 83           | *****                           |
| 84           | ***                             |
| 85           | *****                           |
| 86           | *****                           |
| 87           | *****                           |
| 88           | *****                           |
| 89           | *****                           |
| 90           | *****                           |
| 91           | ***                             |
| 92           | **                              |
| 93           | ***                             |
| 94           | ***                             |
| 95           | *****                           |
| 96           | *****                           |
| 97           | ***                             |
| 98           | *****                           |
| 99           | **                              |
| 100          | *****                           |
| 101          | *****                           |
| 102          | *****                           |
| 103          | ***                             |
| 104          | ***                             |
| 105          | **                              |
| 106          | ***                             |
| 107          | ***                             |
| 108          | *****                           |
| 109          | *****                           |
| 110          | *****                           |
| 111          | *****                           |
| 112          | *****                           |
| 113          | *****                           |

| № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ |
|--------------|---------------------------------|
| 204          | ****                            |
| 205          | ***                             |
| 206          | *****                           |
| 207          | *****                           |
| 208          | *****                           |
| 209          | *****                           |
| 210          | ****                            |
| 211          | *****                           |
| 212          | *****                           |
| 213          | ****                            |
| 214          | ****                            |
| 215          | ***                             |
| 216          | ****                            |
| 217          | *****                           |
| 218          | ****                            |
| 219          | ****                            |
| 220          | **                              |
| 221          | ***                             |
| 222          | ****                            |
| 223          | ****                            |
| 224          | ****                            |
| 225          | ****                            |
| 226          | ***                             |
| 227          | ***                             |
| 228          | ***                             |
| 229          | *****                           |
| 230          | *                               |
| 231          | *                               |
| 232          | **                              |
| 233          | ****                            |
| 234          | ***                             |
| 235          | ****                            |
| 236          | ****                            |
| 237          | ****                            |
| 238          | ****                            |
| 239          | *****                           |
| 240          | *****                           |
| 241          | *****                           |
| 242          | *****                           |
| 243          | *****                           |
| 244          | *****                           |
| 245          | ****                            |
| 246          | *****                           |
| 247          | *****                           |
| 248          | *                               |
| 249          | ****                            |

| № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ |
|--------------|---------------------------------|
| 340          | ****                            |
| 341          | ***                             |
| 342          | ***                             |
| 343          | *****                           |
| 344          | ***                             |
| 345          | ****                            |
| 346          | ****                            |
| 347          | ***                             |
| 348          | *****                           |
| 349          | ****                            |
| 350          | ****                            |
| 351          | ****                            |
| 352          | ****                            |
| 353          | ****                            |
| 354          | ****                            |
| 355          | ***                             |
| 356          | *****                           |
| 357          | *****                           |
| 358          | *****                           |
| 359          | ****                            |
| 360          | *****                           |
| 361          | ****                            |
| 362          | ***                             |
| 363          | ****                            |
| 364          | ***                             |
| 365          | ****                            |
| 366          | ****                            |
| 367          | ****                            |
| 368          | ***                             |
| 369          | ***                             |
| 370          | ***                             |
| 371          | ****                            |
| 372          | ***                             |
| 373          | *****                           |
| 374          | ****                            |
| 375          | ****                            |
| 376          | ****                            |
| 377          | ****                            |
| 378          | ****                            |
| 379          | ****                            |
| 380          | ****                            |
| 381          | ***                             |
| 382          | ***                             |
| 383          | ****                            |
| 384          | ****                            |
| 385          | ****                            |

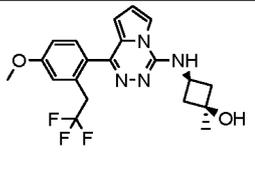
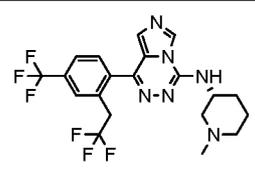
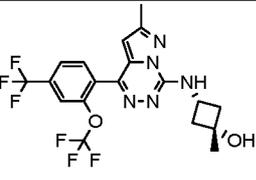
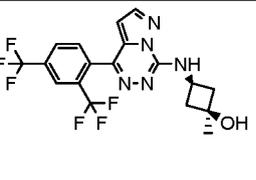
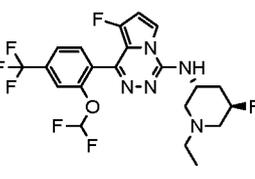
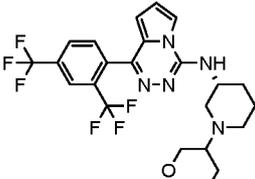
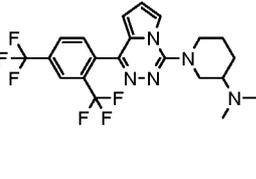
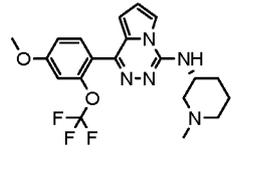
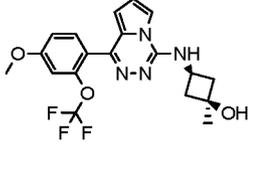
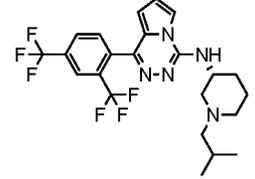
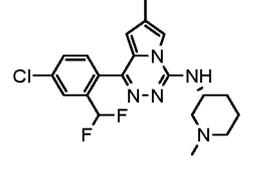
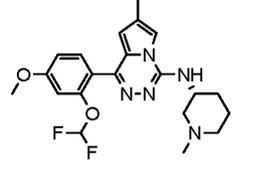
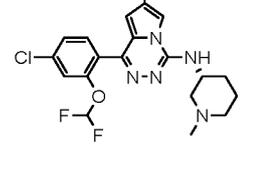
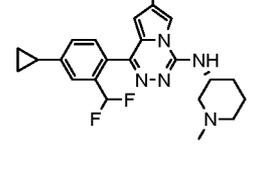
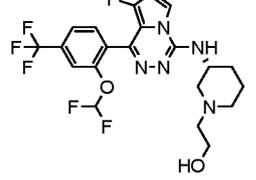
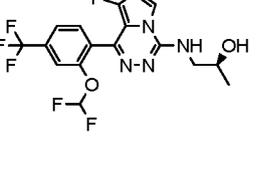
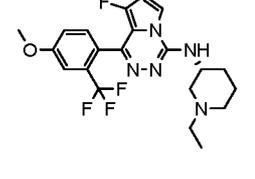
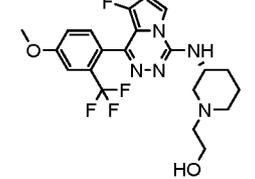
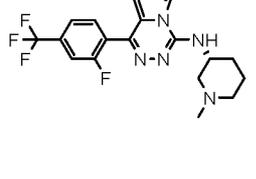
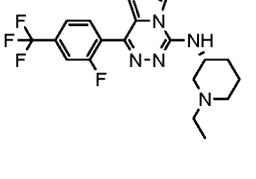
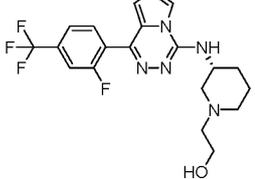
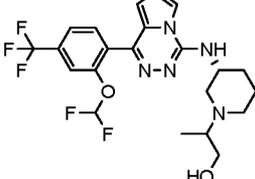
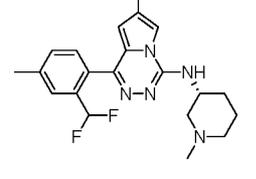
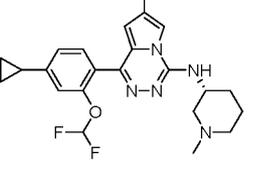
| № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ | № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ | № соединения | IC50 ингибирования IL-1 $\beta$ |
|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|
| 114          | ****                            | 250          | *****                           | 386          | ***                             |
| 115          | ****                            | 251          | *****                           | 387          | ****                            |
| 116          | ***                             | 252          | ****                            | 388          | ****                            |
| 117          | ***                             | 253          | ****                            | 389          | ****                            |
| 118          | *****                           | 254          | ***                             | 390          | ****                            |
| 119          | *****                           | 255          | ****                            | 391          | ***                             |
| 120          | *****                           | 256          | *****                           | 392          | ***                             |
| 121          | ***                             | 257          | ****                            | 393          | ***                             |
| 122          | ****                            | 258          | ****                            | 394          | ****                            |
| 123          | ****                            | 259          | *****                           | 395          | ****                            |
| 124          | ****                            | 260          | ****                            | 396          | ***                             |
| 125          | **                              | 261          | *****                           | 397          | ****                            |
| 126          | ****                            | 262          | *****                           | 398          | ****                            |
| 127          | ***                             | 263          | *****                           | 399          | ****                            |
| 128          | ****                            | 264          | *****                           | 400          | ***                             |
| 129          | ****                            | 265          | *****                           | 401          | ***                             |
| 130          | ****                            | 266          | *****                           | 402          | ***                             |
| 131          | *****                           | 267          | ****                            |              |                                 |
| 132          | ***                             | 268          | ****                            |              |                                 |
| 133          | **                              | 269          | ****                            |              |                                 |
| 134          | ****                            | 270          | ****                            |              |                                 |
| 135          | *****                           | 271          | *****                           |              |                                 |
| 136          | ****                            | 272          | ****                            |              |                                 |

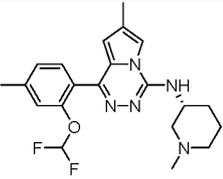
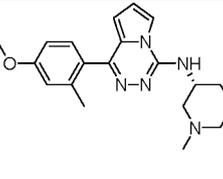
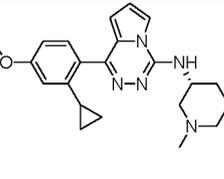
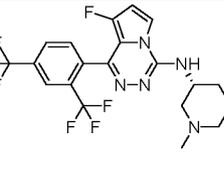
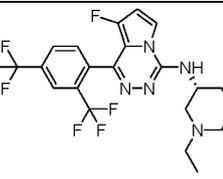
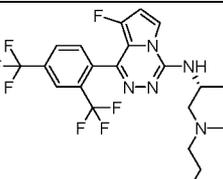
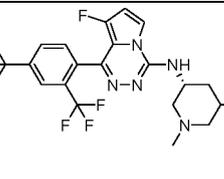
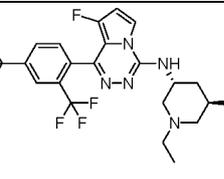
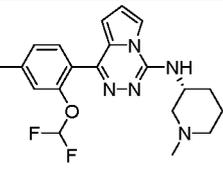
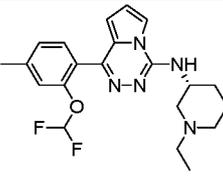
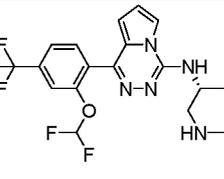
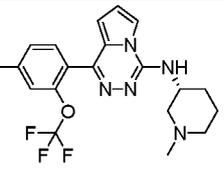
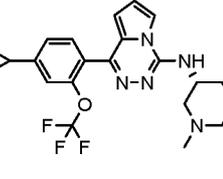
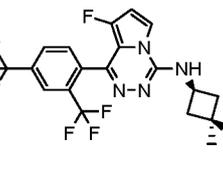
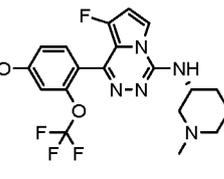
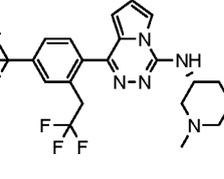
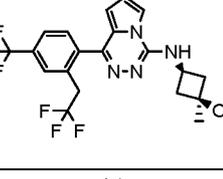
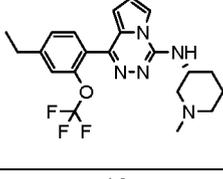
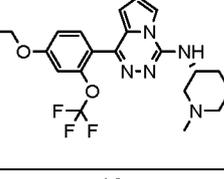
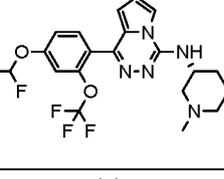
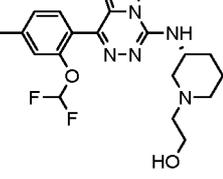
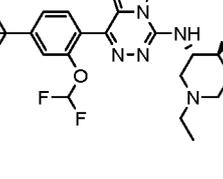
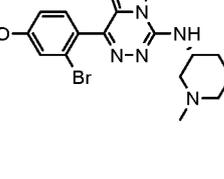
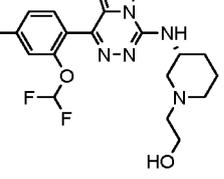
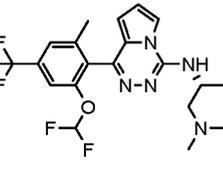
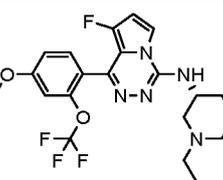
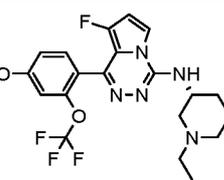
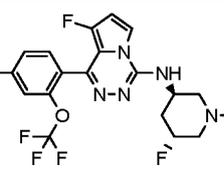
Независимо от того, был ли цитируемый в настоящем описании документ конкретно и индивидуально указан как включенный посредством ссылки, все документы, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящую заявку посредством ссылки для любых и всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная ссылка была полностью представлена в настоящем документе.

Несмотря на то, что некоторые варианты осуществления были подробно описаны выше, специалистам в данной области техники будет очевидно, что в указанных вариантах осуществления возможно много модификаций без выхода за рамки их принципов. Предполагается, что все такие модификации включены в объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из:

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 1   | 2   | 3  | 4   |
|    |    |    |    |
| 5   | 6   | 7  | 8   |
|   |   |   |   |
| 9   | 10  | 11   | 12  |
|  |  |  |  |
| 13  | 14  | 15   | 16  |
|  |  |  |  |
| 17  | 18  | 19   | 20  |
|  |  |  |  |
| 21  | 22  | 23   | 24  |

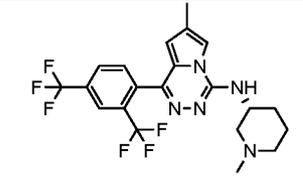
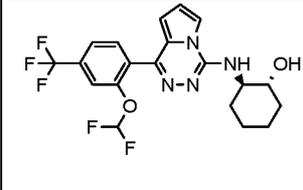
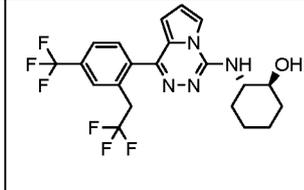
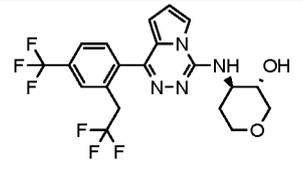
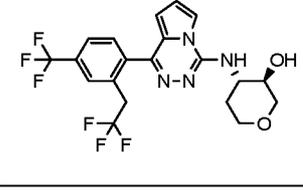
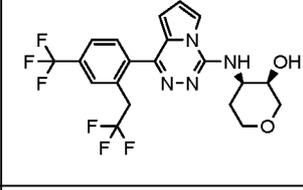
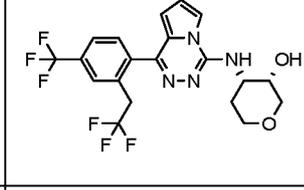
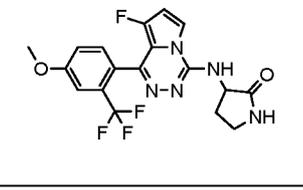
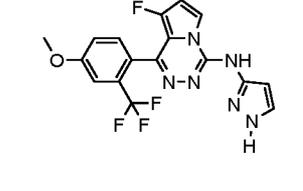
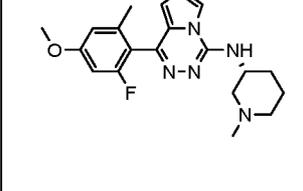
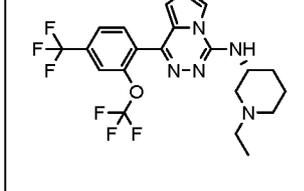
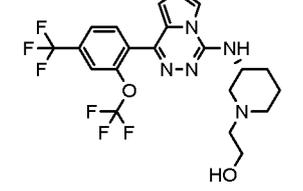
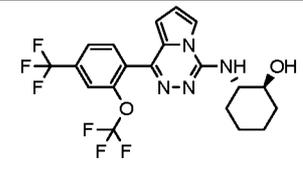
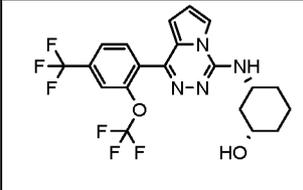
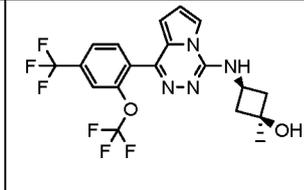
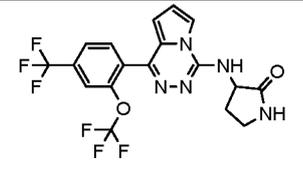
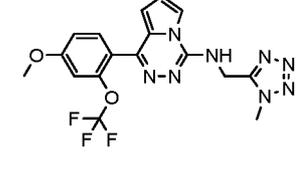
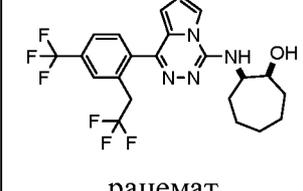
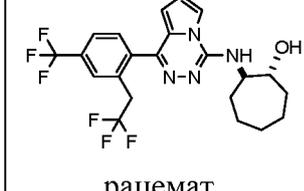
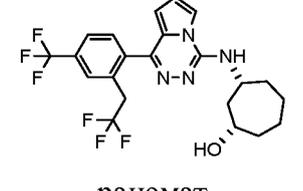
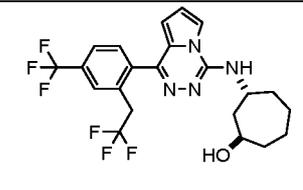
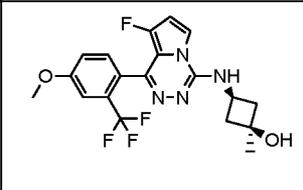
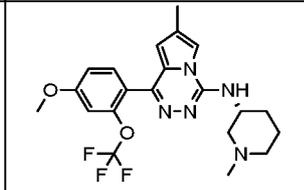
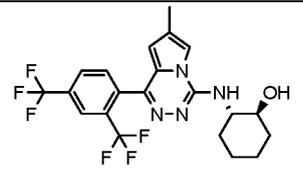
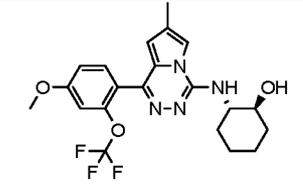
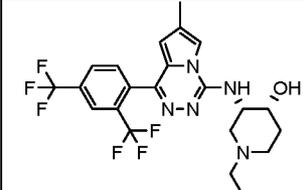
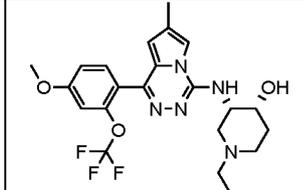
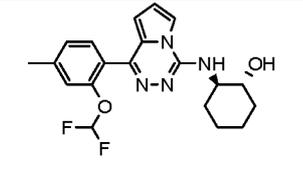
|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 25  | 26  | 27   | 28  |
|    |    |    |    |
| 29  | 30  | 31   | 32  |
|    |    |    |    |
| 33  | 34  | 35   | 36  |
|   |   |   |   |
| 37  | 38  | 39   | 40  |
|  |  |  |  |
| 41  | 42  | 43   | 44  |
|  |  |  |  |
| 45  | 46  | 47   | 48  |
|  |  |  |  |
| 49  | 50  | 51   | 52  |

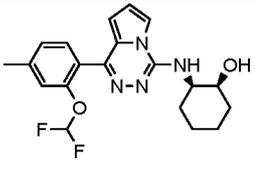
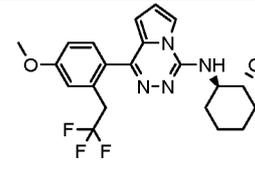
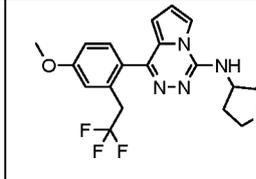
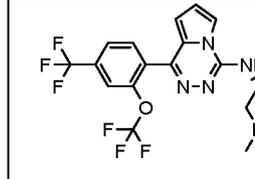
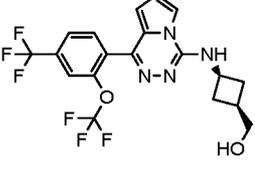
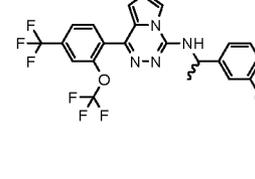
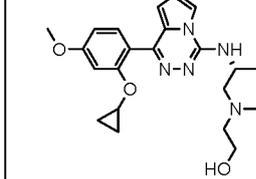
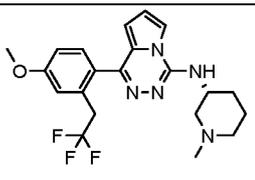
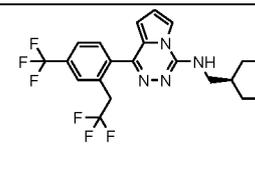
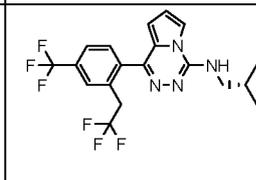
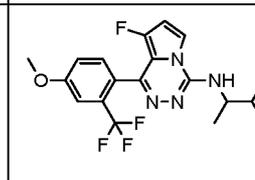
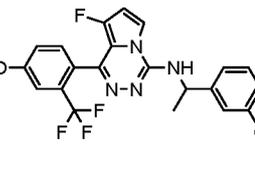
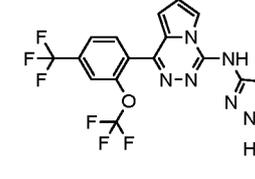
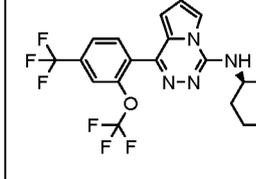
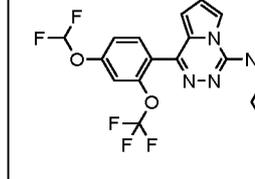
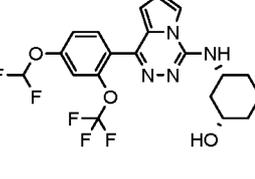
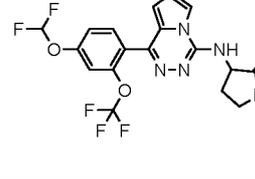
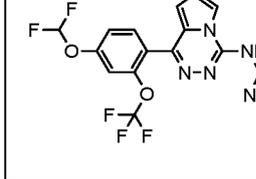
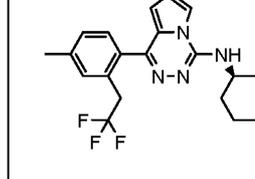
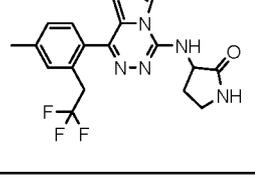
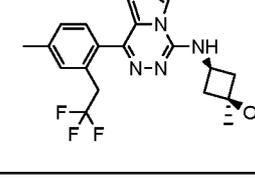
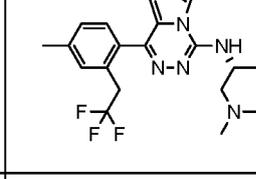
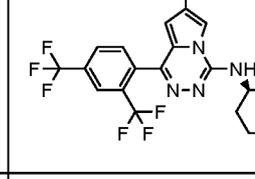
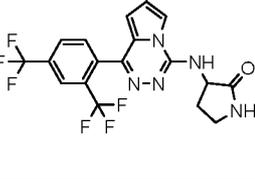
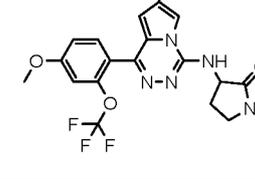
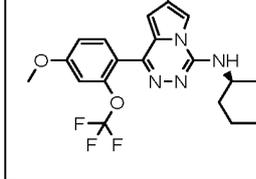
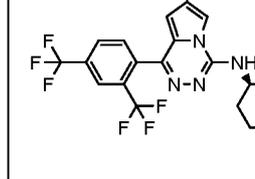
|    |    |    |    |
|----|----|----|----|
|    |    |    |    |
| 53 | 54 | 55 | 56 |
|    |    |    |    |
| 57 | 58 | 59 | 60 |
|    |    |    |    |
| 61 | 62 | 63 | 64 |
|    |    |    |    |
| 65 | 66 | 67 | 68 |
|    |    |    |    |
| 69 | 70 | 71 | 72 |
|    |    |    |    |
| 73 | 74 | 75 | 76 |
|    |    |    |    |
| 77 | 78 | 79 | 80 |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     |
| 81  | 82  | 83  | 84  |
|     |     |     |     |
| 85  | 86  | 87  | 88  |
|     |     |     |     |
| 89  | 90  | 91  | 92  |
|     |     |     |     |
| 93  | 94  | 95  | 96  |
|     |     |     |     |
| 97  | 98  | 99  | 100 |
|     |     |     |     |
| 101 | 102 | 103 | 104 |
|     |     |     |     |
| 105 | 106 | 107 | 108 |

неопределённый  
энантиомер

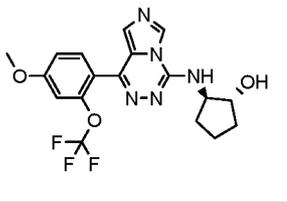
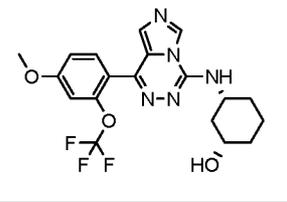
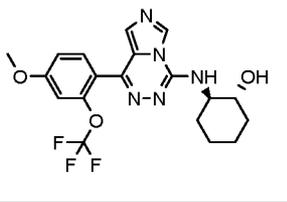
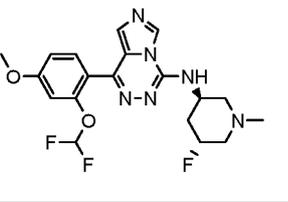
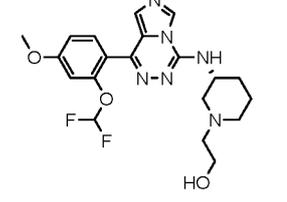
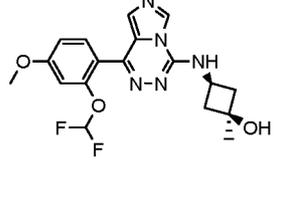
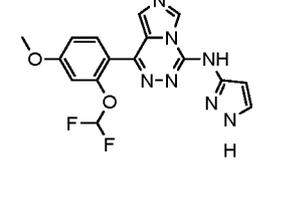
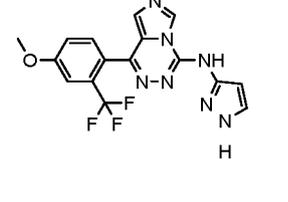
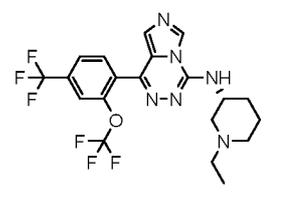
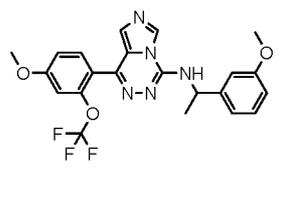
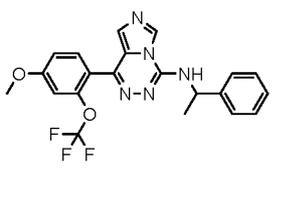
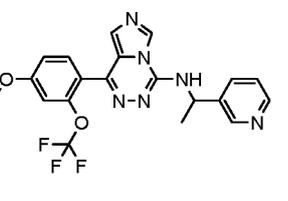
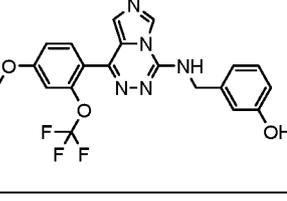
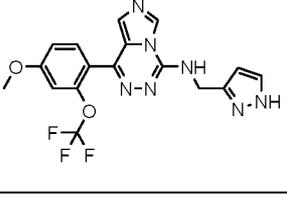
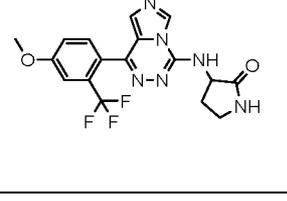
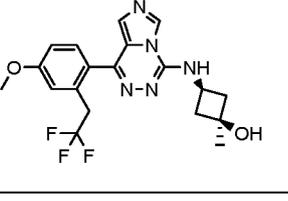
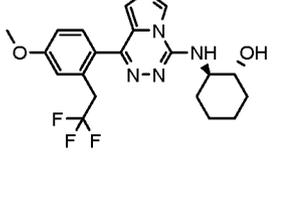
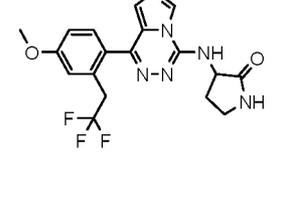
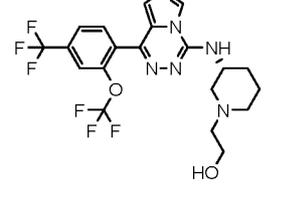
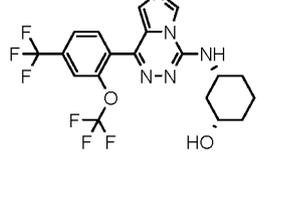
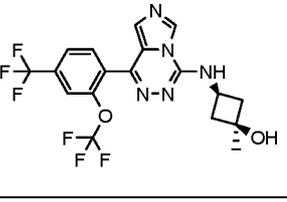
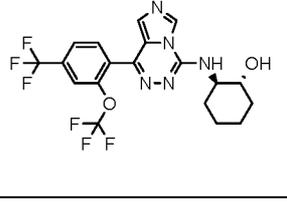
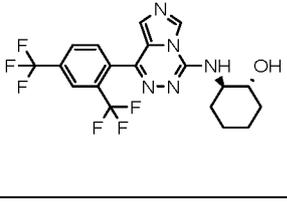
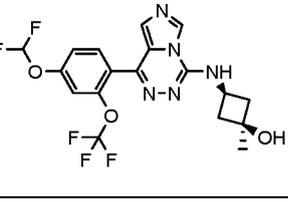
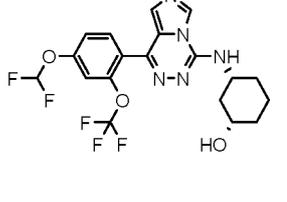
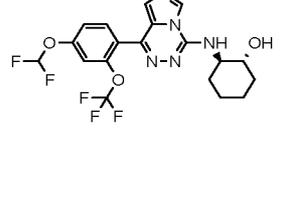
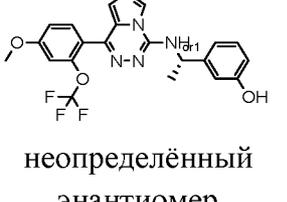
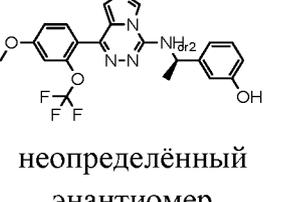
неопределённый  
энантиомер

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 109   | 110   | 111  | 112   |
|    |    |    |    |
| 113   | 114   | 115  | 116   |
|    |    |    |    |
| 117   | 118   | 119  | 120   |
|   |   |   |   |
| 121   | 122   | 123  | 124   |
|  |  |  |  |
| 125   | рацемат   | рацемат  | рацемат   |
|  |  |  |  |
| 129   | 130   | 131  | 132   |
|  |  |  |  |
| 133   | 134   | 135  | 136   |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 137   | 138   | 139  | 140   |
|    |    |    |    |
| 141   | 142   | 143  | 144   |
|    |    |    |    |
| 145   | 146   | 147  | 148   |
|   |   |   |   |
| 149   | 150   | 151  | 152   |
|  |  |  |  |
| 153   | 154   | 155  | 156   |
|  |  |  |  |
| 157   | 158   | 159  | 160   |
|  |  |  |  |
| 161   | 162   | 163  | 164   |

|                                     |     |     |                                     |
|-------------------------------------|-----|-----|-------------------------------------|
| 165                                 | 166 | 167 | 168                                 |
|                                     |     |     |                                     |
| 169                                 | 170 | 171 | 172                                 |
|                                     |     |     |                                     |
| 173                                 | 174 | 175 | 176                                 |
|                                     |     |     | 176<br>неопределённый<br>энантиомер |
| 177                                 | 178 | 179 | 180                                 |
| 177<br>неопределённый<br>энантиомер |     |     |                                     |
| 181                                 | 182 | 183 | 184                                 |
|                                     |     |     |                                     |
| 185                                 | 186 | 187 | 188                                 |
|                                     |     |     |                                     |
| 189                                 | 190 | 191 | 192                                 |
|                                     |     |     |                                     |

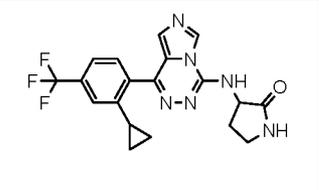
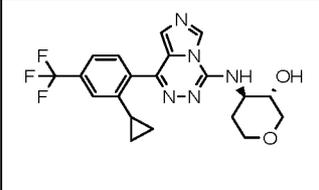
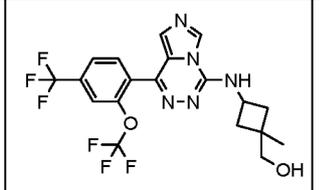
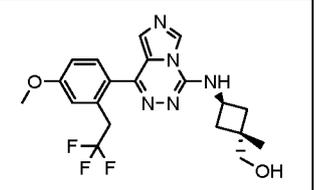
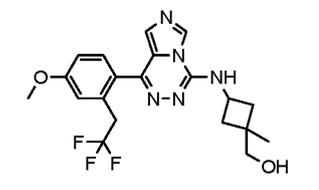
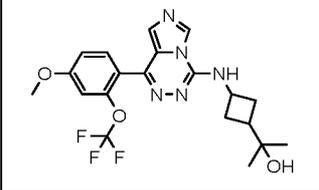
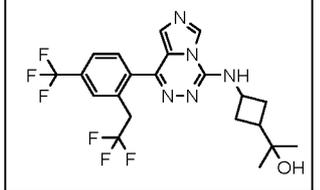
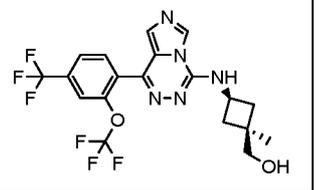
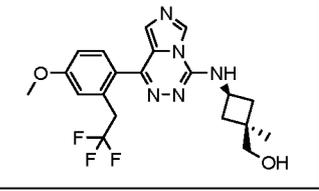
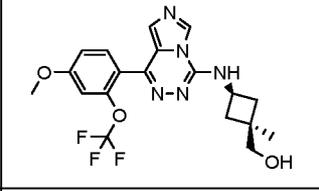
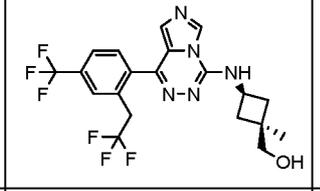
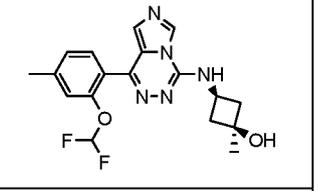
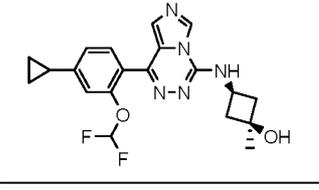
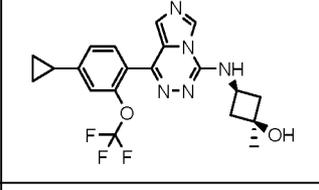
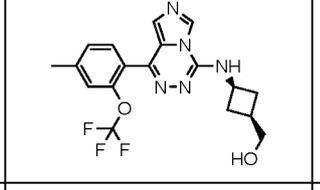
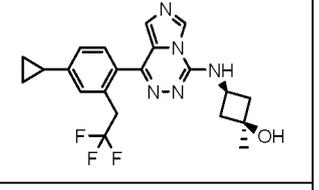
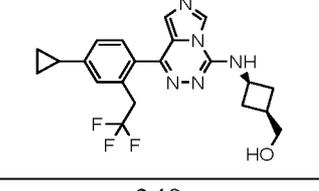
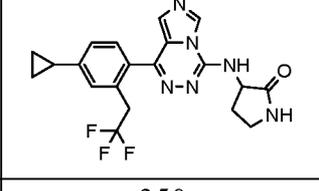
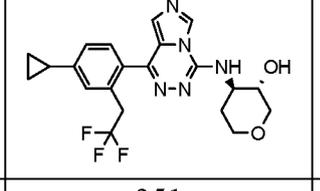
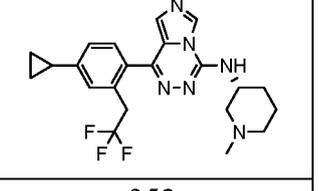
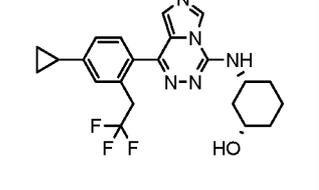
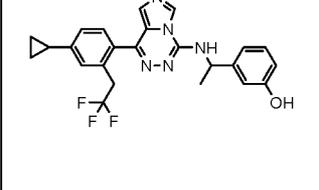
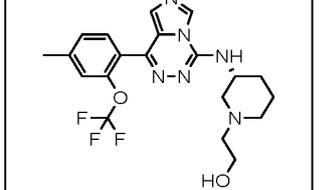
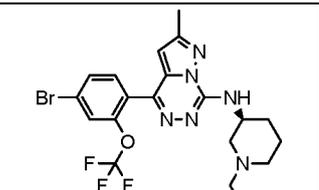
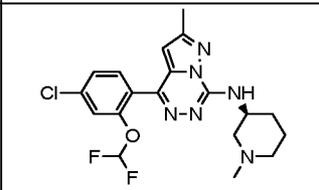
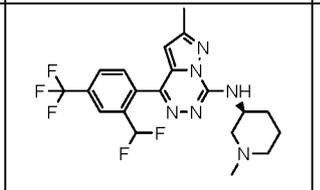
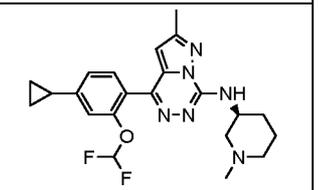
|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     |
| 193 | 194 | 195 | 196 |
|     |     |     |     |
| 197 | 198 | 199 | 200 |
|     |     |     |     |
| 201 | 202 | 203 | 204 |
|     |     |     |     |
| 205 | 206 | 207 | 208 |
|     |     |     |     |
| 209 | 210 | 211 | 212 |
|     |     |     |     |
| 213 | 214 | 215 | 216 |
|     |     |     |     |
| 217 | 218 | 219 | 220 |

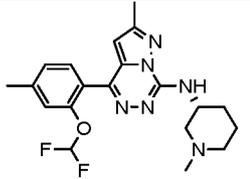
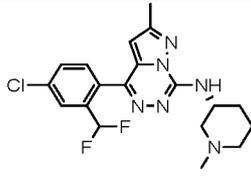
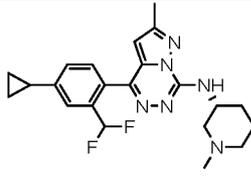
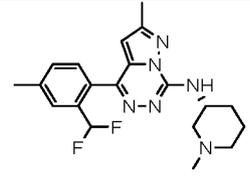
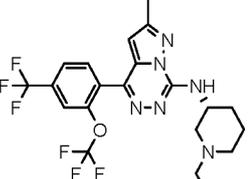
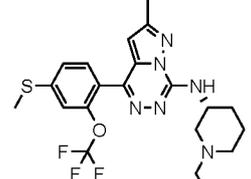
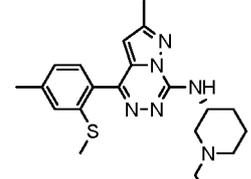
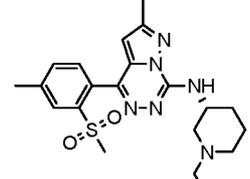
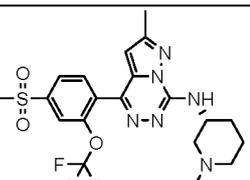
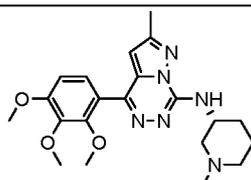
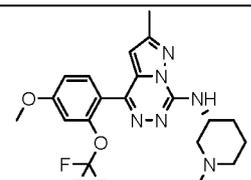
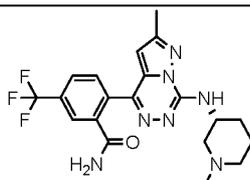
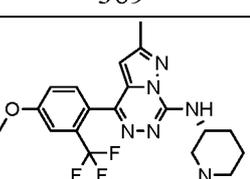
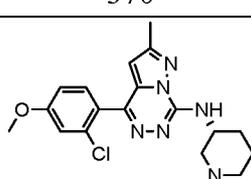
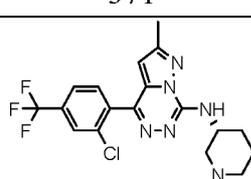
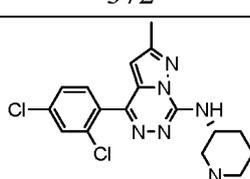
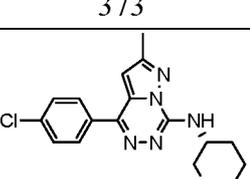
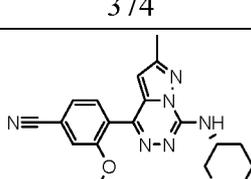
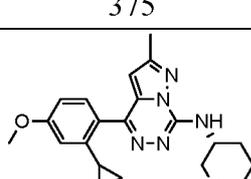
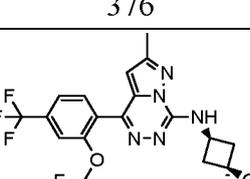
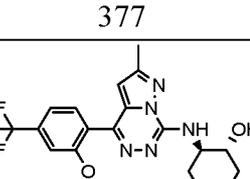
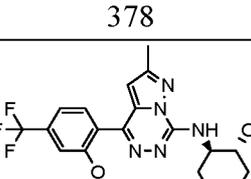
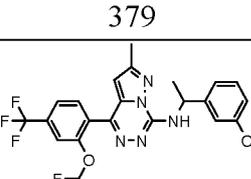
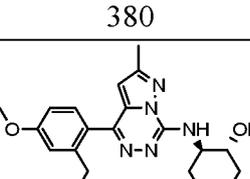
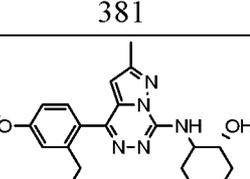
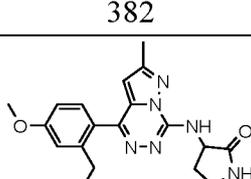
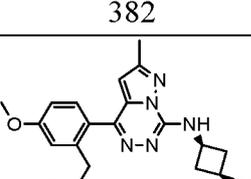
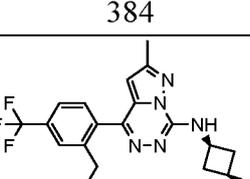
|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 221   | 222   | 223  | 224   |
|    |    |    |    |
| 225   | 226   | 227  | 228   |
|    |    |    |    |
| 229   | 230   | 231  | 232   |
|   |   |   |   |
| 233   | 234   | 235  | 236   |
|  |  |  |  |
| 237   | 238   | 239  | 240   |
|  |  |  |  |
| 241   | 242   | 243  | 244   |
|  |  |  |  |
| 245   | 246   | неопределённый<br>энантиомер   | неопределённый<br>энантиомер  |
| 245   | 246   | 247  | 248   |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     |
| 249 | 250 | 251 | 252 |
|     |     |     |     |
| 253 | 254 | 255 | 256 |
|     |     |     |     |
| 257 | 258 | 259 | 260 |
|     |     |     |     |
| 261 | 262 | 263 | 264 |
|     |     |     |     |
| 265 | 266 | 267 | 268 |
|     |     |     |     |
| 269 | 270 | 271 | 272 |
|     |     |     |     |
| 273 | 274 | 275 | 276 |

|     |     |                |     |
|-----|-----|----------------|-----|
|     |     |                |     |
| 277 | 278 | 279            | 280 |
|     |     |                |     |
| 281 | 282 | 283<br>рацемат | 284 |
|     |     |                |     |
| 285 | 286 | 287            | 288 |
|     |     |                |     |
| 289 | 290 | 291            | 292 |
|     |     |                |     |
| 293 | 294 | 295            | 296 |
|     |     |                |     |
| 297 | 298 | 299            | 300 |
|     |     |                |     |
| 301 | 302 | 303            | 304 |

|                              |                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                              |                              |                              |                              |
| 305                          | 306                          | 307                          | неопределённый<br>энантиомер |
|                              |                              |                              |                              |
| неопределённый<br>энантиомер | неопределённый<br>энантиомер | неопределённый<br>энантиомер | 312                          |
| 309                          | 310                          | 311                          | 312                          |
|                              |                              |                              |                              |
| 313                          | 314                          | 315                          | 316                          |
|                              |                              |                              |                              |
| 317                          | 318                          | 319                          | 320                          |
|                              |                              |                              |                              |
| 321                          | 322                          | 323                          | 324                          |
|                              |                              |                              |                              |
| 325                          | 326                          | 327                          | 328                          |
|                              |                              |                              |                              |
| 329                          | 330                          | 331                          | 332                          |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 333   | 334   | 335  | 336   |
|    |    |    |    |
| 337   | 338   | 339  | 340   |
|    |    |    |    |
| 341   | 342   | 343  | 344   |
|   |   |   |   |
| 345   | 346   | 347  | 348   |
|  |  |  |  |
| 349   | 350   | 351  | 352   |
|  |  |  |  |
| 353   | 354   | 355  | 356   |
|  |  |  |  |
| 357   | 358   | 359  | 360   |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|    |    |    |    |
| 361   | 362   | 363  | 364   |
|    |    |    |    |
| 365   | 366   | 367  | 368   |
|    |    |    |    |
| 369   | 370   | 371  | 372   |
|   |   |   |   |
| 373   | 374   | 375  | 376   |
|  |  |  |  |
| 377   | 378   | 379  | 380   |
|  |  |  |  |
| 381   | 382   | 382  | 384   |
|  |  |  |  |
| 385   | 386   | 387  | 388   |

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
|     |     |     |     |
| 389 | 390 | 391 | 392 |
|     |     |     |     |
| 393 | 394 | 395 | 396 |
|     |     |     |     |
| 397 | 398 | 399 | 400 |
|     |     |     |     |
| 401 | 402 |     |     |

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, таутомера и изотопно-обогащенной формы.

## 2. Соединение, выбранное из:

| № соединения | Название   |
|--------------|--|
| 1            | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол              |
| 2            | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                |
| 3            | (1s,3s)-1-метил-3-({2-метил-4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклобутан-1-ол |
| 4            | (1s,3s)-3-({4-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол                       |
| 5            | 1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин    |
| 6            | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-(оксан-3-ил)пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                          |
| 7            | 1-{1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}-N,N-диметилпиперидин-3-амин                                  |

|    |  |
|----|--|
| 8  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |
| 9  | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол               |
| 10 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-(2-метилпропил)пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 11 | 1-[4-хлор-2-(дифторметил)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 12 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 13 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                    |
| 14 | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметил)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин               |
| 15 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 16 | (2S)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пропан-2-ол                 |
| 17 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                    |
| 18 | 2-[(3R)-3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол         |
| 19 | 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                             |
| 20 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                              |
| 21 | 2-[(3R)-3-({1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол                   |
| 22 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]пропан-1-ол      |
| 23 | 1-[2-(дифторметил)-4-метилфенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 24 | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин             |
| 25 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                   |
| 26 | 1-(4-метокси-2-метилфенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                                   |
| 27 | 1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                             |
| 28 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-8-фтор-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |

|    |   |
|----|---|
| 29 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 30 | 2-[(3R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол          |
| 31 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-8-фтор-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин           |
| 32 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 33 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |
| 34 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                         |
| 35 | 1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 36 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                       |
| 37 | 1-[4-циклопропил-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 38 | (1s,3s)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)-1-метилциклобутан-1-ол           |
| 39 | 8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин              |
| 40 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин           |
| 41 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)циклобутан-1-ол |
| 42 | 1-[4-этил-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |
| 43 | 1-[4-этокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 44 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин             |
| 45 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол             |
| 46 | (3S,4S)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)-1-этилпиперидин-4-ол       |
| 47 | 1-(2-бром-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                                 |
| 48 | (3S,4R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил} амино)-1-этилпиперидин-4-ол       |
| 49 | 1-[2-(дифторметокси)-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин       |

|    |  |
|----|--|
| 50 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 51 | 2-[(3R)-3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 52 | 8-фтор-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин |
| 53 | N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]-8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 54 | (1s,3s)-3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 55 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-8-фтор-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 56 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин             |
| 57 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол  |
| 58 | (1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 59 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                   |
| 60 | N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин        |
| 61 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол        |
| 62 | (1S,3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                |
| 63 | (2R)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пропан-2-ол                  |
| 64 | 2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этан-1-ол                               |
| 65 | (2S)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пропан-2-ол                        |
| 66 | 1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-2-метилпропан-2-ол                     |
| 67 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-(оксан-4-ил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                                  |
| 68 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-оксолан-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                           |
| 69 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин             |
| 70 | (2R)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пропан-2-ол                        |

|    |   |
|----|---|
| 71 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол            |
| 72 | (1s,3s)-3-({1-(2-хлор-4-метоксифенил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол                      |
| 73 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-{{(2R)-оксолан-2-ил}метил}пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 74 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метил}пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин           |
| 75 | 1-(2-циклопропил-6-фтор-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 76 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-{{(2S)-оксолан-2-ил}метил}пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 77 | 3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                |
| 78 | (1S,2S)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол           |
| 79 | (1R,2S)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол           |
| 80 | (1S,2S)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                    |
| 81 | (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                 |
| 82 | 1-(2-хлор-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                         |
| 83 | 2-[(3R)-3-{{1-(2-хлор-4-метоксифенил)-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]этан-1-ол              |
| 84 | (1s,3s)-3-{{1-(2-хлор-4-метоксифенил)-8-фторпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}-1-метилциклобутан-1-ол               |
| 85 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 86 | 2-[(3R)-3-{{1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 87 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин |
| 88 | (1s,3s)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 89 | 3-[1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол                      |
| 90 | (1R,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол       |

|     |   |
|-----|---|
| 91  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 92  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 93  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 94  | [3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метанол   |
| 95  | 1-[3-(дифторметокси)-4-(4-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}амино})пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1-ил)фенил]пропан-1-он   |
| 96  | 3-[1-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол  |
| 97  | N-(1Н-пиразол-3-ил)-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 98  | (3S,5R)-5-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилпиперидин-3-ол   |
| 99  | (1S,2S)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 100 | 3-[1-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |
| 101 | 3-[(1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)метил]фенол  |
| 102 | 3-[(1R)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол или 3-[(1S)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол |
| 103 | 3-[(1S)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол или 3-[(1R)-1-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол |
| 104 | (1s,3s)-3-{{1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино}-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 105 | 1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)-N-(1Н-пиразол-3-ил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 106 | (1S,3R)-3-{{1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино} циклогексан-1-ол   |
| 107 | (1s,3s)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 108 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 109 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |

|     |   |
|-----|---|
| 110 | (1R,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 111 | (1S,2S)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 112 | (3S,4R)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 113 | (3R,4S)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 114 | (3R,4R)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 115 | (3S,4S)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 116 | 3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 117 | 8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 118 | 1-(2-фтор-4-метокси-6-метилфенил)-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 119 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 120 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол                                      |
| 121 | (1S,2S)-2-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 122 | (1S,3R)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 123 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол                                       |
| 124 | 3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 125 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1-метил-1H-тетразол-5-ил)метил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 126 | (1S,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол и (1R,2S)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4- |

|     |   |
|-----|---|
|     | (трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол  |
| 127 | (1R,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол и (1S,2S)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол |
| 128 | (1S,3R)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол и (1R,3S)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол |
| 129 | (1R,3R)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол и (1S,3S)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогептан-1-ол |
| 130 | (1s,3s)-3-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 131 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 132 | (1S,2S)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 133 | (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 134 | (3S,4R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол   |
| 135 | (3S,4R)-1-этил-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-4-ол  |
| 136 | (1R,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 137 | (1S,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 138 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 139 | 3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 140 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 141 | [(1s,3s)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол   |
| 142 | 3-[1-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |

|     |  |
|-----|--|
| 143 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(циклопропилокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил)этан-1-ол       |
| 144 | (3S,4R)-4-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                   |
| 145 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин               |
| 146 | N-{{(3S)-1-метилпиперидин-3-ил}метил}-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин |
| 147 | N-{{(3R)-1-метилпиперидин-3-ил}метил}-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин |
| 148 | 8-фтор-N-[1-(3-метоксифенил)этил]-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 149 | 3-[1-({8-фтор-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол                      |
| 150 | N-(1H-пиразол-3-ил)-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 151 | (1R,2R)-2-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 152 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 153 | (1S,3R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол        |
| 154 | 3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                 |
| 155 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 156 | (1R,2R)-2-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол               |
| 157 | 3-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                        |
| 158 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол        |
| 159 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 160 | (1R,2R)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол               |
| 161 | 3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                        |
| 162 | 3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                 |

|     |   |
|-----|---|
| 163 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 164 | (3S,4R)-4-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол  |
| 165 | (3S,4R)-4-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 166 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 167 | (3S,4R)-4-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол  |
| 168 | (1R,2R)-2-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 169 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(фторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 170 | (3S,4R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилпиперидин-4-ол   |
| 171 | (3S,4R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол  |
| 172 | 3-[1-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол  |
| 173 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(фторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 174 | 3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 175 | (3S,4R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол   |
| 176 | [(1R,3S)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексил]метанол  |
| 177 | (1R,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 178 | 1-[2-(циклопропилокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 179 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(циклопропилокси)-4-(трифторметил)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 180 | (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол или (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол |
| 181 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол или (1S,2S)-2-  |

|     |   |
|-----|---|
|     | ({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол                 |
| 182 | 1-[2-(циклопропилокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин                 |
| 183 | [(1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол               |
| 184 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол          |
| 185 | 2-[(3R)-3-({1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол    |
| 186 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 187 | (1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 188 | 1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 189 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                                |
| 190 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 191 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 192 | 2-[(3R)-3-({1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол           |
| 193 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин           |
| 194 | (1s,3s)-3-({1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол            |
| 195 | 1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                     |
| 196 | 1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 197 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин          |
| 198 | 2-[(3R)-3-({1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол           |
| 199 | (1s,3s)-3-({1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол            |
| 200 | 1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 201 | 2-[(3R)-3-({1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол            |
| 202 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                    |

|     |   |
|-----|---|
| 203 | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин        |
| 204 | (1s,3s)-3-({1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол       |
| 205 | 1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин       |
| 206 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин               |
| 207 | 1-[4-циклопропил-2-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин         |
| 208 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин           |
| 209 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 210 | N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин |
| 211 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол |
| 212 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин              |
| 213 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 214 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол    |
| 215 | (1S,3R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                |
| 216 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 217 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                  |
| 218 | (1s,3s)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол         |
| 219 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол  |
| 220 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 221 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклопентан-1-ол         |
| 222 | (1S,3R)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 223 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 224 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |

|     |  |
|-----|--|
| 225 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил)этан-1-ол         |
| 226 | (1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол          |
| 227 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                              |
| 228 | 1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                               |
| 229 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 230 | N-[1-(3-метоксифенил)этил]-1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 231 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-(1-фенилэтил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                                 |
| 232 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                        |
| 233 | 3-[(1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)метил]фенол                             |
| 234 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1H-пиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 235 | 3-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                           |
| 236 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол      |
| 237 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол             |
| 238 | 3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                      |
| 239 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил)этан-1-ол |
| 240 | (1S,3R)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 241 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол  |
| 242 | (1R,2R)-2-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 243 | (1R,2R)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                       |

|     |  |
|-----|--|
| 244 | (1s,3s)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 245 | (1S,3R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 246 | (1R,2R)-2-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 247 | 3-[(1S)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол OR 3-[(1R)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол |
| 248 | 3-[(1R)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол OR 3-[(1S)-1-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол |
| 249 | (3S,4R)-4-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 250 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 251 | 3-[1-({1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |
| 252 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 253 | 2-[(3R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 254 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-оксан-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 255 | [(1s,3s)-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол  |
| 256 | 3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он  |
| 257 | [(1s,3s)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол  |
| 258 | 2-[(3R)-3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол  |
| 259 | 3-[1-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |
| 260 | 3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |

|     |   |
|-----|---|
| 261 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 262 | (1S,3R)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол         |
| 263 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол  |
| 264 | [(1s,3s)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол      |
| 265 | 3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                  |
| 266 | 3-[1-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол                    |
| 267 | N-(1H-пиразол-3-ил)-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                      |
| 268 | (3S,4R)-4-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                          |
| 269 | 3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                             |
| 270 | (1R,2R)-2-({1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                    |
| 271 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                             |
| 272 | 3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилпиперидин-2-он                            |
| 273 | (3S,4R)-4-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                                |
| 274 | (3S,4S)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-4-ол                                |
| 275 | (1s,4s)-4-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                          |
| 276 | 3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-2-он                                    |
| 277 | N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин        |
| 278 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол        |
| 279 | 8-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 280 | (1R,2R)-2-({8-метил-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол |

|     |   |
|-----|---|
| 281 | 1-[4-метокси-2-(пентафторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 282 | (1R,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 283 | (1S,2S)-1-метил-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол и (1R,2R)-1-метил-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол |
| 284 | 3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он  |
| 285 | 1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 286 | (1R,2R)-2-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 287 | 3-({1-[4-хлор-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 288 | 3-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 289 | (3S,4R)-1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-4-ол   |
| 290 | (1S,2S)-2-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 291 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол  |
| 292 | (3S,4R)-4-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 293 | (1S,2S)-2-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 294 | 3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он   |
| 295 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин   |
| 296 | 1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 297 | 3-[1-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |
| 298 | (1s,3s)-3-({1-[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 299 | (1s,3s)-3-({1-[4-хлор-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |

|     |   |
|-----|---|
| 300 | (1R,2R)-2-({1-[4-хлор-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 301 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол   |
| 302 | (1S,3R)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 303 | 3-[1-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол   |
| 304 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 305 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 306 | (1R,2R)-2-({1-[4-бром-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол   |
| 307 | (1R,2R)-2-({1-[4-бром-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |
| 308 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1S)-1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин или 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1R)-1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                       |
| 309 | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1R)-1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин или 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(1S)-1-(пиридин-3-ил)этил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                       |
| 310 | (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол или (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол |
| 311 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол или (1S,2S)-2-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклогексан-1-ол |
| 312 | 1-[4-бром-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин  |
| 313 | (3S,4R)-4-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол   |
| 314 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол   |
| 315 | (1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(пентафторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол   |
| 316 | (1R,2R)-2-({1-[4-метокси-2-(пентафторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол  |

|     |   |
|-----|---|
| 317 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин            |
| 318 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол   |
| 319 | (1s,3s)-3-({1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол         |
| 320 | 3-({1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                         |
| 321 | (1R,2R)-2-({1-(2-циклопропил-4-метоксифенил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                |
| 322 | (3S,4R)-4-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол          |
| 323 | 3-[1-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол               |
| 324 | N-[3-(метоксиметил)циклобутил]-1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин      |
| 325 | 2-[3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]пропан-2-ол   |
| 326 | N-[3-(метоксиметил)циклобутил]-1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин          |
| 327 | 2-[3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]пропан-2-ол       |
| 328 | 3-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилпиперидин-2-он     |
| 329 | 1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-2-он   |
| 330 | 3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилпиперидин-2-он          |
| 331 | (3S,4R)-4-({1-[4-(дифторметокси)-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол         |
| 332 | (1s,3s)-1-метил-3-({1-[4-метил-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутан-1-ол      |
| 333 | 3-({1-[2-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                  |
| 334 | (3S,4R)-4-({1-[2-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол               |
| 335 | [1-метил-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол |

|     |   |
|-----|---|
| 336 | [(1r,3r)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутил]метанол         |
| 337 | [3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутил]метанол                 |
| 338 | 2-[3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]пропан-2-ол                      |
| 339 | 2-[3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]пропан-2-ол            |
| 340 | [(1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол     |
| 341 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутил]метанол         |
| 342 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутил]метанол            |
| 343 | [(1s,3s)-1-метил-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол  |
| 344 | (1s,3s)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол                   |
| 345 | (1s,3s)-3-({1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол             |
| 346 | (1s,3s)-3-({1-[4-циклопропил-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол            |
| 347 | [(1s,3s)-3-({1-[4-метил-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол                      |
| 348 | (1s,3s)-3-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол         |
| 349 | [(1s,3s)-3-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклобутил]метанол             |
| 350 | 3-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пирролидин-2-он                         |
| 351 | (3S,4R)-4-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                      |
| 352 | 1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин                  |
| 353 | (1S,3R)-3-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол                |
| 354 | 3-[1-({1-[4-циклопропил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)этил]фенол                           |
| 355 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метил-2-(трифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол                 |
| 356 | 4-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R,5R)-1-этил-5-фторпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин |

|     |  |
|-----|--|
| 357 | 4-[4-бром-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин             |
| 358 | 4-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин             |
| 359 | 4-[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин     |
| 360 | 4-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин      |
| 361 | 4-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин            |
| 362 | 4-[4-хлор-2-(дифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин               |
| 363 | 4-[4-циклопропил-2-(дифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин        |
| 364 | 4-[2-(дифторметил)-4-метилфенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин              |
| 365 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метил-4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин   |
| 366 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метил-4-[4-(метилсульфанил)-2-(трифторметокси)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин |
| 367 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метил-4-[4-метил-2-(метилсульфанил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин            |
| 368 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[2-(метансульфонил)-4-метилфенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин            |
| 369 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[4-(метансульфонил)-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин |
| 370 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метил-4-(2,3,4-триметоксифенил)пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                      |
| 371 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин          |
| 372 | 2-(7-{{(3R)-1-этилпиперидин-3-ил}амино}-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид              |
| 373 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин            |
| 374 | 4-(2-хлор-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                      |
| 375 | 4-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин               |
| 376 | 4-(2,4-дихлорфенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                            |
| 377 | 4-(4-хлорфенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                                |
| 378 | 3-(дифторметокси)-4-(7-{{(3R)-1-этилпиперидин-3-ил}амино}-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил)бензонитрил          |

|     |   |
|-----|---|
| 379 | 4-(2-циклопропил-4-метоксифенил)-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин                          |
| 380 | (1s,3s)-3-({4-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол     |
| 381 | (1R,2R)-2-({4-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол            |
| 382 | (1R,2R)-2-({2-метил-4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол           |
| 383 | 3-[1-({4-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)этил]фенол                       |
| 384 | (3S,4R)-4-({4-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)оксан-3-ол                     |
| 385 | (1R,2R)-2-({4-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол               |
| 386 | 3-({4-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)пирролидин-2-он                        |
| 387 | (1s,3s)-3-({4-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол        |
| 388 | (1s,3s)-1-метил-3-({2-метил-4-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклобутан-1-ол |
| 389 | (1R,2R)-2-({2-метил-4-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол        |
| 390 | (1s,3s)-1-метил-3-({2-метил-4-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклобутан-1-ол          |
| 391 | (1s,3s)-3-({4-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол           |
| 392 | (1R,2R)-2-({4-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол                  |
| 393 | 3-({4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)пирролидин-2-он                            |
| 394 | (1R,2R)-2-({4-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол                                 |
| 395 | 3-[1-({4-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)этил]фенол  |
| 396 | 3-({4-[2,4-бис(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)пирролидин-2-он  |

|     |  |
|-----|--|
| 397 | (1s,3s)-1-метил-3-({4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклобутан-1-ол |
| 398 | (1R,2R)-2-({4-[2-(трифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-ил}амино)циклогексан-1-ол        |
| 399 | (1s,3s)-3-({1-[2-циклопропил-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-метилциклобутан-1-ол       |
| 400 | (3S,4S)-3-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-4-ол            |
| 401 | (1S,2R)-2-({1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)циклогексан-1-ол      |
| 402 | (3S,4R)-4-({1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)оксан-3-ол                     |

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, таутомера и изотопно-обогащенной формы.

### 3. Соединение, выбранное из:

| № соединения | Название   |
|--------------|--|
| 2            | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амине формиат |
| 12           | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат     |
| 13           | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат        |
| 14           | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметил)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат   |
| 19           | 1-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                 |
| 23           | 1-[2-(дифторметил)-4-метилфенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат         |
| 24           | 1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат |
| 25           | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-7-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат       |
| 34           | 1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                |
| 35           | 1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-пиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин гидрохлорид         |

|     |   |
|-----|---|
| 37  | 1-[4-циклопропил-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат               |
| 42  | 1-[4-этил-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                      |
| 74  | 1-[4-метокси-2-(трифторметокси)фенил]-N-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метил} пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин трифторацетат    |
| 95  | 1-[3-(дифторметокси)-4-(4-{[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}) пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-1-ил)фенил]пропан-1-он формиат        |
| 134 | (3S,4R)-3-({1-[2,4-бис(трифторметил)фенил]-7-метилпирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)-1-этилпиперидин-4-ол формиат           |
| 145 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пирроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                |
| 184 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат            |
| 185 | 2-[(3R)-3-({1-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат      |
| 186 | 2-[(3R)-3-({1-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат   |
| 190 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                       |
| 191 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                        |
| 192 | 2-[(3R)-3-({1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат             |
| 193 | 1-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-N-[(3R,5R)-5-фтор-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат             |
| 216 | 1-[2-(дифторметокси)-4-метоксифенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                    |
| 228 | 1-[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]-N-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                                |
| 250 | 1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                |
| 261 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат          |
| 278 | 2-[(3R)-3-({1-[4-метокси-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил}амино)пиперидин-1-ил]этан-1-ол формиат      |
| 279 | 8-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат |
| 281 | 1-[4-метокси-2-(пентафторэтил)фенил]-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                    |
| 317 | N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]-1-[4-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил]имидазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-амин формиат                  |

|     |  |
|-----|--|
| 357 | 4-[4-бром-2-(трифторметокси)фенил]-N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат                   |
| 358 | 4-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат                   |
| 359 | 4-[2-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат           |
| 360 | 4-[4-циклопропил-2-(дифторметокси)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат            |
| 361 | 4-[2-(дифторметокси)-4-метилфенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат                  |
| 363 | 4-[4-циклопропил-2-(дифторметил)фенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат              |
| 364 | 4-[2-(дифторметил)-4-метилфенил]-2-метил-N-[(3R)-1-метилпиперидин-3-ил]пиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин формиат                    |
| 368 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[2-(метансульфонил)-4-метилфенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин трифторацетат            |
| 369 | N-[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]-4-[4-(метансульфонил)-2-(трифторметокси)фенил]-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-7-амин трифторацетат |
| 372 | 2-(7-{[(3R)-1-этилпиперидин-3-ил]амино}-2-метилпиразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид формиат                    |

причем форма соединения выбрана из группы, состоящей из его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, таутомера, свободного основания и изотопно-обогащенной формы.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемой соли, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

5. Способ лечения или снижения тяжести заболевания, модулируемого NLRP3, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-3.

6. Способ лечения или снижения тяжести заболевания, модулируемого NLRP3, по п.5, выбранного из болезни Альцгеймера, фронтотемперальной деменции (FTD), болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, периоперационных нейрокогнитивных расстройств, когнитивного расстройства после остановки сердца, постинсультного когнитивного расстройства, сепсиса, сепсис-ассоциированной энцефалопатии, субарахноидального кровоизлияния, макулярной дегенерации, неоваскуляризации сетчатки, увеита, колита, эндотелиальной дисфункции, подагры, псевдоподагры, заболевания «трансплантат против хозяина» (GvHD), системной красной волчанки-волчаночного нефрита, криопирин-

ассоциированных периодических синдромов (CAPS), кистозного фиброза, серповидно-клеточного заболевания, заболевания, ассоциированного с валозинсодержащим белком (VCP), фиброза печени, неалкогольной жировой болезни печени (NASH), мышечной атрофии, наследственных и приобретенных миопатий, например, мышечной дистрофии Дюшенна (DMD), гипералгезии, невропатической боли, ассоциированной с рассеянным склерозом, острого повреждения почек, хронической кристаллической нефропатии, хронического заболевания почек, астмы и аллергического воспаления дыхательных путей, атеросклероза, ассоциированного с диабетом, диабетической энцефалопатии, диабетического заболевания почек, отторжения трансплантата островковых клеток, заболевания почек, ассоциированного с ожирением, оксалат-индуцированной нефропатии, фиброза почек, почечной гипертензии, диабета I типа, диабета II типа, псориаза, гнойного гидраденита, атеросклероза и синдрома высвобождения цитокинов (CRS).

7. Способ по любому из пп. 5-6, *отличающийся тем, что* эффективное количество соединения находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/сутки до около 500 мг/кг/сутки.

8. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или для снижения тяжести заболевания, модулируемого NLRP3, выбранного из болезни Альцгеймера, фронтотемпероральной деменции (FTD), болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, периоперационных нейрокогнитивных расстройств, когнитивного расстройства после остановки сердца, постинсультного когнитивного расстройства, сепсиса, сепсис-ассоциированной энцефалопатии, субарахноидального кровоизлияния, макулярной дегенерации, неоваскуляризации сетчатки, увеита, колита, эндотелиальной дисфункции, подагры, псевдоподагры, заболевания «трансплантат против хозяина» (GvHD), системной красной волчанки–волчаночного нефрита, криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS), кистозного фиброза, серповидно-клеточного заболевания, заболевания, ассоциированного с валозинсодержащим белком (VCP), фиброза печени, неалкогольной жировой болезни печени (NASH), мышечной атрофии, наследственных и приобретенных миопатий, гипералгезии, невропатической боли, ассоциированной с рассеянным склерозом, острого повреждения почек, хронической кристаллической нефропатии, хронического заболевания почек, астмы и аллергического воспаления дыхательных путей, атеросклероза, ассоциированного с диабетом, диабетической энцефалопатии, диабетического заболевания почек, отторжения трансплантата островковых клеток, заболевания почек, ассоциированного с ожирением, оксалат-индуцированной нефропатии, фиброза почек, почечной гипертензии, диабета I типа, диабета II типа, псориаза, гнойного гидраденита, атеросклероза и синдрома высвобождения цитокинов (CRS).

9. Применение соединения по п.8, *отличающееся тем, что* эффективное количество соединения находится в диапазоне от около 0,001 мг/кг/сутки до около 500 мг/кг/сутки.

10. Применение соединения по любому из пп. 1-3 при получении фармацевтической композиции для лечения или снижения тяжести заболевания, модулируемого NLRP3, у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение указанному субъекту эффективного количества соединения или его формы в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.