

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393428 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.01.25

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.01

(54) ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 2021-092947

(32) 2021.06.02

(33) JP

(86) PCT/JP2022/022306

(87) WO 2022/255408 2022.12.08

(71) Заявитель:

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,  
ЛТД. (JP)

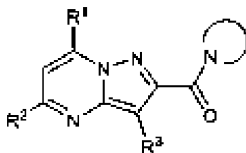
(72) Изобретатель:

Уемацу Юкитака, Окада Минору,  
Саито Акихиро, Такахаси Акира,  
Накамура Юити, Ханари Таики,  
Мендзо Ясухиро, Ямаути Такахито,  
Ямагути Ацуси, Юки Йохей, Ватанабе  
Кендзи, Мацуда Сатоси (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предусмотрено пиразоло[1,5-а]пиримидиновое соединение, представленное общей формулой [I]



где значение каждого символа определено в описании настоящего изобретения, или его соль, характеризующееся ингибирующей активностью в отношении PAR2, и фармацевтическая композиция, содержащая вышеуказанное соединение.

202393428

A1

A1

202393428

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-579680EA/10

### **ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001]

Настоящее изобретение относится к пиразоло[1,5-а]пиримидиновому соединению или его фармацевтически приемлемой соли, которые характеризуются ингибирующей активностью в отношении PAR2.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002]

Активируемый протеазами рецептор 2 (PAR2) представляет собой кодируемый геном F2RL1 один из сопряженных с G-белком семиспиральных трансмембранных рецепторов и передает сигналы в клетку посредством протеаз. PAR2 называют «привязанным» лигандом, и когда N-концевая часть PAR2 расщепляется протеазами, главным образом сериновой протеазой, вновь образованная N-концевая последовательность действует в качестве лиганда с активацией рецептора. Искусственно синтезированные пептиды с N-концевой последовательностью, проявляемой при расщеплении, также могут активировать рецепторы (Непатентные документы 1, 2).

[0003]

PAR2 широко экспрессируется в организме и, как известно, причастен к зуду, аллергии, воспалению, боли и злокачественной опухоли. Поэтому, ингибиторы PAR2 применимы в качестве терапевтических лекарств для указанных заболеваний (Непатентный документ 3).

[0004]

Как известно, PAR2 причастен к зуду, в особенности в коже. Экзогенные протеазы из растений или клещей, протеазы, секретируемые кератиноцитами вследствие раздражения кожи, и протеазы, секретируемые иммунными клетками, такие как тучные клетки, активируют экспрессию PAR2 в периферических нервных окончаниях и индуцируют зуд посредством передачи сигналов в головной мозг (Непатентный документ 4). Известно, что существует несколько типов заболеваний, ассоциированных с зудом, некоторые из которых сопровождаются повреждениями кожи, а некоторые не сопровождаются. При первом из двух типе зуда, который сопровождается воспалением и отеком, протеазы, образованные иммунными клетками или кератиноцитами, активируют PAR2 в качестве вызывающих зуд веществ. С другой стороны, при втором из двух типе зуда, который не сопровождается повреждениями кожи, но приводит к формированию перманентно сухой кожи, порог зуда при внутриэпидермальной инвазии или прорастании периферических нервов снижен, и барьерная функция кожи снижена при расчесывании, формируя тем самым среду, в которой PAR2 легко активируется (Непатентный документ 5). По этой причине ингибиторы PAR2 применимы не только при атопическом дерматите и

крапивнице, но также при зуде, вызванном сухой кожей без повреждений кожи, например при сенильном ксерозе или сопутствующих заболеваниях (например, почечной или печеночной недостаточности).

[0005]

Также сообщалось, что активация PAR2 в кератиноцитах усиливает экспрессию матричных металлопротеиназ, и что мыши с повышенной экспрессией PAR2 в коже склонны к зуду и кожному воспалению, которые обостряются при сенсibilизации клещевыми антигенами (Непатентные документы 6, 7). Данные результаты наводят на мысль, что PAR2 причастен не только к зуду, но также вовлечен в барьерную функцию кожи и воспаление, и ингибиторы PAR2 применимы для восстановления барьерной функции кожи и снижения воспаления.

[0006]

PAR2 вовлечен в передачу болевых сигналов, а также в передачу сигналов при зуде, и является целью при гипералгезии или аллодинии (Непатентный документ 8). Поэтому, ингибиторы PAR2 применимы в качестве терапевтических лекарств для указанных заболеваний.

[0007]

Ингибирующая активность соединений с пиразоло[1,5-а]пиримидиновым остовом в отношении PAR2 описана в Патентных документах 1-5.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

##### Патентная литература

[0008]

[Патентный документ 1] JP 2003-286171 A

[Патентный документ 2] JP 2004-170323 A

[Патентный документ 3] WO 2018/043461

[Патентный документ 4] WO 2019/163956

[Патентный документ 5] JP 2020-007262 A

##### Непатентная литература

[0009]

[Непатентный документ 1] Dery O et al., Am J Physiol, 274, C1429-1452, 1998

[Непатентный документ 2] Macfarlane SR et al., Pharmacol Rev, 53, 245-282, 2001

[Непатентный документ 3] Yau MK et al., Expert Opin Ther Pat., 26, 471-483, 2016

[Непатентный документ 4] Akiyama T et al., Handb Exp Pharmacol., 226, 219-223, 2015

[Непатентный документ 5] Sato et al., Clinical Practice Guidelines for Generalized Pruritus 2012

[Непатентный документ 6] Yamada Y et al., Int Arch Allergy Immunol., 173, 84-92, 2017

[Непатентный документ 7] Smith L et al., Exp Dermatol., 28, 1298-1308, 2019

[Непатентный документ 8] Dale C et al., NJ Recept Signal Transduct Res., 28, 29-37, 2008

## КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача

[0010]

Цель настоящего изобретения заключается в предоставлении пиразоло[1,5-а]пиримидиновых соединений или их солей, обладающих ингибирующей активностью в отношении PAR2, и фармацевтических соединений, содержащих вышеуказанные соединения. Другая цель настоящего изобретения заключается в предоставлении пиразоло[1,5-а]пиримидиновых соединений или их солей, подходящих в качестве действующих ингредиентов трансдермальной лекарственной формы для местного применения, такой как мазь, крем, лосьон, и т. п.

Решение задачи

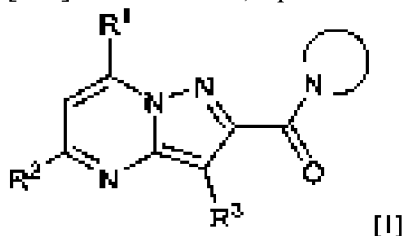
[0011]

В результате проведения обширных исследований с целью решения упомянутых выше задач авторы настоящего изобретения обнаружили, что пиразоло[1,5-а]пиримидиновое соединение, представленное следующей формулой [I], характеризуется ингибирующей активностью в отношении PAR2, оформив тем самым настоящее изобретение.

[0012]

Более конкретно, настоящее изобретение относится к следующим вариантам осуществления.

[1-1] Соединение, представленное общей формулой [I]:



где

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, C<sub>1-6</sub> галогеналкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>3-8</sub> циклоалкокси, C<sub>1-6</sub> алкилтио, или моно- или ди- C<sub>1-6</sub> алкиламино;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>4-10</sub> бициклоалкил, необязательно замещенный галогеном или C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>5-13</sub> спироалкил, C<sub>6-12</sub> трициклоалкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил-C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный галогеном, C<sub>1-6</sub> алкилом или C<sub>1-6</sub> галогеналкилом, C<sub>3-8</sub> циклоалкокси-C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>4-10</sub> бициклоалкил-C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный галогеном или C<sub>1-6</sub> алкилом, C<sub>6-12</sub> трициклоалкил-C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>6-12</sub> трициклоалкиламино или пиперидинил;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, галоген или C<sub>1-6</sub> алкил;



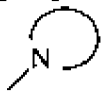
представляет собой 5-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо или его оксо-форму, содержащие в качестве атома в составе

кольца один атом азота, которые могут содержать галоген, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкил, гидроксид или метилиден в качестве заместителя, где гетероциклическое кольцо может дополнительно содержать в качестве атома в составе кольца один атом азота, один атом кислорода и/или один атом серы;

или его соль.

[0013]

[1-2] Соединение в соответствии с пунктом [1-1], где в общей формуле [I]



представляет собой пиперидинил, азепанил, азоканил, азонанил, азепинил, 2,3,4,7-тетрагидроазепинил, 2,3,6,7-тетрагидроазепинил, диазепанил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксазепанил или его оксо-форму, где гетероциклическое кольцо может содержать галоген, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси или гидроксид в качестве заместителя,

или его соль.

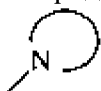
[0014]

[1-3] Соединение в соответствии с пунктом [1-1], где в общей формуле [I]

R<sup>1</sup> представляет собой этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, *трет*-бутил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-1-бутил, 1-пентил, 3-пентил, 1-гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-метилциклогексил, трифторметил, 1,1-дифторэтил, пропокси, циклогексилокси, этилтио, метилпропиламино или дипропиламино;

R<sup>2</sup> представляет собой циклопентил, циклогексил, 1-метилциклогексил, 4-бутилциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанилметил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, декагидронафтил, адамантил (трицикло[3.3.1.1]деканил), спиро[2,5]октанил, спиро[3,3]гептанилметил, 1-циклогексилциклопропил, 1-метилциклогексилметил, 2-метилциклогексилметил, 3-метилциклогексилметил, 3,5-диметилциклогексилметил, 4-этилциклогексилметил, 4-бутилциклогексилметил, 4-фторциклогексилметил, 4-метоксициклогексилметил, 4-трифторметилциклогексилметил, 4,4-дифторциклогексилметил, 4,4-диметилциклогексилметил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогексилпропил, циклогексилбутил, циклогептилметил, 1-циклогексилэтил, адамантилметил, 4-метилциклогексилметил, циклопентилоксиметил, циклогексилоксиметил, циклогептилоксиметил, адамантиламино или пиперидинил;

R<sup>3</sup> представляет собой водород;



представляет собой азепанил, азоканил, азонанил, 2,3,4,7-тетрагидроазепинил, 2,3,6,7-тетрагидроазепинил, 1,4-дiazепанил, оксазепанил, 2,2-диметилазепанил, 3-гидроксиазепанил, 4-гидроксиазепанил, 4-метилазепанил, 4,4-

дифторазепанил, 4-метилпиперидинил, 2,2-диметилпиперидинил, 2,2-диметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2-диметил-3-метиленпиперидинил, 2,2-диметил-4-гидроксипиперидинил, 2,2-диметил-3-метоксипиперидинил, 2,2-диметил-4-метоксипиперидинил, 2,2,4,4-тетраметилпиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-4-метоксипиперидинил, 2,2-диметил-4-метоксиэтилпиперидинил, 2,2-диметил-3-метиленпиперидинил, 2,2-диметилпиперазинил, 2,2-диметил-4-гидроксипиперазинил, 2,2-диметилморфолинил, 2,2-диметил-3-оксопиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-оксопиперидинил, 2,2-диметил-4-тиоморфолинил, 3,3-диметил-4-тиоморфолинил или оксазепанил;

или его соль.

[0015]

[1-4] Соединение в соответствии с пунктом [1-1], где в общей формуле [I]

R<sup>1</sup> представляет собой этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 3-пентил, циклогексил или трифторметил;

R<sup>2</sup> представляет собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогексилосиметил, 1-циклогексилэтил, 4-метилциклогексилметил, 4-этилциклогексилметил, 4-трифторметилциклогексилметил, 4,4-диметилциклогексилметил, бицикло[2.2.1]гептанилметил, спиро[3.3]гептанилметил или адамантиламино;

R<sup>3</sup> представляет собой водород;

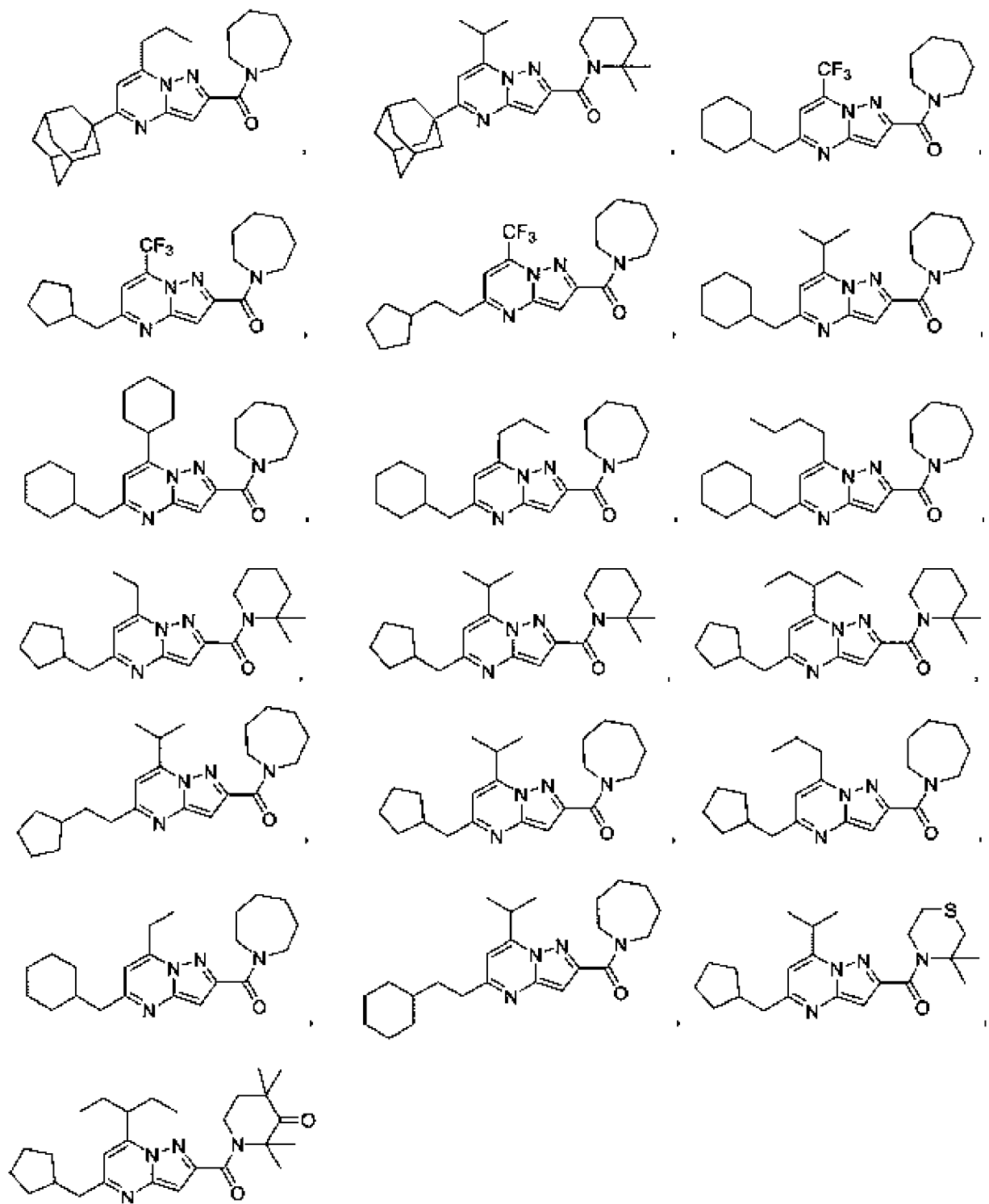


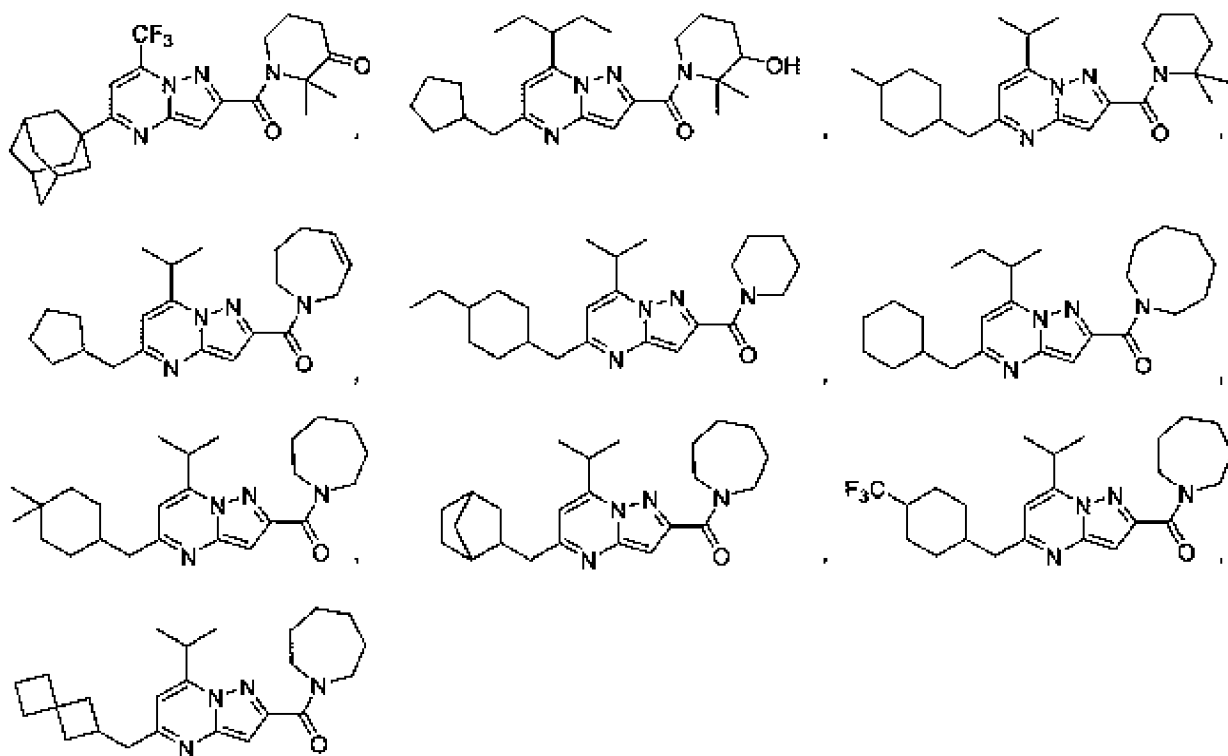
представляет собой пиперидинил, азепанил, азоканил, 2,3,4,7-тетрагидроазепанил, 2,2-диметилпиперидинил, 2,2-диметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2-диметил-3-оксопиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-оксопиперидинил или 3,3-диметил-4-тиоморфолинил;

или его соль.

[0016]

[1-5] Соединение в соответствии с пунктом [1-1], которое выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:





или его соль.

[0017]

[2] Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из пунктов [1-1] - [1-5] или его соль в качестве действующего ингредиента и фармацевтический приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0018]

[3-1] Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство для симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2, содержащее соединение в соответствии с любым из пунктов [1-1] - [1-5] или его соль.

[0019]

[3-2] Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство в соответствии с пунктом [3-1], где симптом, вызванный активацией PAR2, представляет собой кожный зуд.

[0020]

[3-3] Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство в соответствии с пунктом [3-2], где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутоенсибилизирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

[0021]



[3-4] Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство в соответствии с пунктом [3-1], где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

[0022]

[3-5] Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство в соответствии с пунктом [3-4], где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

[0023]

[4-1] Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция для симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2, содержащая соединение в соответствии с любым из пунктов [1-1] - [1-5] или его соль в качестве действующего ингредиента.

[0024]

[4-2] Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция в соответствии с пунктом [4-1], где симптом, вызванный активацией PAR2, представляет собой кожный зуд.

[0025]

[4-3] Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция в соответствии с пунктом [4-2], где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутоенсибилизирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

[0026]

[4-4] Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция в соответствии с пунктом [4-1], где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

[0027]

[4-5] Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция в соответствии с пунктом [4-4], где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

[0028]

[5-1] Способ лечения, профилактики и/или диагностики симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2, который включает с себя введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества соединения или его соли в соответствии с любым из пунктов [1-1] - [1-5].

[0029]

[5-2] Способ в соответствии с пунктом [5-1], где симптом, вызванный активацией PAR2, представляет собой кожный зуд.

[0030]

[5-3] Способ в соответствии с пунктом [5-2], где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутоенсибилизирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

[0031]

[5-4] Способ в соответствии с пунктом [5-1], где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

[0032]

[5-5] Способ в соответствии с пунктом [5-4], где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

[0033]

[6-1] Соединение или его соль в соответствии с любым из пунктов [1-1] - [1-5] для применения при лечении, профилактике и/или диагностике симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2.

[0034]

[6-2] Соединение или его соль в соответствии с пунктом [6-1], где симптом, вызванный активацией PAR2, представляет собой кожный зуд.

[0035]

[6-3] Соединение или его соль в соответствии с пунктом [6-2], где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутоенсибилизирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

[0036]

[6-4] Соединение или его соль в соответствии с пунктом [6-1], где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

[0037]

[6-5] Соединение или его соль в соответствии с пунктом [6-4], где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

[0038]

[7-1] Применение соединения или его соли в соответствии с любым из пунктов [1-1] - [1-5] при производстве лекарственного средства для лечения, профилактики и/или диагностики симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2.

[0039]

[7-2] Применение в соответствии с пунктом [7-1], где симптом, вызванный активацией PAR2, представляет собой кожный зуд.

[0040]

[7-3] Применение в соответствии с пунктом [7-2], где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутосенсibiliзирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

[0041]

[7-4] Применение в соответствии с пунктом [7-1], где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

[0042]

[7-5] Применение в соответствии с пунктом [7-4], где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

[0043]

[8-1] Трансдермальная лекарственная форма для местного применения, содержащая соединение в соответствии с любым из пунктов [1-1] - [1-5] или его соль в качестве действующего ингредиента и фармацевтический приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0044]

[8-2] Трансдермальная лекарственная форма для местного применения в соответствии с пунктом [8-1], которая находится в форме, выбранной из мази, крема, лосьона и пены.

#### ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0045]

Соединение или его соль согласно настоящему изобретению характеризуются отличной ингибирующей активностью в отношении PAR2. Более того, соединение или его соль согласно настоящему изобретению вызывает незначительное раздражение кожи или не вызывает его и характеризуется отличным всасыванием через кожу.

#### ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0046]

Ниже будут более детально описаны термины и выражения, использованные в

настоящем описании.

[0047]

В настоящем описании «галоген» представляет собой фтор, хлор, бром или йод. Он предпочтительно представляет собой фтор, хлор или бром, и более предпочтительно фтор или хлор.

[0048]

В настоящем описании «C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), и его конкретные примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, 3-метилбутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, 3-пентил, *n*-гексил, изогексил, 3-метилпентил, 1,1-диметилэтил, 1,2-диметилэтил, 2,2-диметилэтил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, и т. п.

Кроме того, «C<sub>1-6</sub> алкил» включает в себя C<sub>1-6</sub> алкил, в котором от 1 до 7 атомов водорода замещены атомами дейтерия.

[0049]

В настоящем описании «C<sub>1-6</sub> галогеналкил» представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), который замещен 1-4 галогенами, и его конкретные примеры включают фторметил, хлорметил, бромметил, йодметил, дифторметил, дихлорметил, дибромметил, трифторметил, трихлорметил, 2-фторэтил, 2-хлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1,2,2-тетрафторэтил, 3-хлорпропил, 2,3-дихлорпропил, 4,4,4-трихлорбутил, 4-фторбутил, 5-хлорпентил, 3-хлор-2-метилпропил, 5-бромгексил, 5,6-дибромгексил, и т. п.

[0050]

В настоящем описании «C<sub>3-8</sub> циклоалкил» представляет собой циклоалкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода (C<sub>3-8</sub>), и его конкретные примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, и т. п.

[0051]

В настоящем описании «C<sub>4-10</sub> бициклоалкил» представляет собой бициклический циклоалкил, содержащий от 4 до 10 атомов углерода (C<sub>4-10</sub>), и его конкретные примеры включают бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, и т. п.

[0052]

В настоящем описании «C<sub>6-12</sub> трициклоалкил» представляет собой трициклический циклоалкил, содержащий от 6 до 12 атомов углерода (C<sub>6-12</sub>), и его конкретные примеры включают адамантил, и т. п.

[0053]

В настоящем описании термин «C<sub>5-13</sub> спироалкил» включает в себя спиро[2,2]пентанил, спиро[2,3]гексанил, спиро[2,4]гептанил, спиро[2,5]октанил, спиро[2,6]нонанил, спиро[2,7]деканил, спиро[3,3]гептанил, спиро[3,4]октанил, спиро[3,5]нонанил, спиро[3,6]деканил, и т. п.

[0054]

В настоящем описании «C<sub>1-6</sub> алкокси» представляет собой неразветвленный или разветвленный алкокси, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), и его конкретные примеры включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, 3-метилбутокси, *n*-пентокси, изопентокси, неопентокси, 3-пентокси, *n*-гексокси, изогексокси, 3-метилпентокси, 1,1-диметилэтокси, 1,2-диметилэтокси, 2,2-диметилэтокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 2,2-диметилпропокси, и т. п.

[0055]

В настоящем описании «C<sub>3-8</sub> циклоалкокси» представляет собой циклоалкилокси, содержащий от 3 до 8 атомов углерода (C<sub>3-8</sub>), и его конкретные примеры включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси, циклооктилокси, и т. п.

[0056]

В настоящем описании «C<sub>1-6</sub> алкилтио» представляет собой неразветвленный или разветвленный алкилтио, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), и его конкретные примеры включают метилтио, этилтио, *n*-пропилтио, изопропилтио, 1-метилпропилтио, 2-метилпропилтио, *n*-бутилтио, изобутилтио, *втор*-бутилтио, *трет*-бутилтио, 3-метилбутилтио, *n*-пентилтио, изопентилтио, неопентилтио, 3-пентилтио, *n*-гексилтио, изогексилтио, 3-метилпентилтио, 1,1-диметилэтил, 1,2-диметилэтилтио, 2,2-диметилэтилтио, 1,1-диметилпропилтио, 1,2-диметилпропилтио, 2,2-диметилпропилтио, и т. п.

[0057]

В настоящем описании «моно- или ди- C<sub>1-6</sub> алкиламино» представляет собой амино с одним или двумя неразветвленными или разветвленными алкилами, содержащими от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), и его конкретные примеры включают метиламино, этиламино, *n*-пропиламино, изопропиламино, 1-метилпропиламино, 2-метилпропиламино, *n*-бутиламино, изобутиламино, *втор*-бутиламино, *трет*-бутиламино, 3-метилбутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, метилэтиламино, метилпропиламино, этилпропиламино, и т. п.

[0058]

В настоящем описании «C<sub>3-8</sub> циклоалкил-C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), который замещен циклоалкилом, содержащим от 3 до 8 атомов углерода (C<sub>3-8</sub>), и его конкретные примеры включают циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклогептилметил, циклооктилметил, циклопропилэтил, циклобутилэтил, циклопентилэтил, циклогексилэтил, циклогептилэтил, циклооктилэтил, циклогексил-2-пропил, и т. п.

[0059]

В настоящем описании «C<sub>4-10</sub> бициклоалкил-C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>),

который замещен бициклическим циклоалкилом, содержащим от 4 до 10 атомов углерода (C<sub>4-10</sub>), и его конкретные примеры включают бицикло[2.2.1]гептилметил, бицикло[2.2.2]октилметил, бицикло[2.2.1]гептилэтил, бицикло[2.2.2]октилэтил, и т. п.

[0060]

В настоящем описании «C<sub>6-12</sub> трициклоалкил-C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), который замещен трициклическим циклоалкилом, содержащим от 6 до 12 атомов углерода (C<sub>6-12</sub>), и его конкретные примеры включают адамантилметил, адамантилэтил, адамантилпропил, и т. п.

[0061]

В настоящем описании «C<sub>6-12</sub> трициклоалкиламино» представляет собой амин, замещенный трициклическим циклоалкилом, содержащим от 6 до 12 атомов углерода (C<sub>6-12</sub>), и его конкретные примеры включают адамантиламино, и т. п.

[0062]

В настоящем описании «C<sub>3-8</sub> циклоалкокси-C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1-6</sub>), который замещен циклоалкокси, содержащим от 3 до 8 атомов углерода (C<sub>3-8</sub>), и его конкретные примеры включают циклопропилоксиметил, циклобутилоксиметил, циклопентилоксиметил, циклогексилоксиметил, циклогептилоксиметил, циклооктаноксиметил, циклопропилоксиэтил, циклобутилоксиэтил, циклопентилоксиэтил, циклогексилоксиэтил, циклогептилоксиэтил, циклооктаноксиэтил, и т. п.

[0063]

В настоящем описании термин «5-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо или его оксо-форма, содержащее в качестве атома в составе кольца один атом азота, где гетероциклическое кольцо может дополнительно содержать в качестве атома в составе кольца один атом азота, один атом кислорода и/или один атом серы» включает в себя пирролидинил, пиперидинил, азепанил, азоканил, азонанил, азепинил, 2,3,4,7-тетрагидроазепинил, 2,3,6,7-тетрагидроазепинил, 1,4-дiazепанил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, diaзепанил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тиоморфолинил, и т. п.

[0064]

В настоящем описании термин «конденсирующий агент» конкретно не ограничен, и его примеры включают в себя 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (WSC-HCl), N, N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), N, N'-диизопропилкарбодиимид (DIC), N, N'-карбонилдиимидазол (CDI), хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM), гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (BOP), гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония (P<sub>u</sub>BOP), гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (HATU), гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбения (COMU), и т.п.,

предпочтительно WSC·HCl, NATU и COMU.

[0065]

В настоящем описании термин «галогенид магния» включает в себя фторид магния, хлорид магния, бромид магния, йодид магния, и т. п.

[0066]

В настоящем описании термин «добавка» конкретно не ограничен, и его примеры включают в себя 1-гидроксибензотриазол (HOBt), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (HOAt), N-гидрокси-сукцинимид (HOSu), этил(гидроксиимно)цианоацетат (Oxyma), 4-диметиламинопиридин (DMAP), триэтиламин (TEA), диизопропилэтиламин (DIPEA), N-метилморфолин, и т.п., предпочтительно HOBt, TEA и DIPEA.

[0067]

В настоящем описании термин «катализатор», используемый в реакции восстановления, конкретно не ограничен, и его примеры включают в себя палладированный уголь (Pd/C), платинированный уголь (Pt/C), и т.п.

[0068]

В настоящем описании термин «галогенирующий агент» конкретно не ограничен, и его примеры включают в себя фторирующий агент, хлорирующий агент, бромлирующий агент и йодирующий агент, такие как фторид калия, фторид тетрабутиламмония, трифторид (диэтиламино)серы, оксихлорид фосфора, трихлорид фосфора, пентахлорид фосфора, тионилхлорид, оксалилхлорид, трихлорфосфорная кислота, бром, оксидбромид фосфора, трибромид фосфора, йод, йодид натрия, и т.п.

[0069]

В настоящем описании термин «соединение меди» конкретно не ограничен, и его примеры включают в себя йодид меди (I), бромид меди (I), хлорид меди (I), и т.п.

[0070]

В настоящем описании термин «acid» конкретно не ограничен и включает в себя неорганическую кислоту, органическую кислоту, и т.п. Примеры «неорганической кислоты» включают хлористоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, бромистоводородную кислоту, фосфорную кислоту, и т. п. Примеры «органической кислоты» включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, щавелевую кислоту, фталевую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, янтарную кислоту, метансульфоновую кислоту, *пара*-толуолсульфоновую кислоту, 10-камфорсульфоновую кислоту, и т.п.

Указанные кислоты используют по отдельности или в виде смеси двух или более кислот.

[0071]

В настоящем описании термин «основание» конкретно не ограничен и включает в себя неорганическое основание, органическое основание, и т.п.

Примеры «неорганического основания» включают гидроксиды щелочных металлов (например, гидроксид лития, гидроксид натрия и гидроксид калия), гидроксиды щелочно-

земельных металлов (например, гидроксид магния, гидроксид кальция и гидроксид бария), карбонаты щелочных металлов (например, карбонат натрия, карбонат калия и карбонат цезия), карбонаты щелочно-земельных металлов (например, карбонат магния, карбонат кальция и карбонат бария), гидрокарбонаты щелочных металлов (например, гидрокарбонат натрия и гидрокарбонат калия), фосфаты щелочных металлов (например, фосфат натрия, фосфат калия и фосфат церия), фосфаты щелочно-земельных металлов (например, фосфат магния и фосфат кальция), алкоксиды щелочных металлов (например, метоксид натрия, этоксид натрия, *трет*-бутоксид натрия и *трет*-бутоксид калия), гидрид щелочных металлов (например, гидрид натрия и гидрид калия), и т.п.

Примеры «органического основания» включают триалкиламины (например, триметиламин, триэтиламин и N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA)), диалкиламин (например, диэтиламин и диизопропиламин), 4-диметиламинопиридин (DMAP), N-метилморфолин, пиколин, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), и т. п. Указанные основания используют по отдельности или в виде смеси двух или более оснований.

Основание предпочтительно представляет собой DMAP или TEA. Указанные основания используют по отдельности или в виде смеси двух или более оснований.

[0072]

В настоящем описании термин «амин» конкретно не ограничен, и его примеры включают в себя триалкиламин (например, триметиламин, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA)), диалкиламин (например, диэтиламин, диизопропиламин), диалкиланилин (например, N, N-диэтиланилин, N, N-диметиланилин), и т.п.

[0073]

Термин «соединение палладия», используемый в настоящем описании, конкретно не ограничен, и его примеры включают в себя катализаторы четырехвалентного палладия, такие как тетрагидрат гексахлорпалладата (IV) натрия и гексахлорпалладат (IV) калия; катализаторы двухвалентного палладия, такие как аддукт дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) и дихлорметана ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (XPhos Pd G3), хлорид палладия (II), бромид палладия (II), ацетат палладия (II), ацетилацетонат палладия (II), дихлорбис(бензонитрил)палладий (II), дихлорбис(ацетонитрил)палладий (II), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II), дихлортетраамин палладия (II), дихлор(циклоокта-1,5-диен)палладий (II), трифторацетат палладия (II), и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия (II) и дихлорметана; и катализаторы нулевалентного палладия, такие как трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ), комплекс трис(добензилиденацетон)дипалладия (0) и хлороформа, и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ). Указанные соединения палладия используют по отдельности или в виде смеси двух или более соединений.

[0074]



Конкретные примеры «уходящей группы», используемые в настоящем описании, включают галоген,  $C_{1-18}$  алкансульфонил, низший алкансульфонилокси, арилсульфонилокси, аралкилсульфонилокси, пергалогеналкансульфонилокси, сульфонио, толуолсульфокси, и т.п. Предпочтительная уходящая группа представляет собой галоген.

[0075]

«Галоген» представляет собой фтор, хлор, бром или йод.

[0076]

Примеры « $C_{1-18}$  алкансульфонила» включают неразветвленный или разветвленный алкансульфонил, содержащий от 1 до 18 атомов углерода ( $C_{1-18}$ ), и его конкретные примеры включают метансульфонил, 1-пропансульфонил, 2-пропансульфонил, бутансульфонил, циклогексансульфонил, додекансульфонил, октадекансульфонил, и т.п.

[0077]

Примеры «низшего алкансульфонилокси» включают неразветвленный или разветвленный алкансульфонилокси, содержащий от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), и его конкретные примеры включают метансульфонилокси, этансульфонилокси, 1-пропансульфонилокси, 2-пропансульфонилокси, 1-бутансульфонилокси, 3-бутансульфонилокси, 1-пентансульфонилокси, 1-гексансульфонилокси, и т.п.

[0078]

Примеры «арилсульфонилокси» включают фенилсульфонилокси, необязательно содержащий в качестве заместителя на фенильном кольце от 1 до 3 групп, выбранных из группы, состоящей из неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), неразветвленного или разветвленного алкокси, содержащего от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), нитро и галогена, нафтилсульфонилокси, и т.п. Конкретные примеры «фенилсульфонилокси, необязательно содержащего заместитель(и)» включают фенилсульфонилокси, 4-метилфенилсульфонилокси, 2-метилфенилсульфонилокси, 4-нитрофенилсульфонилокси, 4-метоксифенилсульфонилокси, 2-нитрофенилсульфонилокси, 3-хлорфенилсульфонилокси, и т.п. Конкретные примеры «нафтилсульфонилокси» включают  $\alpha$ -нафтилсульфонилокси,  $\beta$ -нафтилсульфонилокси, и т.п.

[0079]

Примеры «аралкилсульфонилокси» включают неразветвленный или разветвленный алкансульфонилокси, содержащий от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), который замещен фенилом, необязательно содержащим в качестве заместителя на фенильном кольце от 1 до 3 групп, выбранных из группы, состоящей из неразветвленного или разветвленного алкила, содержащего от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), неразветвленного или разветвленного алкокси, содержащего от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), нитро и галогена; и неразветвленный или разветвленный алкансульфонилокси, содержащий от 1 до 6 атомов углерода ( $C_{1-6}$ ), который замещен нафтилом, и т.п. Конкретные примеры «алкансульфонилокси, замещенного фенилом» включают бензилсульфонилокси, 2-фенилэтилсульфонилокси, 4-фенилбутилсульфонилокси, 4-метилбензилсульфонилокси, 2-метилбензилсульфонилокси,

4-нитробензилсульфонилокси, 4-метоксибензилсульфонилокси, 3-хлорбензилсульфонилокси, и т. п. Конкретные примеры «алкансульфонилокси, замещенного нафтилом» включают  $\alpha$ -нафтилметилсульфонилокси,  $\beta$ -нафтилметилсульфонилокси, и т.п.

[0080]

Конкретные примеры «пергалогеналкансульфонилокси» включают трифторметансульфонилокси, и т.п.

[0081]

Конкретные примеры «сульфонио» включают диметилсульфонио, диэтилсульфонио, дипропилсульфонио, ди(2-цианоэтил)сульфонио, ди(2-нитроэтил)сульфонио, ди(аминоэтил)сульфонио, ди(2-метиламиноэтил)сульфонио, ди(2-диметиламиноэтил)сульфонио, ди(2-гидроксиэтил)сульфонио, ди(3-гидроксипропил)сульфонио, ди(2-метоксиэтил)сульфонио, ди(2-карбамоилэтил)сульфонио, ди(2-карбамоилэтил)сульфонио, ди(2-карбоксиэтил)сульфонио, ди(2-метоксикарбонилэтил)сульфонио, дифенилсульфонио, и т. п.

[0082]

«Растворитель», используемый в реакциях в настоящем описании, может представлять собой инертный в данной реакции растворитель, и его примеры включают воду, простые эфиры (например, диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, циклопентилметилловый эфир, диэтиленгликоль-диметиловый эфир и этиленгликоль-диметиловый эфир), галогенуглеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорид углерода), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол и ксилол), низшие спирты (например, метанол, этанол и изопропанол) и полярные растворители (например, N, N-диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диметилсульфоксид (DMSO), триамид гексаметилфосфорной кислоты и ацетонитрил). Указанные растворители используют по отдельности или в виде смеси двух или более растворителей.

[0083]

Ниже разъяснены различные заместители в соединении, представленном общей формулой [I] согласно настоящему изобретению (здесь и далее называемом «соединением [I]»).

[0084]

В соединении [I]  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкокси,  $C_{1-6}$  алкилтио, или моно- или ди-  $C_{1-6}$  алкиламино, предпочтительно этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, *трет*-бутил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-1-бутил, 1-пентил, 3-пентил, 1-гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-метилциклогексил, трифторметил, 1,1-дифторэтил, пропокси, циклогексилокси, этилтио, метилпропиламино или дипропиламино, более предпочтительно этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 3-пентил, циклогексил или

трифторметил.


[0085]

В соединении [I]  $R^2$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{4-10}$  бициклоалкил, необязательно замещенный галогеном или  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{5-13}$  спироалкил,  $C_{6-12}$  трициклоалкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный галогеном,  $C_{1-6}$  алкилом или  $C_{1-6}$  галогеналкилом,  $C_{3-8}$  циклоалкокси- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{4-10}$  бициклоалкил- $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный галогеном или  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{6-12}$  трициклоалкил- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{6-12}$  трициклоалкиламино или пиперидинил, предпочтительно циклопентил, циклогексил, 1-метилциклогексил, 4-бутилциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанилметил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, декагидронафтил, адамантил (трицикло[3.3.1.1]деканил), спиро[2,5]октанил, спиро[3,3]гептанилметил, 1-циклогексилциклопропил, 1-метилциклогексилметил, 2-метилциклогексилметил, 3-метилциклогексилметил, 4-метилциклогексилметил, 3,5-диметилциклогексилметил, 4-этилциклогексилметил, 4-бутилциклогексилметил, 4-фторциклогексилметил, 4-метоксициклогексилметил, 4-трифторметилциклогексилметил, 4,4-дифторциклогексилметил, 4,4-диметилциклогексилметил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогексилпропил, циклогексилбутил, циклогептилметил, 1-циклогексилэтил, адамантилметил, 4-метилциклогексилметил, циклопентилоксиметил, циклогексилоксиметил, циклогептилоксиметил, адамантиламино или пиперидинил, более предпочтительно циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклопентилоксиметил, 1-циклогексилэтил, 4-метилциклогексилметил, 4-этилциклогексилметил, 4-трифторметилциклогексилметил, 4,4-диметилциклогексилметил, бицикло[2.2.1]гептанилметил, спиро[3.3]гептанилметил или адамантиламино.

[0086]

В соединении [I]  $R^3$  представляет собой водород, галоген или  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно водород, фтор, хлор, бром, или йод, более предпочтительно водород или фтор, еще более предпочтительно водород.

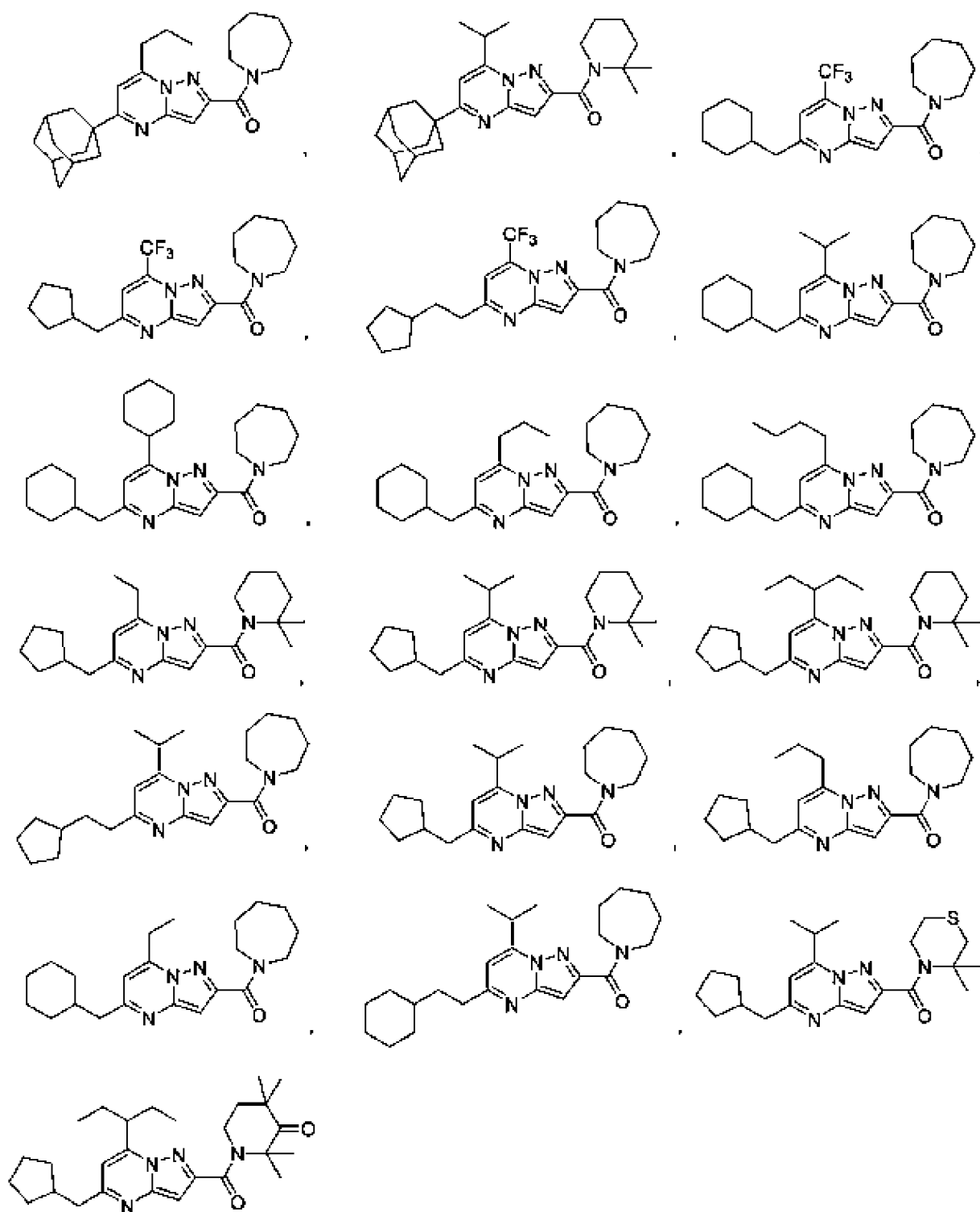
[0087]

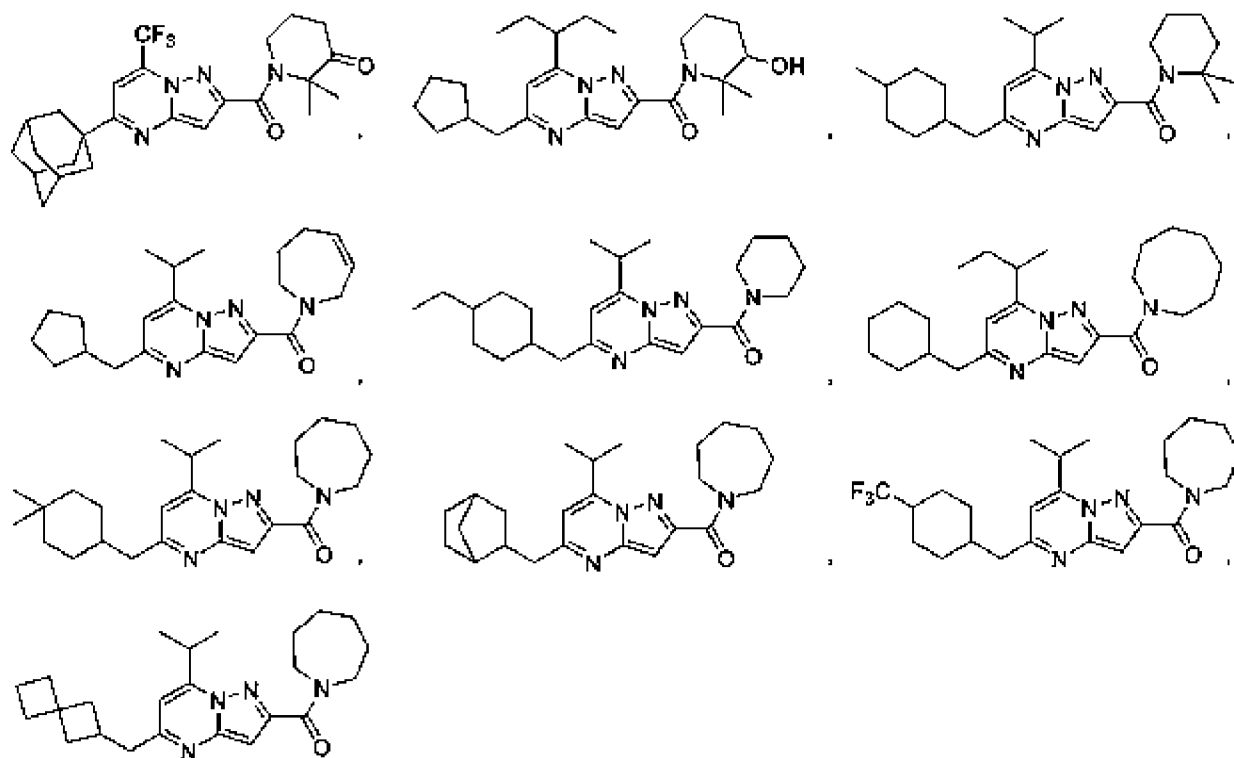
В соединении [I]  представляет собой 5-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо или его оксо-форму, содержащие в качестве атома в составе кольца один атом азота, которые могут содержать галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкил, гидроксильный или метилден в качестве заместителя, где гетероциклическое кольцо может дополнительно содержать в качестве атома в составе кольца один атом азота, один атом кислорода и/или один атом серы, предпочтительно пиперидинил, азепанил, азоканил, азонанил, азепинил, 2,3,4,7-тетрагидроазепинил, 2,3,6,7-

тетрагидроазепинил, диазепанил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксазепанил или его оксо-форму, где гетероциклическое кольцо может содержать галоген, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>1-6</sub> алкокси или гидроксигруппы в качестве заместителя, более предпочтительно азепанил, азоканил, азонанил, 2,3,4,7-тетрагидроазепинил, 2,3,6,7-тетрагидроазепинил, 1,4-дiazепанил, оксазепанил, 2,2-диметилазепанил, 3-гидроксиазепанил, 4-гидроксиазепанил, 4-метилазепанил, 4,4-дифторазепанил, 4-метилпиперидинил, 2,2-диметилпиперидинил, 2,2-диметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2-диметил-3-метиленпиперидинил, 2,2-диметил-4-гидроксипиперидинил, 2,2-диметил-3-метоксипиперидинил, 2,2-диметил-4-метоксипиперидинил, 2,2,4,4-тетраметилпиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-4-метоксипиперидинил, 2,2-диметил-4-метоксиэтилпиперидинил, 2,2-диметил-3-метиленпиперидинил, 2,2-диметилпиперазинил, 2,2-диметилморфолинил, 2,2-диметил-3-оксопиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-оксопиперидинил, 2,2-диметил-4-тиоморфолинил, 3,3-диметил-4-тиоморфолинил или оксазепанил, более предпочтительно пиперидинил, азепанил, азоканил, 2,3,4,7-тетрагидроазепинил, 2,2-диметилпиперидинил, 2,2-диметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2-диметил-3-оксопиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-оксопиперидинил, или 3,3-диметил-4-тиоморфолинил.

[0088]

Конкретные примеры соединения [I] включают в себя:





[0089]

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение [I] или его соль в качестве действующего ингредиента и фармацевтический приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0090]

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к терапевтическому, профилактическому и/или диагностическому средству для симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2, содержащему соединение [I] или его соль.

[0091]

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к терапевтической, профилактической и/или диагностической фармацевтической композиции для симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2, содержащей соединение [I] или его соль в качестве действующего ингредиента.

[0092]

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения, профилактики и/или диагностики симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2, который включает с себя введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества соединения [I] или его соли.

[0093]

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению [I] или его соли для применения при лечении, профилактике и/или диагностике симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2.

[0094]

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к применению соединения [I] или его соли при производстве лекарственного средства для лечения, профилактики и/или диагностики симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2.

[0095]

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к трансдермальной лекарственной форме для местного применения, содержащей соединение [I] или его соль в качестве действующего ингредиента и фармацевтический приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[0096]

В настоящем описании предпочтительные варианты осуществления и альтернативы, касающиеся различных характерных черт соединения [I] или его соли, применения, способа и композиции согласно настоящему изобретению, могут быть объединены, и за исключением случаев, когда это несовместимо с сущностью изобретения, представление комбинации предпочтительных вариантов осуществления и альтернатив, касающихся различных характерных черт, также включено в настоящее изобретение.

[0097]

Ниже будет описан способ получения соединения [I]. Соединение [I] может быть получено в соответствии со способом получения, описанным ниже. Указанные способы получения являются примерами, и способ получения соединения [I] ими не ограничивается.

[0098]

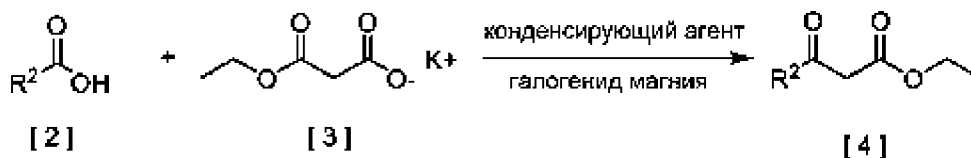
В представленных ниже формулах реакции, в случае проведения реакции алкилирования, реакции гидролиза, реакции аминирования, реакции эстерификации, реакции амидирования, реакции этерификации, реакции нуклеофильного замещения, реакции присоединения, реакции окисления, реакции восстановления, и т.п., указанные реакции проводят в соответствии со способами, известными *per se*. Примеры таких способов включают способы, описанные в документах Experimental Chemistry (5th edition, The Chemical Society of Japan ed., Maruzen Co., Ltd.); Organic Functional Group Preparations, 2nd edition, Academic Press, Inc. (1989); Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989); Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th edition, (2006) written by P.G.M. Wuts and T.W. Greene; и т.п.

[0099]

Общий путь синтеза (1) соединения [I]

[0100]

Стадия 1



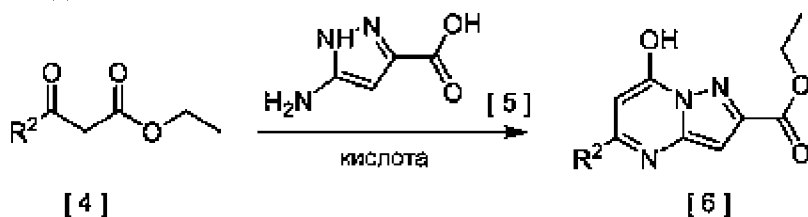
где значение каждого символа определено выше.

[0101]

Промежуточное соединение [4] для получения соединения [I] может быть получено в соответствии реакцией, указанной на описанном выше пути синтеза. Более конкретно, промежуточное соединение [4] может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения [2] с соединением [3] в инертном в данной реакции растворителе в присутствии конденсирующего агента и галогенида магния.

[0102]

Стадия 2



где значение каждого символа определено выше.

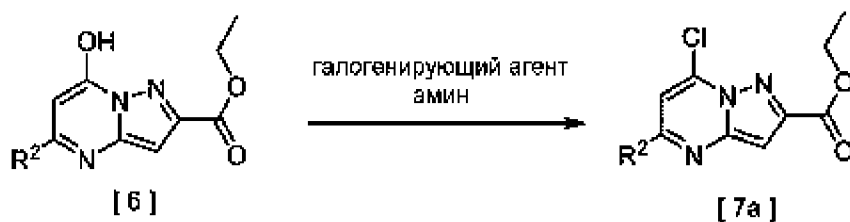
[0103]

Промежуточное соединение [6] для получения соединения [I] может быть получено в соответствии реакцией, указанной на описанном выше пути синтеза. Более конкретно, промежуточное соединение [6] может быть получено путем реакции закрытия цикла соединения [4] с соединением [5] в этаноле в присутствии кислоты.

Растворитель, используемый в данной реакции, не ограничен этанолом, а также включает спирты, такие как метанол и пропанол. В таких случаях, сложные этиловые эфиры промежуточного соединения [6] не формируются, а в зависимости от использованного растворителя формируется сложный алкиловый промежуточного соединения [6].

[0104]

Стадия 3



где значение каждого символа определено выше.

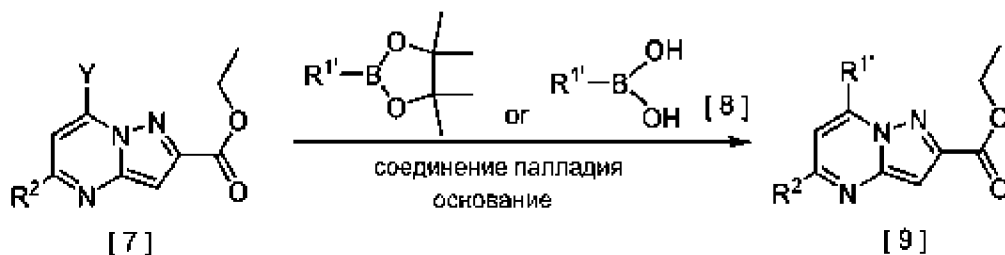
[0105]

Промежуточное соединение [7a] для получения соединения [I] может быть получено в соответствии реакцией, указанной на описанном выше пути синтеза. Более конкретно, промежуточное соединение [7a] может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения [6] с галогенирующим агентом в инертном в данной реакции растворителе в присутствии амина.

[0106]

Стадия 4-1





где Y представляет собой уходящую группу, R<sup>1'</sup> представляет собой определенный выше R<sup>1</sup> или его частично ненасыщенную форму, и значения других символов определены выше.

[0107]

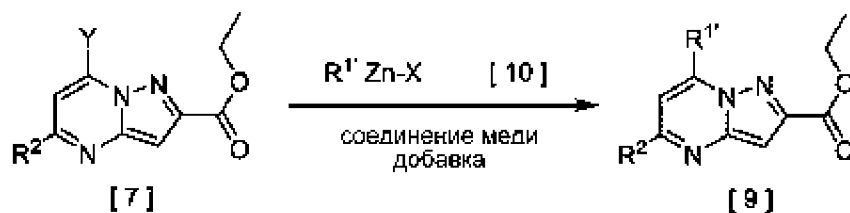
Промежуточное соединение [9] для получения соединения [I] может быть получено в соответствии реакцией, указанной на описанном выше пути синтеза. Более конкретно, промежуточное соединение [9] может быть получено в реакции сочетания по Сузуки соединения [7], содержащего уходящую группу, с соединением бороновой кислоты [8] в инертном в данной реакции растворителе в присутствии основания и соединения палладия.

[0108]

«Соединение бороновой кислоты», используемое в данной реакции, может представлять собой либо сложный эфир бороновой кислоты, либо бороновую кислоту.

[0109]

Стадия 4-2



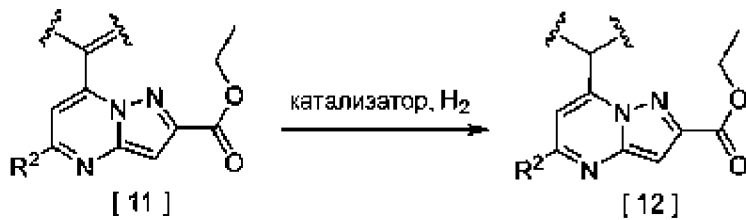
где X и Y представляют собой уходящие группы, R<sup>1'</sup> представляет собой определенный выше R<sup>1</sup> или его частично ненасыщенную форму, и значения других символов определены выше.

[0110]

Промежуточное соединение [9] для получения соединения [I] также может быть получено в соответствии с реакцией, указанной на описанном выше пути синтеза. Более конкретно, промежуточное соединение [9] может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения [7], содержащего уходящую группу, с цинкорганическим соединением [10] в инертном в данной реакции растворителе в присутствии соединения меди и добавки.

[0111]

Стадия 5



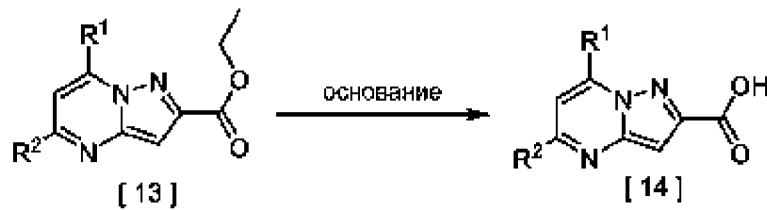
где значение каждого символа определено выше.

[0112]

Промежуточное соединение [12] для получения соединения [I] может быть получено в соответствии реакцией, указанной на описанном выше пути синтеза. Более конкретно, промежуточное соединение [12] может быть получено путем присоединения водорода к соединению [11] в инертном в данной реакции растворителе в присутствии катализатора.

[0113]

Стадия 6



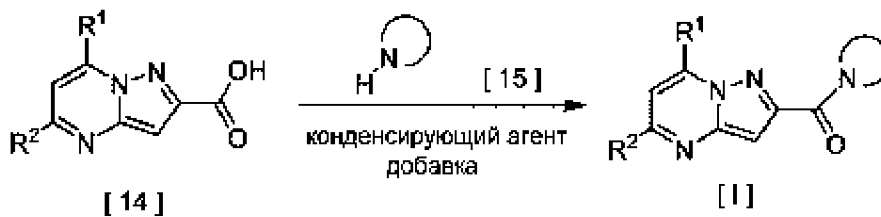
где значение каждого символа определено выше.

[0114]

Промежуточное соединение [14] для получения соединения [I] может быть получено в соответствии реакцией, указанной на описанном выше пути синтеза. Более конкретно, промежуточное соединение [14] может быть получено путем деэстерификации соединения [13] в инертном в данной реакции растворителе в присутствии основания.

[0115]

Стадия 7



где значение каждого символа определено выше.

[0116]

Соединение [I] может быть получено в соответствии реакцией, указанной на описанном выше пути синтеза. Более конкретно, соединение [I] может быть получено в реакции амидирования соединения [14] циклическим амином [15] в инертном в данной реакции растворителе в присутствии конденсирующего агента и добавки.

[0117]

Другие реакционные условия (температура реакции, время реакции, и т. д.) могут быть определены соответствующим образом, основываясь на каждой известной реакции.

[0118]

Каждая реакция, изображенная на представленном выше пути синтеза, является общей реакцией согласно настоящему изобретению, и последовательность реакций может быть прямой и обратной при условии получения целевого соединения.

[0119]

В упомянутых выше уравнениях каждой реакции полученный продукт может быть использован в виде реакционного раствора или в виде своего неочищенного продукта в последующей реакции. Тем не менее, продукт может быть выделен из реакционной смеси в соответствии с общепринятым способом или легко очищен с использованием обычных средств разделения. Примеры обычных средств разделения включают перекристаллизацию, дистилляцию или хроматографию.

[0120]

На упомянутых выше стадиях исходное соединение, промежуточное соединение и целевое соединение, и соединение или его соль согласно настоящему изобретению, включают в себя геометрические изомеры, стереоизомеры, оптические изомеры и таутомеры. Различные изомеры могут быть разделены в соответствии с общим способом оптического расщепления. Они также могут быть получены из соответствующего оптически активного исходного соединения.

[0121]

Соединение или его соль согласно настоящему изобретению может быть получено в соответствии со способами синтеза, указанными на представленных выше уравнениях реакции, или аналогичными им способами.

[0122]

Если конкретный способ получения исходного вещества, используемого для получения соединения или его соли согласно настоящему изобретению не описан, то исходное вещество может представлять собой коммерчески доступный продукт или может представлять собой продукт, полученный в соответствии со способом, известным *per se*, или аналогичным им способом.

[0123]

Исходное соединение и целевое соединение на упомянутых выше стадиях может использоваться в форме соответствующей соли. Примеры соли включают соли, сходные с солями, приведенными в последующем в качестве солей соединения [I] согласно настоящему изобретению.

[0124]

Соединение согласно настоящему изобретению включает в себя свои солевые формы, включая форму кислотно-аддитивной соли, или в зависимости от типа заместителя может быть сформирована соль с основанием. Примеры «кислоты» включают неорганическую кислоту (например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, и т. д.); органическую кислоту (например, метансульфоновую кислоту, *пара*-толуолсульфоновую кислоту,

уксусную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, и т. д.); и т. п. Примеры «основания» включают неорганическое основание (например, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, карбонат натрия, карбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия, и т. д.); органическое основание (например, метиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, трис(гидроксиметил)метиламин, дициклогексиламин, N, N'-добензилэтилендиамин, гуанидин, пиридин, пиколин, холин, и т. д.); соли аммония; и т. п. Кроме того, может быть сформирована соль с аминокислотой, такой как лизин, аргинин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, и т. п.

[0125]

Соединение согласно настоящему изобретению включает в себя соединение, в котором один или несколько атомов замещены одним или несколькими изотопами. Примеры изотопов включают дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ , и т. п.

[0126]

Соединение [I] согласно настоящему изобретению включает в себя фармакологически приемлемые пролекарства. Примеры заместителей, которые могут быть модифицированы для получения пролекарств, включают такие реакционноспособные функциональные группы, как -ОН, -СООН, amino, и т. п. Модифицирующие группы указанных функциональных групп выбирают соответствующим образом из «заместителей» в настоящем описании.

[0127]

Соединение, представленное общей формулой [I], или его фармацевтически приемлемая соль применимы в качестве терапевтических средств, профилактических средств, средств, препятствующих прогрессии, или диагностических средств для симптомов и/или заболеваний с гиперфункцией PAR2. Кроме того, соединение, представленное общей формулой [I], или его соль характеризуются ингибирующей активностью в отношении PAR2, а потому применимы в качестве инструментов исследования физиологических эффектов PAR2.

[0128]

Примеры симптомов и/или заболеваний с гиперфункцией PAR2 включают зуд, кожные заболевания, аллергические заболевания, воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания и злокачественные опухоли.

[0129]

Соединение, представленное общей формулой [I], или его соль демонстрируют отличную противозудную активность *in vivo*, а потому применимы в качестве средств против зуда и терапевтических или профилактических средств для различных заболеваний, сопровождающихся зудом. Примеры заболеваний, сопровождающегося зудом, включают atopический дерматит, крапивницу, экземы, дефицит секреции сальных желез, экзему с дефицитом секреции сальных желез, старческий зуд, ксеродермию, сенильный ксероз,

пруриго, себорейный дерматит, псориаз, контактный дерматит, укус насекомого, гусеничный дерматит, фоточувствительность, гиперчувствительность к фруктам, нейродермит, аутоенсибилизирующий дерматит, зуд при почечном диализе, зуд, ассоциированный с хронической болезнью печени, узелковый амилоидоз кожи, паховая дерматофития, кожный кандидоз, чесотку, зуд по причине клещей, вшей, лекарственной сыпи или приема опиоидного анальгетика, атопический кератоконъюнктивит, инфекционный кератоконъюнктивит, весеннюю простуду, и т. п. Дополнительные примеры заболевания, сопровождающегося зудом, включают заболевания, вызванные внутренними причинами (злокачественная опухоль, диабет, болезнь печени, почечная недостаточность, подагра, заболевание щитовидной железы, нарушение со стороны крови), паразитарную, грибковую, вирусную инфекцию, и т.п., психогенный стресс, гиперчувствительность к лекарствам или беременность.

[0130]

Конкретные примеры заболевания включают кожные заболевания (например, атопический дерматит, псориаз, экзема, склеродермию или дерматит), астму, бронхит, аллергические реакции, аллергическую контактную гиперчувствительность, аллергический кератоконъюнктивит, артрит (включая остеоартрит, остеоартрит, спондилоартрит, артрит при подагре, системную красную волчанку, ювенильный артрит и хронический ревматоидный артрит), аутоиммунные заболевания, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз, саркоидоз, синдром Бехчета, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, болезнь Альцгеймера, токсические процессы при трансплантации органов, злокачественные опухоли (например, солидные злокачественные опухоли, включая злокачественную опухоль толстого кишечника, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль легкого и злокачественную опухоль предстательной железы; злокачественные заболевания системы кроветворения, включая лейкоз и лимфому; болезнь Ходжкина; апластическую анемию, злокачественную опухоль кожи и семейный аденоматозный полипоз), гемофилию, кахексию, инвазию опухоли, рост опухоли, метастазирование опухоли, и т.п.

[0131]

Последующее представляет собой описание дозировки и дозированных форм лекарственного средства, содержащего соединение согласно настоящему изобретению в качестве действующего ингредиента, такого как терапевтическое средство, профилактическое средство или диагностическое средство для описанных выше заболеваний.

[0132]

Соединение согласно настоящему изобретению может вводиться перорально или парентерально и может применяться в отношении людей и отличных от людей животных в различных лекарственных формах, подходящих для перорального или парентерального введения в виде фармацевтической композиции с соответствующими добавками, основами или носителями. Например, в случае перорального введения, оно может вводиться в

традиционно используемой дозированной форме, такой как таблетка, капсулы, сироп, суспензия, и т.д. В случае парентерального введения, оно может вводиться в форме инъекции или глазных капель в виде жидкости, такой как раствор, эмульсия, суспензия, и т.д., вводиться ректально в форме суппозитория, или вводиться в виде трансдермальной лекарственной формы для местного применения, такой как мазь, крем, лосьон, спрей, и т.д.

[0133]

Такие дозированные формы могут быть получены в соответствии с общими способами, путем смешивания действующего ингредиента с вспомогательными средствами, такими как носители, вспомогательные вещества, связывающие вещества, стабилизаторы, и т.д. В случае использования в форме инъекции, они могут быть растворены или суспендированы в физиологически приемлемом носителе, таком как вода, физиологический солевой раствор, масло, раствор глюкозы, и т.п. При необходимости к ним могут быть добавлены вспомогательные средства, такие как эмульгаторы, стабилизаторы, соли-регуляторы осмотического давления, солюбилизаторы или буферы.

[0134]

В случае введения в виде трансдермальной лекарственной формы для местного применения, в дополнение к основам при необходимости могут быть добавлены стабилизаторы, консерванты, эмульгаторы, стабилизаторы суспензии, антиоксиданты, ароматические вещества, наполнители или другие вещества, способствующие трансдермальному всасыванию. Примеры основы в мази включают жирное масло, ланолин, вазелин, парафин, Plastibase, гликоль, высшую жирную кислоту, высший спирт, и т.д. Примеры основы в лосьоне включают этанол, глицерин, гликоль, и т.д. Примеры основы в жидком препарате включают этанол, воду, гликоль, и т.д.

[0135]

Доза и число доз может варьировать в зависимости от целевых заболеваний, симптома, возраста, массы тела пациента, и т. д., дозированных форм, и т. п. В случае перорального введения, действующий ингредиент обычно может вводиться взрослым в диапазоне доз приблизительно от 1 до 1000 мг в сутки, предпочтительно приблизительно от 10 до 500 мг в сутки в однократной или многократной разделенной дозах. В случае введения в виде инъекции, действующий ингредиент может вводиться взрослым в диапазоне доз приблизительно от 0,1 приблизительно до 500 мг, предпочтительно приблизительно от 3 приблизительно до 100 мг в однократной или многократной разделенной дозах. В случае введения в виде трансдермальной лекарственной формы, подходящее количество действующего ингредиента может наноситься на пораженную область однократно или несколько раз в сутки.

[0136]

Соединение согласно настоящему изобретению характеризуется отличной трансдермальной всасываемостью, а потому предпочтительно применяется в трансдермальной лекарственной форме для местного применения, такой как мазь, крем и лосьон.

[0137]

Соединение согласно настоящему изобретению может применяться в комбинации со стероидом (например, клобетазола пропионат, дифлукортолона валерат, сложный эфир бетаметазона и валериановой кислоты, гидрокортизона бутират), ингибитором кальциневрина (например, циклоспорин, такролимус), ингибитором JAK (например, делгоцитиниб, барицитиниб), ингибитором PDE4 (например, крисаборол, апремиласт), витамином D и его производным (например, максакальцитол), производным витамина A (например, адапален), болезнь-модифицирующим противоревматическим средством (DMARD, например, метотрексат), κ-опиоидным антагонистом (например, налфурафина гидрохлорид), противоаллергическим средством, антигистаминным препаратом (например, натрия кромогликат, tranist, суплатаста тозилат, хлорфенирамина малеат, фексофенадина гидрохлорид, олопатадина гидрохлорид, биластин, рупатадина фумарат), увлажнителем (например, аналог гепарина, мочевины, оксид цинка), анти-TNF $\alpha$ -антителом (например, инфликсимаб, адалимумаб), анти-IL-4/13R-антителом (например, дупилумаб), анти-IL-12/23p40-антителом (например, устекинумаб), анти-IL-13-антителом (например, лебрикизумаб), анти-IL-17-антителом (например, секукинумаб, иксекизумаб), анти-IL-17R-антителом (например, бродалумаб), анти-IL-23-антителом (например, гуселькумаб), анти-IL-31R-антителом (например, немолизумаб).

[0138]

Если соединение согласно настоящему изобретению применяется в комбинации с сопутствующим лекарством, то каждое соединение может вводиться в одно и то же время, по отдельности приблизительно в одно и то же время или по отдельности в разное время. Соединение и сопутствующее лекарство также могут быть смешаны и вводиться в виде единого препарата.

[0139]

Раскрытия всех патентных документов и непатентных документов, процитированных в настоящем описании, включены во всей их полноте в настоящий документ посредством ссылки.

#### ПРИМЕРЫ

[0140]

В последующем настоящее изобретение будет объяснено подробно со ссылкой на Тестовые примеры, Справочные примеры и Примеры, которые не должны истолковываться как ограничивающие, и настоящее изобретение может быть изменено в рамках объема настоящего изобретения.

В настоящем описании могут использоваться следующие сокращения.

[0141]

Сокращения	Значения
REX	Справочный пример №
EX	Пример №

STR	Структурная формула
RProp	Способ получения (номера указывают на то, что соединение было получено с использованием соответствующих исходных веществ тем же путем, что и соединение Справочного примера с тем же номером, что и номер Справочного примера)
Prop	Способ получения (номера указывают на то, что соединение было получено с использованием соответствующих исходных веществ тем же путем, что и соединение Примера с тем же номером, что и номер Примера)
Данные	Физические свойства (NMR1: $\delta$ (м. д.) при $^1\text{H}$ -ЯМР в $\text{DMSO-}d_6$ ; NMR2: $\delta$ (м. д.) при $^1\text{H}$ -ЯМР в $\text{CDCl}_3$ ); MS: масс-спектр)
AcOEt	этилацетат
AcOH	уксусная кислота
AcOK	ацетат калия
AcONa	ацетат натрия
$\text{BBr}_3$	трибромид бора
$n\text{-BuLi}$	<i>n</i> -бутиллитий
$\text{tBu}_3\text{P-HBF}_4$	три- <i>трет</i> -бутилфосфония тетрафенилборат
$(\text{BPin})_2$	бис(пинаколато)дибор
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
COMU	(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)-диметиламиноморфолинокарбения гексафторфосфат
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорпероксибензойная кислота
CPME	циклопентилметилловый эфир
$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	карбонат цезия
DBU	1,8-диазабцикло[5.4.0]-7-ундецен
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DHP	3,4-дигидро-2H-пиран
DIBAL	диизобутилалюминия гидрид
DIBOC	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
DIPEA	диизопропилэтиламин



DMA	N, N-диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	N, N-диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилазид
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат
HCl	хлористоводородная кислота
гексан	<i>n</i> -гексан
HOBT	1-гидроксибензотриазол
IPA	2-пропанол
ИPE	диизопропиловый эфир
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	фосфат калия
KHCO <sub>3</sub>	гидрокарбонат калия
KOH	гидроксид калия
KOtBu	<i>трет</i> -бутоксид калия
LAH	алюмогидрид лития
LDA	диизопропиламид лития
LHMDS	гексаметилдисилазид лития
LiOH	гидроксид лития
MeCN	ацетонитрил
MEK	2-бутанон
MeOH	метанол
NaBH <sub>4</sub>	боргидрид натрия
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат натрия
NaNH	гидрид натрия
NaHCO <sub>3</sub>	гидрокарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOtBu	<i>трет</i> -бутоксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид

NCS	N-хлорсукцинимид
NHS	N-гидроксисукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
Pd/C	палладированный уголь
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(tBu <sub>3</sub> P) <sub>2</sub>	бис(три- <i>трет</i> -бутилфосфин)палладий
PdCl <sub>2</sub> (dppf)DCM	аддукт дихлорида [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия (II) и дихлорметана
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	ацетат палладия (II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)
Pt/C	платинированный уголь
PEG	полиэтиленгликоль
PPTS	пиридиния <i>пара</i> -толуолсульфонат
TBAF	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
TCDI	1,1'-тиокарбонилдиимидазол
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TosMIC	тозилметилизотиоцианид
TPP	трифенилфосфин
p-TsOH-H <sub>2</sub> O	<i>пара</i> -толуолсульфоновой кислоты моногидрат
WSC	3-этил-1-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ZCI	бензилхлороформиат

[0142]

В последующих Примерах «комнатная температура», как правило, означает температуру приблизительно от 10°C приблизительно до 35°C. Если не указано иное, то соотношения, указанные для смешанных растворителей, представляют собой соотношения составных частей смеси по объему. Если не указано иное, то % означают масс.%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (спектр протонного ядерного магнитного резонанса) измеряли на ЯМР-спектрометрах с преобразованием Фурье (Bruker AVANCE III 400 (400 МГц) или Bruker AVANCE III HD (500 МГц)).

Масс-спектры (MS) измеряли методом LC/MS (ACQUITY UPLC H-Class). В качестве способа ионизации использовали способ ESI. Данные описывают фактически измеренное значение (обнаруженное). Как правило, наблюдаются пики молекулярных ионов ([M+H]<sup>+</sup>, [M-H]<sup>-</sup>, и т.д.). В случае соли, обычно наблюдают пик молекулярного иона

или пик фрагмента иона формы свободного основания.

При проведении колоночной хроматографии на силикагеле, в случае указания на основной силикагель используют химически привитый на силикагель аминопропилсилан.

Абсолютную конфигурацию соединения определяли известным методом рентгеноструктурного анализа (например, “Basic Course for Chemists 12, X-ray Crystal Structure Analysis” за авторством Shigeru Ohba and Shigenobu Yano, 1<sup>st</sup> edition, 1999) или устанавливали в соответствии с эмпирическим правилом асимметрического эпоксирирования по Ши (Waldemar Adam, Rainer T. Fell, Chantu R. Saha-Moller and Cong-Gui Zhao: Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 397-401; Yuanming Zhu, Yong Tu, Hongwu Yu, Yian Shi: Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2437-2440).

Справочные примеры

[0143]

Справочный пример 1: Синтез 5-(1-адамантил)-7-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты

К раствору этил-5-(1-адамантил)-7-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (170 мг) в THF (1,7 мл)/MeOH (1,7 мл) при 0°C добавляли 4н LiOH (0,578 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли добавлением 1н HCl, а затем экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали с получением целевого соединения (157 мг).

[0144]

Справочный пример 2: Синтез этил-5-(1-адамантил)-7-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К раствору этил-5-(1-адамантил)-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (900 мг) и *n*-пропилбороновой кислоты (770 мг) в 1,4-диоксане (18 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1383 мг) и *транс*-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) (176 мг), и перемешивали смесь при 80°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду, а затем отфильтровывали нерастворимое вещество. Фильтрат экстрагировали AcOEt, и концентрировали органический слой. Остаток очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (615 мг).

[0145]

Справочный пример 3: Синтез 5-(1-адамантил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты

К раствору этил-5-(1-адамантил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (98 мг) в EtOH (3 мл) добавляли 1н NaOH (0,533 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и подкисляли остаток добавлением воды и 1н HCl. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем собирали осадок путем фильтрования с получением целевого соединения (81 мг).

[0146]

Справочный пример 4: Синтез этил-5-(1-адамантил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К раствору этил-5-(1-адамантил)-7-проп-1-ен-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (100 мг) в AcOEt (5 мл) добавляли Pd/C (25 мг), и перемешивали смесь в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (99 мг).

[0147]

Справочный пример 5: Синтез этил-5-(1-адамантил)-7-проп-1-ен-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К раствору этил-5-(1-адамантил)-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (825 мг) и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,517 мл) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM (187 мг) и 2н водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,44 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при 90°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли воду и AcOEt, а затем фильтровали полученную смесь через Celite. Фильтрат экстрагировали AcOEt, и концентрировали органический слой. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (747 мг).

[0148]

Справочный пример 6: Синтез этил-5-(1-адамантил)-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

Этил-5-(1-адамантил)-7-оксо-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (1,1 г), оксихлорид фосфора (11 мл) и N, N-диметиланилин (0,408 мл) смешивали и перемешивали при 90°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали, и вливали остаток в воду со льдом. Добавляли водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и нейтрализовывали. Полученную смесь экстрагировали AcOEt, и концентрировали экстракт. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (825 мг).

[0149]

Справочный пример 7: Синтез этил-5-(1-адамантил)-7-оксо-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

Этил-3-(1-адамантил)-3-оксопропаноат (7,2 г), этил-5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилат (4,46 г) и p-TsONH<sub>2</sub>O (0,547 г) добавляли к EtOH (80 мл), и нагревали смесь до появления конденсата в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, добавляли к ней воду, а затем собирали осадок путем фильтрования с получением целевого соединения (7,59 г).

[0150]

Справочный пример 8: Синтез 5-(циклогексилметил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты

Раствор этил-5-(циклогексилметил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (138 мг) в THF (10 мл) охлаждали до -2°C. К раствору по каплям добавляли

LiOH (186 мг) водн. (3 мл), и перемешивали смесь при  $-2^{\circ}\text{C}$  в течение ночи. К реакционной смеси добавляли HCl, и перемешивали смесь в течение 1 часа. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали с получением целевого соединения (133 мг).

[0151]

Справочный пример 9: Синтез этил-5-(циклогексилметил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

Этил-5-бром-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (780 мг), раствор бромида (циклогексилметил)цинка (5,08 мл) и Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (267 мг) растворяли в THF (3 мл), и перемешивали раствор в атмосфере аргона при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли воду и водн. NH<sub>4</sub>Cl, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (177 мг).

[0152]

Справочный пример 10: Синтез этил-5-бром-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К раствору этил-5-оксо-7-(трифторметил)-4Н-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (7,0 г) в 1,4-диоксане (70 мл) добавляли оксидбромид фосфора (14,58 г). Смесь перемешивали при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов. После охлаждения реакционную смесь вливали в воду со льдом, и собирали осадок путем фильтрования с получением целевого соединения (8,09 г).

[0153]

Справочный пример 11: Синтез 5-(циклопентилметил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты

Раствор 5-циклопентил-1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (8,55 г) и 5-амино-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (4,89 г) в AcOH (50 мл) нагревали до появления конденсата в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, и добавляли к остатку AcOEt. Полученную смесь экстрагировали 5н NaOH. Водный слой подкисляли добавлением 5н HCl, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой концентрировали с получением целевого соединения (8,80 г).

[0154]

Справочный пример 12: Синтез 5-циклопентил-1,1,1-трифторпентан-2,4-диона

К раствору 1-циклопентилпропан-2-она (2,83 г) и этилтрифторацетата (3,20 мл) в THF (30 мл) при охлаждении на льду добавляли KOtBu (5,03 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 1н HCl, и экстрагировали полученную смесь Et<sub>2</sub>O. Органический слой концентрировали с получением целевого соединения (4,39 г).

[0155]

Справочный пример 15: Синтез 5-(циклогексилметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты

К раствору этил-5-(циклогексилметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (4,86 г) в EtOH (50 мл) добавляли 5н NaOH (5,90 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли воду, и подкисляли смесь добавлением 5н HCl. Осадок собирали путем фильтрования с получением целевого соединения (4,28 г).

[0156]

Справочный пример 16: Синтез этил-5-(циклогексилметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К раствору этил-5-(циклогексилметил)-7-проп-1-ен-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (12,9 г) в AcOEt (65 мл) добавляли 10% Pd/C (1,3 г). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (10,7 г).

[0157]

Справочный пример 17: Синтез этил-5-(циклогексилметил)-7-проп-1-ен-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

Суспензию этил-7-хлор-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (14 г), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (9,14 мл), PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM (0,355 г) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (18,47 г) в 1,4-диоксане (120 мл)/воде (30 мл) нагревали до появления конденсата в атмосфере азота в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (12,9 г).

[0158]

Справочный пример 18: Синтез этил-7-хлор-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К раствору этил-5-(циклогексилметил)-7-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (17,2 г) в толуоле (170 мл) добавляли оксихлорид фосфора (13,21 мл) и DIPEA (9,90 мл), и нагревали смесь до появления конденсата в течение 4,5 часов. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли воду со льдом, и нейтрализовывали смесь добавлением насыщенного водн. бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали AcOEt, и концентрировали органический слой с получением целевого соединения (18,4 г).

[0159]

Справочный пример 19: Синтез этил-5-(циклогексилметил)-7-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К суспензии этил-4-циклогексил-3-оксобутаноата (8,35 г), 5-амино-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (5,00 г) в EtOH (50 мл) добавляли p-TsOH·H<sub>2</sub>O (3,74 г), и нагревали смесь до появления конденсата в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли воду, и собирали осадок путем фильтрования с получением целевого соединения (13,9 г).

[0160]

Справочный пример 20: Синтез азепан-1-ил-[7-(циклогексен-1-ил)-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона

Раствор азепан-1-ил-[7-хлор-5-(циклогексилметил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона (500 мг), сложного пинаколового эфира 1-циклогексен-1-илбороновой кислоты (305 мг), PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM (109 мг) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (566 мг) в 1,4-диоксане (6 мл)/воде (3 мл) нагревали до появления конденсата в атмосфере азота в течение 3 часов. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (570 мг).

[0161]

Справочный пример 21: Синтез азепан-1-ил-[7-хлор-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона

К раствору азепан-1-ил-[5-(циклогексилметил)-7-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона (7,4 г) в толуоле (40 мл) добавляли оксихлорид фосфора (5,80 мл) и DIPEA (3,63 мл), и нагревали смесь до появления конденсата в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли воду со льдом, и нейтрализовывали смесь добавлением насыщенного водн. бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали AcOEt, и концентрировали органический слой. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (5,2 г).

[0162]

Справочный пример 22: Синтез азепан-1-ил-[5-(циклогексилметил)-7-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона

К раствору 5-(циклогексилметил)-7-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (4,78 г) в DMF (50 мл) добавляли NATU (7,92 г), TEA (2,90 мл) и гексаметиленмин (2,348 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли HCl и воду, и перемешивали смесь. Осадок собирали путем фильтрования с получением целевого соединения (5,6 г).

[0163]

Справочный пример 31: Синтез этил-5-(циклопентилметил)-7-пентан-3-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К суспензии этил-7-хлор-5-(циклопентилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (500 мг), йодида меди (I) (30,9 мг) и хлорида лития (68,9 мг) в NMP (5 мл) добавляли 0,5н раствор бромида 1-этилпропилцинка (4,87 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. К смеси добавляли воду и AcOEt, и фильтровали смесь через Celite. Фильтрат экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (222 мг).

[0164]

Справочный пример 43: Синтез этил-5-(2-циклогексилэтил)-7-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

Раствор диэтил-5-аминопиразол-1,3-дикарбоксилата (3,08 г) в метансульфоновой кислоте (15 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли EtOH (30 мл) и этил-5-циклогексил-3-оксопентаноат (3,22 г), и нагревали смесь до появления конденсата в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли воду. Полученную смесь концентрировали. К остатку добавляли воду, и перемешивали смесь. Осадок собирали путем фильтрования с получением целевого соединения (3,07 г).

[0165]

Справочный пример 44: Синтез диэтил-5-аминопиразол-1,3-дикарбоксилата

К суспензии (Z)-1-циано-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-2-олята калия (109 г) и этилкарбазата (66,5 г) в MeCN (1000 мл) добавляли TFA (94 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли TEA (339 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, полученную смесь концентрировали. К остатку добавляли ИРЕ и воду, и перемешивали смесь. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением целевого соединения (100,7 г).

[0166]

Справочный пример 49: Синтез этил-4-(4-метилциклогексил)-3-оксобутаноата

К раствору 4-метилциклогексануксусной кислоты (2 г) в CPME (40 мл) добавляли CDI (2,283 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли малонат моноэтилкалия (2,397 г) и хлорид магния (1,341 г), и перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли 1н HCl, смесь перемешивали в течение некоторого времени и экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (2,65 г).

[0167]

Справочный пример 84: Синтез *трет*-бутил-4-[5-(1-адамантил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата

К суспензии 5-(1-адамантил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (200 мг) в DCM (5 мл) добавляли NATU (312 мг) и TEA (0,114 мл). Спустя 10 минут, к смеси добавляли 1-Вос-3,3-диметилпиперазин (176 мг), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, и экстрагировали смесь DCM. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). Продукт перекристаллизовывали из смеси ИРЕ/гексан с получением целевого соединения (167 мг).

[0168]

Справочный пример 86: Синтез этил-5-циклогексил-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-



а]пиримидин-2-карбоксилата

Раствор 1-циклогексил-4,4,4-трифторбутан-1,3-диона (1,18 г) и этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилата (0,824 г) в AcOH (15 мл) нагревали до появления конденсата в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли AcOEt, и фильтровали смесь. К фильтрату добавляли насыщенный водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, и смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (1,07 г).

[0169]

Справочный пример 93: Синтез этил-5-(1-метилциклогексил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

Этил-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (100 мг), 1-метилциклогексанкарбоновую кислоту (165 мг), пероксодисульфат аммония (440 мг) и нитрат серебра (262 мг) растворяли в смеси MeCN/вода (6 мл), и перемешивали раствор при 60°C в течение 2 часов. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (114 мг).

[0170]

Справочный пример 99: Синтез гидрохлорида 2,2-диметилазепана

К раствору 1-бензил-2,2-диметилазепана (0,54 г) в EtOH (15 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (0,122 г) и 2,2-дихлорпропан (0,311 мл), и перемешивали смесь в атмосфере водорода при 35°C в течение 2,5 часов. После замещения азотом, реакционную смесь фильтровали через Celite и промывали AcOEt. К фильтрату добавляли 4н HCl/AcOEt (0,7 мл), смесь подвергали обработке ультразвуком, а затем концентрировали с получением целевого соединения (0,33 г).

[0171]

Справочный пример 100: Синтез гидрохлорида 2,2,4,4-тетраметилпиперидин-3-она

К раствору 1-бензил-2,2,4,4-тетраметилпиперидин-3-она (1,00 г) в AcOEt (10 мл) добавляли Pd-C (200 мг), и перемешивали смесь в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем, реакционную смесь фильтровали через Celite. К фильтрату добавляли HCl/AcOEt (5,00 мл), и собирали осадок путем фильтрования с получением целевого соединения (754 мг).

[0172]

Справочный пример 101: Синтез 1-бензил-2,2,4,4-тетраметилпиперидин-3-она

К раствору 1-бензил-2,2-диметилпиперидин-3-она (100 мг) в THF (1 мл) добавляли KOtBu (207 мг) и йодметан (0,086 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (89 мг).

[0173]

Справочный пример 108: Синтез этил-5-(1-адамантиламино)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

Этил-5-бром-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (500 мг), 1-адамантанамин (268 мг) и  $K_2CO_3$  (266 мг) растворяли в DMF, и перемешивали раствор при 100°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду, и собирали осадок путем фильтрования с получением целевого соединения (614 мг).

[0174]

Справочный пример 109: Синтез 5-(1-адамантил)-7-пропоксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты

К раствору этил-5-(1-адамантил)-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (200 мг) в THF (2,5 мл) добавляли 1-пропанол (0,831 мл) и 4н LiOH (0,695 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь слегка подкисляли добавлением 1н HCl при охлаждении на льду, и собирали осадок путем фильтрования с получением целевого соединения (180 мг).

[0175]

Справочный пример 115: Синтез этил-5-(циклопентилоксиметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К раствору этил-5-(циклопентилоксиметил)-7-проп-1-ен-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (150 мг) в AcOEt (5 мл) добавляли комплекс палладированного угля и этилендиамина (10 мг). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (110 мг).

[0176]

Справочный пример 132: Синтез 5-пиперидин-1-ил-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты

К раствору этил-5-пиперидин-1-ил-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата (471 мг) в THF/EtOH (5 мл) добавляли 2н LiOH (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, а затем добавляли к ней водн. HCl. Реакционную смесь экстрагировали AcOEt и концентрировали. К остатку добавляли AcOH (2 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (233 мг).

[0177]

Справочный пример 133: Синтез этил-5-пиперидин-1-ил-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

Этил-5-бром-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилат (482 мг), пиперидин (0,17 мл) и  $K_2CO_3$  (256 мг) растворяли в DMF (1,5 мл), и перемешивали смесь при 100°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду, и собирали осадок путем фильтрования с получением целевого соединения (411 мг).

[0178]

Справочный пример 143: Синтез гидрохлорида 2,2,4,4-тетраметилпиперидин-3-она  
К раствору 1-бензил-2,2,4,4-тетраметилпиперидин-3-она (100 мг) в AcOEt (2 мл) добавляли Pd/C (20 мг), и перемешивали смесь в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через Celite. К фильтрату добавляли 4н HCl/AcOEt (1,00 мл), и перемешивали смесь. Затем, собирали осадок с получением целевого соединения (58 мг).

[0179]

Справочный пример 144: Синтез 1-бензил-2,2,4,4-тетраметилпиперидин-3-она  
К раствору 1-бензил-2,2-диметилпиперидин-3-она (100 мг) в THF (1 мл) добавляли KOtBu (207 мг) и йодметан (0,086 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (89 мг).

[0180]

Справочный пример 145: Синтез гидрохлорида 2,2,3-триметилпиперидин-3-ола  
К раствору 1-бензил-2,2,3-триметилпиперидин-3-ола (948 мг) в EtOH (10 мл) добавляли Pd/C (200 мг), и перемешивали смесь в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite. К фильтрату добавляли 1н HCl/AcOEt (8,12 мл), и концентрировали смесь с получением целевого соединения (744 мг).

[0181]

Справочный пример 146: Синтез 1-бензил-2,2,3-триметилпиперидин-3-ола  
К раствору 1-бензил-2,2-диметилпиперидин-3-она (157 мг) в THF (3 мл) при охлаждении на льду добавляли метилбромид магния (1,350 мл), и перемешивали смесь в течение 1 часа при охлаждении на льду. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (135 мг).

[0182]

Справочный пример 149: Синтез [5-(циклогексилметил)-7-пропан-2-илпипразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метанона

К раствору *трет*-бутил-4-[5-(циклогексилметил)-7-пропан-2-илпипразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,37 г) в DCM (13 мл) при охлаждении на льду добавляли TFA (2,12 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и нейтрализовывали остаток добавлением насыщенного водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Полученную смесь экстрагировали AcOEt, и концентрировали органический слой с получением целевого соединения (1,06 г).

[0183]

Справочный пример 152: Синтез 1-бензил-2,2,4,4-тетраметилпиперидин-3-ола

К раствору 1-бензил-2,2,4,4-тетраметилпиперидин-3-она (1,77 г) в MeOH (20 мл) при охлаждении на льду добавляли  $\text{NaBH}_4$  (0,136 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем добавляли к ней воду. Полученную смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (1,45 г).

[0184]

Справочный пример 155: Синтез *трет*-бутил-2,2-диметил-3-метиленпиперидин-1-карбоксилата

К раствору бромида (метил)трифенилфосфония (479 мг) в THF (4 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (150 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляли раствор *трет*-бутил-2,2-диметил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (203 мг) в THF (5 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (39 мг).

[0185]

Справочный пример 156: Синтез этил-5-(1-адамантил)-7-пентилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксилата

К раствору 1-(1-адамантил)-2-(трифенил- $\lambda$ 5-фосфанилиден)-этанона (1,39 г) в толуоле (40 мл) добавляли гексаналь (0,761 мл), и нагревали смесь до появления конденсата в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) с получением промежуточного соединения (697 мг). Промежуточное соединение растворяли в DMF (10,5 мл), и добавляли к раствору этил-5-амино-1H-пиразол-3-карбоксилат (0,492 г) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,876 г). Затем, смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водн. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (329 мг).

[0186]

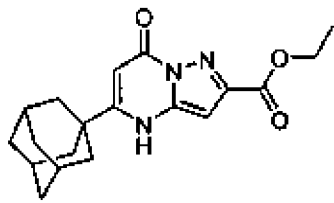
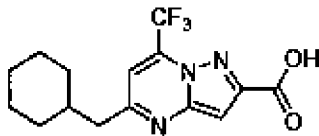
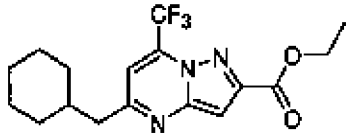
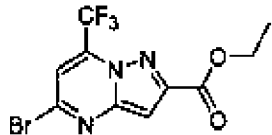
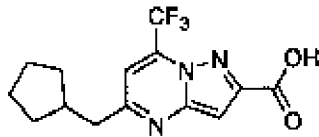
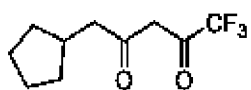
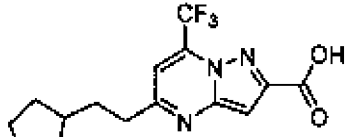
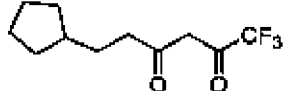
Соединения Справочных примеров 13, 14, 23-30, 32-42, 45-48, 50-83, 85, 87-92, 94-98, 102-107, 110-114, 116-131, 134-142, 147, 148, 150, 151, 153, 154 и 157-236 получали тем же способом, что и описанный в Справочных примерах 1-12, 15-22, 31, 43, 44, 49, 84, 86, 93, 99-101, 108, 109, 115, 132, 133, 143-146, 149, 152, 155 и 156. Структурные формулы и физико-химические данные соединений Справочных примеров 1-236 представлены в Таблицах 1-1-1-32.

[0187]

[Таблица 1-1]

REX	STR	RProp	Данные
1		1	NMR1: 13.6-12.7 (brs, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 3H), 2.01 – 1.96 (m, 6H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 6H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
2		2	NMR2: 7.12 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (td, J = 7.7, 0.9 Hz, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 6H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 6H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
3		3	NMR1: 13.9-12.7 (brs, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.83 – 3.71 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 3H), 2.02 – 1.97 (m, 6H), 1.79 – 1.73 (m, 6H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
4		4	NMR2: 7.12 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 1H), 2.17 – 2.13 (m, 3H), 2.07 – 2.00 (m, 6H), 1.89 – 1.73 (m, 6H), 1.48 – 1.40 (m, 9H).
5		5	NMR2: 7.15 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.20 – 6.15 (m, 1H), 5.71 – 5.65 (m, 1H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 – 2.12 (m, 3H), 2.06 – 2.01 (m, 6H), 1.90 – 1.74 (m, 6H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
6		6	NMR2: 7.22 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 – 2.14 (m, 3H), 2.04 – 1.99 (m, 6H), 1.87 – 1.74 (m, 6H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[Таблица 1-2]

REX	STR	RPprop	Данные
7		7	NMR2: 9.39 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.18 – 2.13 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 6H), 1.86 – 1.69 (m, 6H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
8		8	NMR1: 13.54 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.73 – 1.53 (m, 5H), 1.30 – 0.94 (m, 5H).
9		9	NMR2: 7.24 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 5H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 – 1.02 (m, 5H).
10		10	NMR2: 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
11		11	NMR1: 13.52 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.28 – 1.18 (m, 2H).
12		12	NMR2: 5.95 – 3.69 (m, 2H), 2.62 – 2.31 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.90 – 1.51 (m, 6H), 1.19 – 1.09 (m, 2H).
13		11	NMR1: 13.52 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 5H), 1.66 – 1.43 (m, 4H), 1.21 – 1.08 (m, 2H).
14		12	NMR2: 5.92 (s, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 3H), 1.84 – 1.49 (m, 9H), 1.20 – 1.01 (m, 2H).

[Таблица 1-3]

REX	STR	RProp	Данные
15		15	NMR1: 13.23 (s, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 3.82 – 3.67 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.54 (m, 5H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.27 – 0.92 (m, 5H).
16		16	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.89 – 1.61 (m, 6H), 1.48 – 1.39 (m, 9H), 1.31 – 0.99 (m, 5H).
17		17	NMR2: 7.11 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.29 – 6.24 (m, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.76–1.63 (m, 5H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.31 – 0.99 (m, 5H).
18		18	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 5H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 – 0.98 (m, 5H).
19		19	NMR2: 12.31 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.73 – 1.52 (m, 6H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 – 0.88 (m, 5H).
20		20	NMR1: 7.03 – 6.96 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 1.88 – 1.51 (m, 14H), 1.32 – 1.09 (m, 7H), 1.07 – 0.94 (m, 2H).
21		21	NMR2: 6.95 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 4H), 2.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.92 – 1.73 (m, 5H), 1.76 – 1.61 (m, 9H), 1.33 – 0.96 (m, 5H).

[Таблица 1-4]

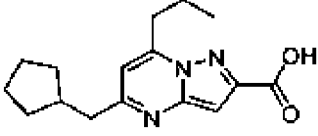
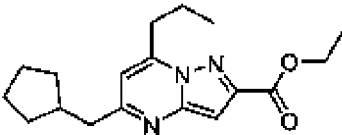
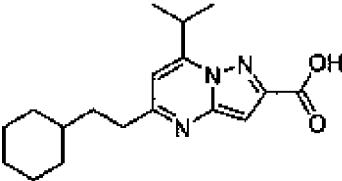
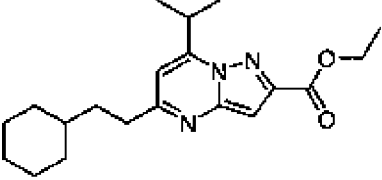
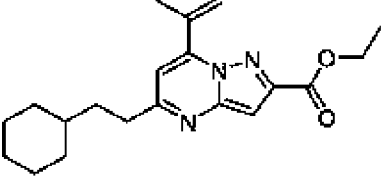
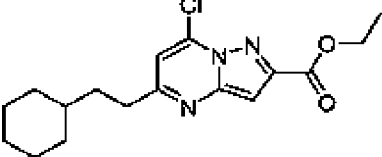
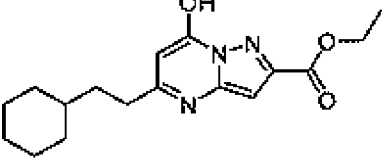
REX	STR	RProp	Данные
22		22	NMR2: 11.72 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 2.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.47 (m, 12H), 1.22 – 0.84 (m, 9H)
23		1	NMR1: 13.23 (s, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.13 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 1.76 – 1.43 (m, 6H), 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.29 – 1.16 (m, 2H).
24		2	NMR2: 7.09 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.27 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 1.84 – 1.62 (m, 4H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.34 – 1.16 (m, 2H).
25		6	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 1.85 – 1.51 (m, 6H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 – 1.20 (m, 2H).
26		7	NMR2: 12.34 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 1.81 – 1.40 (m, 6H), 1.28 – 1.15 (m, 5H).
27		1	NMR1: 13.23 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.82 – 3.67 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 1H), 1.75 – 1.43 (m, 6H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.29 – 1.16 (m, 2H)
28		4	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 1H), 1.84 – 1.51 (m, 6H), 1.48 – 1.39 (m, 9H), 1.34 – 1.20 (m, 2H).
29		2	NMR2: 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.29 – 6.24 (m, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 4H), 1.85 – 1.50 (m, 6H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 – 1.21 (m, 2H).

[Таблица 1-5]

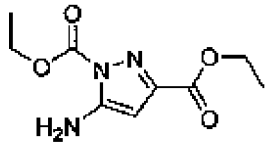
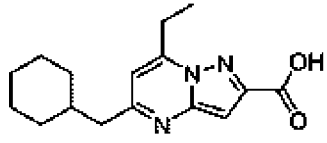
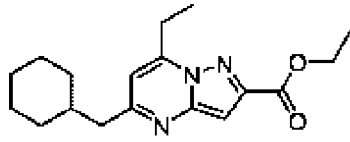
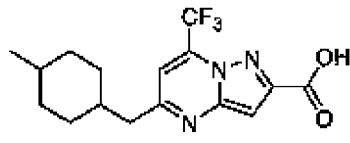
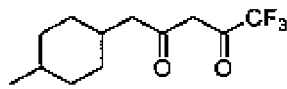
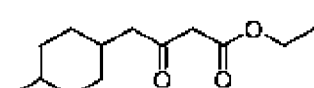
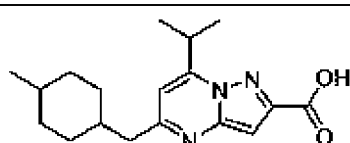
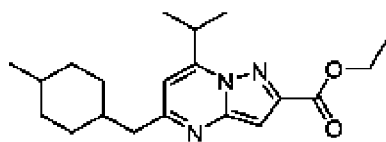
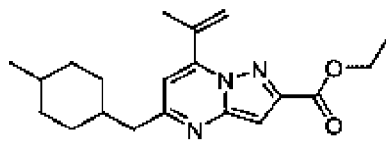


REX	STR	RProp	Данные
30		1	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 1H), 2.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 1.98 – 1.47 (m, 10H), 1.34 – 1.20 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
31		31	NMR2: $\delta$ 7.07 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 1.96 – 1.49 (m, 10H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33 – 1.20 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
32		1	NMR1: 13.24 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 1.87 – 1.68 (m, 5H), 1.65 – 1.44 (m, 4H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.19 – 1.10 (m, 2H).
33		4	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 2H), 1.92 – 1.74 (m, 4H), 1.70 – 1.49 (m, 4H), 1.48 – 1.39 (m, 10H), 1.24 – 1.11 (m, 2H).
34		2	NMR2: 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.28 – 6.22 (m, 1H), 5.74 – 5.68 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 1.92 – 1.75 (m, 3H), 1.70 – 1.49 (m, 6H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 – 1.13 (m, 2H).
35		6	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 2H), 1.91 – 1.75 (m, 5H), 1.70 – 1.49 (m, 4H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.24 – 1.07 (m, 2H).
36		7	NMR1: 12.48 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 1.87 – 1.40 (m, 9H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 – 1.08 (m, 2H).

[Таблица 1-6]

REX	STR	RProp	Данные
37		1	<b>NMR2:</b> 7.19 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.48 (m, 6H), 1.34 – 1.21 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
38		2	<b>NMR2:</b> 7.08 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 2H), 1.83 – 1.50 (m, 6H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 – 1.22 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
39		1	<b>NMR1:</b> 13.20 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.82 – 3.67 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 1.80 – 1.54 (m, 7H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.34 – 1.07 (m, 4H), 1.00 – 0.86 (m, 2H).
40		4	<b>NMR1:</b> 7.04 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 1.80 – 1.55 (m, 8H), 1.40 – 1.31 (m, 9H), 1.31 – 1.09 (m, 4H), 1.00 – 0.86 (m, 2H).
41		2	<b>NMR1:</b> 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.35 – 6.30 (m, 1H), 5.82 – 5.76 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.33 – 2.27 (m, 3H), 1.80 – 1.54 (m, 7H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 – 1.04 (m, 4H), 0.99 – 0.82 (m, 2H).
42		6	<b>NMR1:</b> 7.58 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 1.79 – 1.54 (m, 7H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.35 – 1.05 (m, 4H), 0.99 – 0.82 (m, 2H).
43		43	<b>NMR1:</b> 12.45 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 1.77 – 1.49 (m, 7H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 – 1.04 (m, 4H), 0.99 – 0.85 (m, 2H).

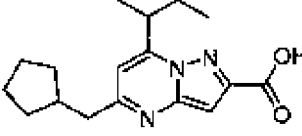
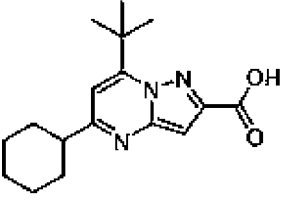
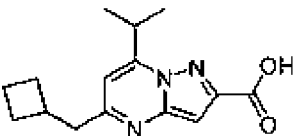
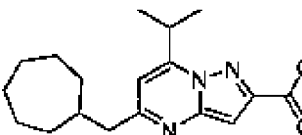
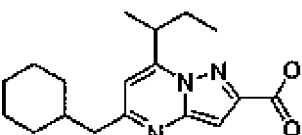
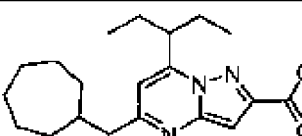
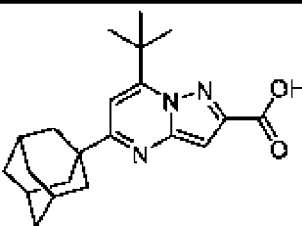
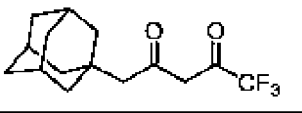
[Таблица 1-7]

REX	STR	RProp	Данные
44		44	NMR1: 6.57 (s, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
45		1	NMR1: 13.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.12 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.28 – 0.90 (m, 5H).
46		2	NMR2: 7.09 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.93 – 1.61 (m, 6H), 1.48 – 1.40 (m, 6H), 1.34 – 0.96 (m, 5H).
47		11	NMR2: 7.35 (s, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 2.98 – 2.77 (m, 2H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 1.89 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.27 (m, 5H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 1.02 – 0.85 (m, 4H).
48		12	NMR2: 5.92 – 5.86 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 2.44 – 2.24 (m, 2H), 2.08 – 1.17 (m, 8H), 1.09 – 0.84 (m, 5H).
49		49	NMR2: 4.25 – 4.14 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.54 – 2.38 (m, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 1.82 – 1.45 (m, 4H), 1.42 – 1.09 (m, 6H), 1.05 – 0.80 (m, 5H).
50		1	NMR2: 7.22 – 7.17 (m, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 2.86 – 2.69 (m, 2H), 2.13 – 1.61 (m, 3H), 1.57 – 1.47 (m, 3H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.41 – 1.29 (m, 2H), 1.17 – 0.82 (m, 5H).
51		4	NMR2: 7.10 – 7.06 (m, 1H), 6.65 – 6.59 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 2.86 – 2.64 (m, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.55 – 1.30 (m, 15H), 1.15 – 0.79 (m, 5H).
52		2	NMR2: 7.11 (s, 1H), 6.75 – 6.69 (m, 1H), 6.30 – 6.24 (m, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.85 – 2.64 (m, 2H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 2.14 – 1.62 (m, 3H), 1.56 – 1.30 (m, 8H), 1.16 – 0.82 (m, 5H).

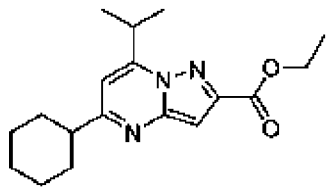
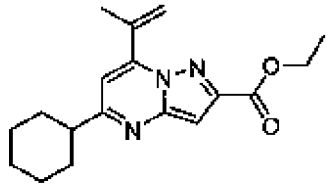
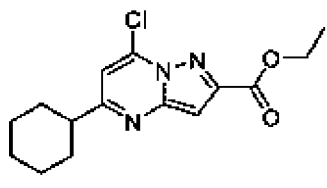
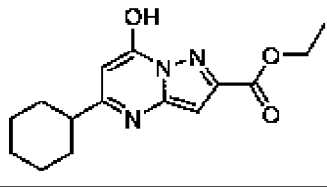
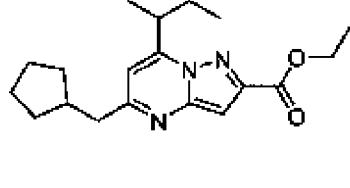
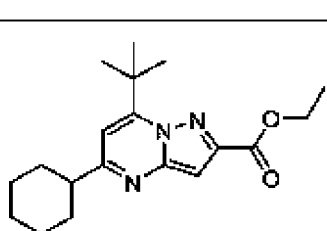
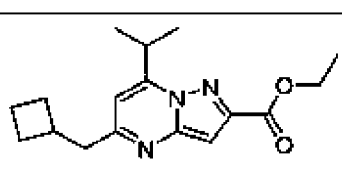
[Таблица 1-8]

REX	STR	RProp	Данные
53		6	<b>NMR2:</b> 7.20 (s, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.85 – 2.67 (m, 2H), 2.09 – 2.02 (m, 1H), 1.84 – 1.62 (m, 2H), 1.55 – 1.28 (m, 8H), 1.16 – 0.84 (m, 5H).
54		7	<b>NMR2:</b> 12.05 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.80 – 5.74 (m, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.80 – 2.60 (m, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.52 – 1.16 (m, 8H), 1.07 – 0.75 (m, 5H).
55		1	<b>NMR2:</b> 7.20 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.18 – 2.13 (m, 3H), 2.05 – 2.01 (m, 6H), 1.86 – 1.76 (m, 6H), 1.64 (s, 9H).
56		1	<b>NMR1:</b> 13.50 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 3H), 2.04 – 1.99 (m, 6H), 1.79 – 1.73 (m, 6H).
57		11	<b>NMR2:</b> 7.37 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 4H), 1.80 – 1.51 (m, 10H).
58		20	<b>NMR1:</b> 7.83 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.92 – 1.49 (m, 14H), 1.27 – 0.89 (m, 5H).
59		1	<b>NMR1:</b> 13.24 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.82 – 3.67 (m, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 1.94 – 1.66 (m, 5H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.14 (m, 9H).

[Таблица 1-9]

REX	STR	RProp	Данные
60		1	<b>NMR2:</b> 7.18 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 2.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 1.99 – 1.48 (m, 8H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
61		1	<b>NMR1:</b> 13.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.86 – 2.74 (m, 1H), 1.95 – 1.66 (m, 5H), 1.60 – 1.47 (m, 11H), 1.46 – 1.16 (m, 3H).
62		1	<b>NMR2:</b> 7.19 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.98 – 1.75 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).
63		1	<b>NMR2:</b> 7.18 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.47 – 1.48 (m, 11H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.36 – 1.21 (m, 2H).
64		1	<b>NMR2:</b> 7.21 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 2.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.01 – 1.57 (m, 8H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.34 – 1.00 (m, 5H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
65		1	<b>NMR2:</b> 7.21 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.18 – 1.20 (m, 17H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
66		31	<b>NMR2:</b> 7.09 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 3H), 2.05 – 2.00 (m, 6H), 1.86 – 1.76 (m, 6H), 1.64 (s, 9H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
67		12	<b>NMR2:</b> 5.83 – 5.51 (m, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 3H), 1.98 – 1.94 (m, 6H), 1.77 – 1.47 (m, 9H).

[Таблица 1-10]

REX	STR	RProp	Данные
68		4	<b>NMR2:</b> 7.08 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.03 – 1.72 (m, 6H), 1.65 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.27 (m, 12H).
69		2	<b>NMR2:</b> 7.12 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.74 – 5.67 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.05 – 1.72 (m, 5H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 1.51 – 1.23 (m, 6H).
70		6	<b>NMR2:</b> 7.20 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.04 – 1.74 (m, 5H), 1.64 – 1.50 (m, 3H), 1.49 – 1.22 (m, 5H).
71		7	<b>NMR1:</b> 12.32 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 1.93 – 1.64 (m, 5H), 1.54 – 1.15 (m, 8H).
72		31	<b>NMR2:</b> 7.07 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 – 3.81 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 1.96 – 1.50 (m, 7H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.33 – 1.19 (m, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
73		31	<b>NMR2:</b> 7.06 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 2.02 – 1.73 (m, 5H), 1.64 (s, 9H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.49 – 1.28 (m, 6H).
74		4	<b>NMR1:</b> 7.04 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.83 – 2.71 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.68 (m, 4H), 1.42 – 1.31 (m, 9H).

[Таблица 1-11]

REX	STR	RProp	Данные
75		2	NMR1: 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.35 – 6.29 (m, 1H), 5.83 – 5.77 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.70 (m, 4H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
76		6	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.88 – 2.70 (m, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 1.99 – 1.74 (m, 4H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
77		43	NMR1: 12.44 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.72 – 2.57 (m, 3H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.91 – 1.68 (m, 4H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
78		4	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 2.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.07 – 2.02 (m, 1H), 1.76 – 1.47 (m, 9H), 1.48 – 1.36 (m, 9H), 1.36 – 1.22 (m, 3H).
79		2	NMR2: 7.12 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.81 – 1.36 (m, 12H), 1.36 – 1.22 (m, 3H).
80		6	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.77 – 1.37 (m, 12H), 1.36 – 1.23 (m, 3H).
81		7	NMR2: 12.32 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.13 (m, 15H).
82		31	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97 – 1.62 (m, 8H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.31 – 1.14 (m, 3H), 1.12 – 0.98 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[Таблица 1-12]

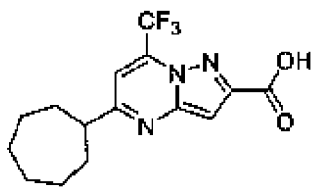
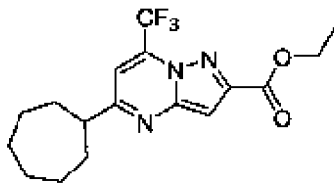
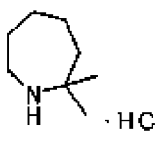
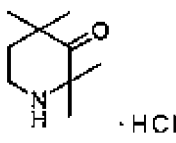
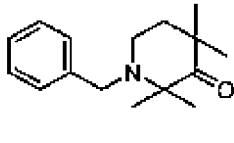
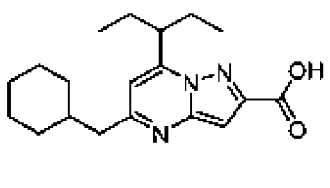
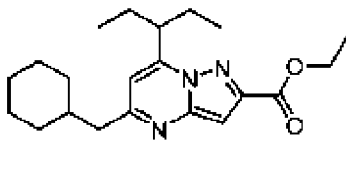
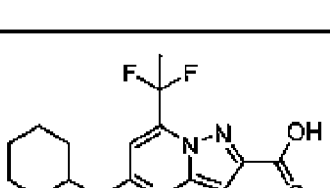
REX	STR	RProp	Данные
83		31	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.22 – 1.15 (m, 19H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H).
84		84	NMR2: 7.26 (s, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 4H), 2.19 – 2.15 (m, 3H), 2.02 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H), 1.81 (q, $J = 12.6$ Hz, 6H), 1.62 (s, 6H), 1.48 (s, 9H)
85		1	NMR1: 13.46 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.92 (tt, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.00 – 0.91 (m, 10H).
86		86	NMR2: 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.83 (tt, $J = 11.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.07 – 1.73 (m, 5H), 1.68 – 1.19 (m, 8H).
87		1	NMR1: 13.29 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 2.14 – 1.47 (m, 8H).
88		86	NMR2: 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.38 – 3.25 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.96 – 1.71 (m, 6H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
89		1	NMR1: 13.56 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.18 – 3.07 (m, 1H), 2.22 – 1.72 (m, 8H).

[Таблица 1-13]



REX	STR	RProp	Данные
90		86	<b>NMR2:</b> 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 2.48 – 2.23 (m, 2H), 2.16 – 1.70 (m, 6H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
91		12	<b>NMR2:</b> 5.96 (s, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 2H), 2.27 – 1.65 (m, 8H).
92		1	<b>NMR1:</b> 13.54 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 1.64 – 1.19 (m, 11H).
93		93	<b>NMR2:</b> 7.32 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 3H), 1.53 – 1.38 (m, 8H), 1.30 (s, 3H).
94		1	<b>NMR2:</b> 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 3.01 – 2.75 (m, 1H), 2.45 – 2.26 (m, 1H), 2.11 – 1.49 (m, 6H), 1.44 – 1.03 (m, 8H), 0.95 – 0.79 (m, 3H).
95		93	<b>NMR2:</b> 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 – 2.72 (m, 1H), 2.08 – 1.89 (m, 4H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.71 – 1.52 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.41 – 1.22 (m, 6H), 1.16 – 1.01 (m, 2H), 0.93 – 0.84 (m, 3H).
96		84	<b>NMR2:</b> 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 4H), 2.17 – 2.11 (m, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 6H), 1.86 – 1.74 (m, 6H), 1.65 – 1.60 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.45 – 1.38 (m, 6H).

[Таблица 1-14]

REX	STR	RProp	Данные
97		1	NMR2: 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.03 (tt, J = 10.2, 3.8 Hz, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.62 (m, 10H)
98		93	NMR2: 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.01 (tt, J = 10.2, 3.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.57 (m, 10H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
99		99	NMR1: 8.91 (s, 2H), 3.04 – 2.97 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 4H), 1.30 (s, 6H).
100		100	NMR2: 10.23 (s, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).
101		101	NMR2: 7.41 – 7.19 (m, 5H), 3.61 (s, 2H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.19 (s, 6H).
102		1	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.70 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.97 – 1.76 (m, 5H), 1.76 – 1.60 (m, 5H), 1.32 – 0.97 (m, 5H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 6H).
103		31	NMR2: 7.07 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 2.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 – 1.74 (m, 4H), 1.76 – 1.62 (m, 6H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31 – 0.96 (m, 5H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 6H).
104		1	NMR2: 7.29 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 19.1 Hz, 3H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 5H), 1.34 – 1.00 (m, 5H).

[Таблица 1-15]

REX	STR	RProp	Данные
105		86	NMR2: 7.17 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 1.91 – 1.79 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.4 Hz, 5H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.33 – 0.99 (m, 5H).
106		12	NMR2: 14.91 (s, 1H), 5.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 1.85 – 1.61 (m, 7H), 1.35 – 0.83 (m, 7H).
107		1	NMR1: 13.16 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 9H), 1.70 – 1.62 (m, 6H).
108		108	NMR1: 7.59 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 – 2.04 (m, 9H), 1.76 – 1.62 (m, 6H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
109		109	NMR1: 6.89 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.46 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 3H), 2.02 – 1.97 (m, 6H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 6H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
110		1	NMR2: 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.66 – 2.61 (m, 2H), 2.12 – 1.76 (m, 10H), 1.71 – 1.64 (m, 2H).
111		31	NMR2: 7.31 – 7.22 (m, 2H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 3H), 1.98 – 1.82 (m, 5H), 1.80 (s, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[Таблица 1-16]

REX	STR	RProp	Данные
112		1	<b>NMR2:</b> 7.37 – 7.31 (m, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 6H), 1.81 – 1.71 (m, 7H).
113		93	<b>NMR2:</b> 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 6H), 1.81 – 1.63 (m, 7H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
114		1	<b>NMR2:</b> 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 8H), 1.46 (d, J = 8.9 Hz, 6H).
115		115	<b>NMR2:</b> 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 8H), 1.50 – 1.40 (m, 9H).
116		2	<b>NMR2:</b> 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.36 – 6.31 (m, 1H), 5.78 – 5.72 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 2.39 – 2.34 (m, 3H), 1.85 – 1.73 (m, 6H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
117		6	<b>NMR2:</b> 7.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 6H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
118		7	<b>NMR2:</b> 9.51 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.82 – 5.77 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 1.90 – 1.66 (m, 6H), 1.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[Таблица 1-17]

REX	STR	RProp	Данные
119		1	NMR2: 7.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.01 – 3.68 (m, 1H), 3.61 (tt, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.81 – 1.63 (m, 4H), 1.61 – 1.52 (m, 4H), 1.49 – 1.37 (m, 8H).
120		115	NMR2: 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.10 – 3.96 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.80 – 1.64 (m, 4H), 1.60 – 1.51 (m, 4H), 1.48 – 1.38 (m, 11H).
121		2	NMR2: 7.13 (s, 2H), 6.37 – 6.32 (m, 1H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (tt, J = 8.0, 4.3 Hz, 1H), 2.37 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.60 – 1.67 (m, 4H), 1.63 – 1.53 (m, 4H), 1.48 – 1.38 (m, 5H).
122		6	NMR2: 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 2H), 1.80 – 1.64 (m, 4H), 1.61 – 1.54 (m, 4H), 1.50 – 1.39 (m, 5H).
123		7	NMR2: 10.01 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.56 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.63 (tt, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 4H), 1.59 – 1.52 (m, 4H), 1.45 – 1.25 (m, 5H).
124		1	NMR1: 13.24 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 1.89 – 1.49 (m, 5H), 1.41 – 1.35 (m, 7H), 1.28 – 0.86 (m, 8H).
125		4	NMR2: 7.09 (s, 1H), 6.60 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 1.89 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 3H), 1.47 – 1.39 (m, 10H), 1.33 – 0.83 (m, 8H).

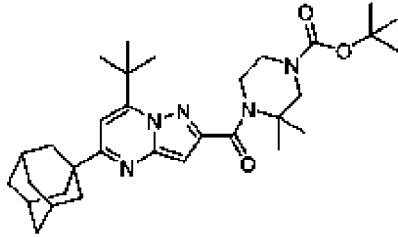
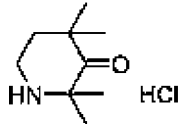
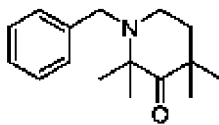
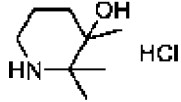
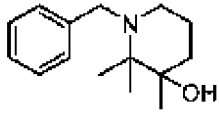
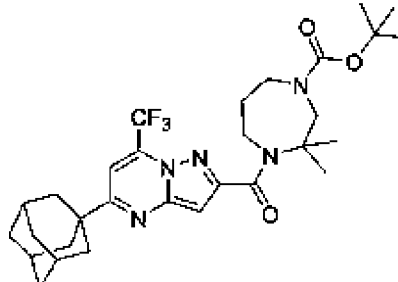
[Таблица 1-18]

REX	STR	RProp	Данные
126		2	NMR2: 7.12 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.27 – 6.22 (m, 1H), 5.74 – 5.68 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 2.36 (t, J = 1.1 Hz, 3H), 1.89 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.49 – 1.39 (m, 4H), 1.35 – 0.85 (m, 8H).
127		6	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 3H), 1.50 – 1.37 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28 – 0.91 (m, 5H).
128		7	NMR2: 11.03 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.52 (m, 4H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 – 0.88 (m, 5H).
129		49	NMR2: 4.24 – 4.07 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.53 – 2.41 (m, 1H), 1.84 – 1.58 (m, 8H), 1.37 – 0.82 (m, 8H).
130		1	NMR1: 13.21 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.80 – 1.52 (m, 6H), 1.32 – 0.86 (m, 5H).
131		86	NMR2: 7.33 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.20 – 2.16 (m, 3H), 2.07 – 2.00 (m, 6H), 1.89 – 1.65 (m, 6H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
132		132	NMR1: 13.20 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.78 – 3.71 (m, 4H), 1.70 – 1.48 (m, 6H).

[Таблица 1-19]

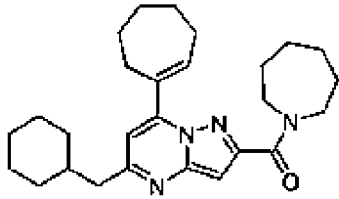
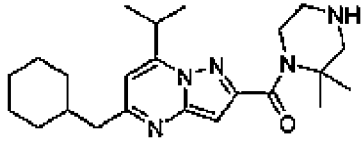
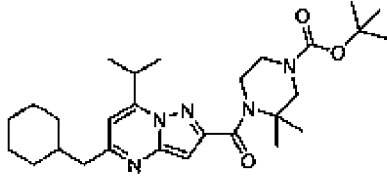
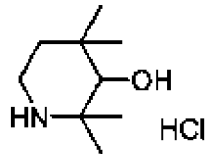
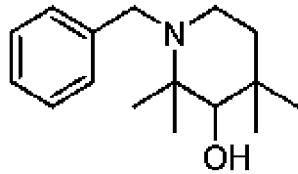
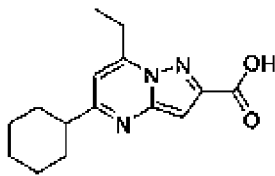
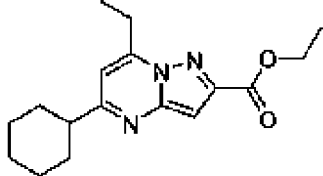
REX	STR	RProp	Данные
133		133	NMR2: 6.84 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.44 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 4H), 1.80 – 1.64 (m, 6H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
134		3	NMR2: 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 2.80 – 2.73 (m, 2H), 1.79 – 1.20 (m, 14H), 0.99 – 0.90 (m, 5H).
135		4	NMR2: 7.10 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 1.64 – 1.25 (m, 19H), 0.96 (s, 3H).
136		5	NMR2: 7.14 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.29 – 6.24 (m, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.59 – 1.30 (m, 13H), 0.98 (s, 3H).
137		6	NMR2: 7.22 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 1.62 – 1.27 (m, 13H), 0.98 (s, 3H).
138		7	NMR2: 11.43 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.55 – 1.31 (m, 10H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (s, 3H).
139		49	NMR2: 4.23 – 4.14 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.50 – 1.21 (m, 13H), 1.05 – 1.00 (m, 3H).
140		3	NMR1: 13.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 5H), 1.28 – 1.09 (m, 3H), 1.07 – 0.93 (m, 2H).
141		2	NMR2: 7.10 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.49 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 5H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 – 1.13 (m, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 2H).

[Таблица 1-20]

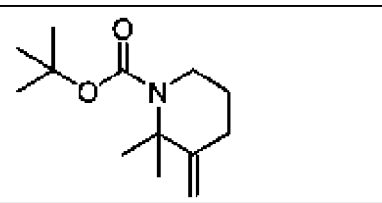
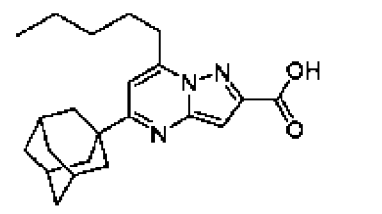
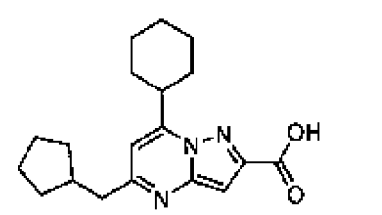
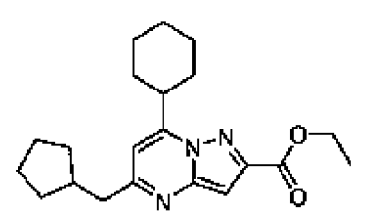
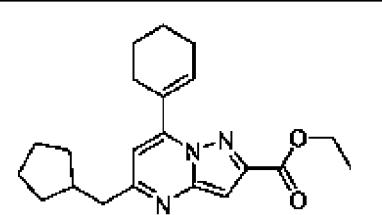
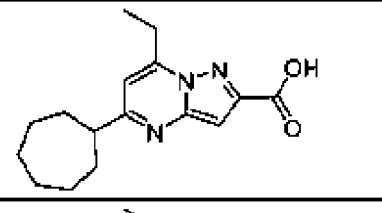
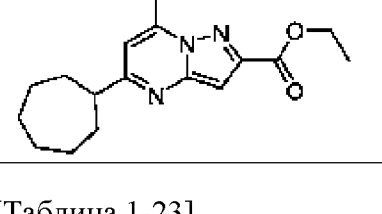
REX	STR	RProp	Данные
142		84	NMR2: 6.89 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 4H), 2.17 – 2.12 (m, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 6H), 1.85 – 1.75 (m, 7H), 1.67 – 1.59 (m, 14H), 1.48 (s, 9H).
143		143	NMR2: 3.46 – 3.38 (m, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.26 (s, 6H).
144		144	NMR2: 7.42 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.19 (s, 6H).
145		145	NMR1: 9.06 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.06 – 2.78 (m, 2H), 2.03 – 1.82 (m, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).
146		146	NMR2: 7.31 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 3.98 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.08 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.52 – 2.42 (m, 1H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 1.79 – 1.61 (m, 2H), 1.56 – 1.32 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).
147		84	NMR2: 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.70 – 3.66 (m, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 4H), 2.19 – 2.15 (m, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 8H), 1.88 – 1.75 (m, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.49 (s, 9H).

[Таблица 1-21]



REX	STR	RProp	Данные
148		20	NMR2: 6.90 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.52 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 4H), 2.44 – 2.35 (m, 3H), 1.93 – 1.58 (m, 19H), 1.32 – 1.16 (m, 3H), 1.11 – 0.99 (m, 2H).
149		149	NMR1: 6.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.70 – 1.57 (m, 6H), 1.47 (s, 6H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.28 – 1.07 (m, 3H), 1.07 – 0.93 (m, 2H).
150		84	NMR1: 6.91 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.45 – 3.34 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 5H), 1.50 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.25 – 1.10 (m, 3H), 1.07 – 0.94 (m, 2H).
151		145	NMR1: 8.88 (s, 2H), 5.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 1.62 (td, $J = 13.6, 12.9, 4.3$ Hz, 1H), 1.52 (dt, $J = 14.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).
152		152	NMR2: 7.39 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.43 – 1.28 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).
153		3	NMR1: 13.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.13 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.77 (tt, $J = 11.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.46 – 1.18 (m, 6H).
154		2	NMR2: 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.26 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.75 (tt, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.03 – 1.85 (m, 4H), 1.79 – 1.75 (m, 1H), 1.65 – 1.24 (m, 11H).

[Таблица 1-22]

REX	STR	RProp	Данные
155		155	NMR2: 4.86 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.76 – 4.71 (m, 1H), 3.31 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).
156		156	NMR2: 7.12 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.17 – 2.13 (m, 3H), 2.05 – 2.00 (m, 6H), 1.92 – 1.74 (m, 9H), 1.51 – 1.34 (m, 7H), 1.31 – 1.22 (m, 2H)
157		3	NMR1: 13.21 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.59 – 3.44 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.93 – 1.39 (m, 13H), 1.37 – 1.15 (m, 3H).
158		4	NMR2: 7.06 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (tt, $J = 11.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 2H), 1.95 – 1.62 (m, 9H), 1.59 – 1.18 (m, 10H).
159		5	NMR2: 7.13 – 7.08 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 7H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 – 1.20 (m, 2H).
160		3	NMR1: 13.22 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.12 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.84 – 1.45 (m, 10H), 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).
161		2	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.53 (m, 10H), 1.48 – 1.40 (m, 6H).

[Таблица 1-23]

REX	STR	RProp	Данные
162		6	NMR2: 7.18 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.99 – 2.87 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.53 (m, 10H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
163		7	NMR1: 12.33 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.70 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.42 (m, 10H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
164		3	NMR1: 13.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.06 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 6H), 1.28 – 1.10 (m, 3H), 1.10 – 0.94 (m, 2H).
165		31	NMR2: 7.07 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 2.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68 – 2.57 (m, 2H), 2.32 – 2.15 (m, 3H), 2.02 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 6H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 – 1.14 (m, 3H), 1.13 – 1.00 (m, 2H).
166		3	NMR2: 7.21 (s, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 4H), 1.54 – 1.28 (m, 7H), 1.26 – 0.99 (m, 4H), 0.96 – 0.82 (m, 5H).
167		4	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.64 – 6.59 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.07 – 2.02 (m, 1H), 1.83 – 1.68 (m, 4H), 1.54 – 0.98 (m, 14H), 0.96 – 0.82 (m, 5H).
168		5	NMR2: 7.11 (s, 1H), 6.74 – 6.69 (m, 1H), 6.30 – 6.24 (m, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.84 – 2.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.79 – 1.71 (m, 4H), 1.54 – 0.99 (m, 9H), 0.95 – 0.80 (m, 5H).

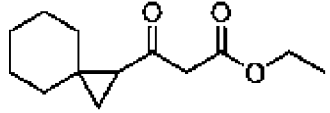
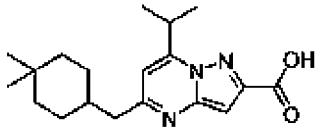
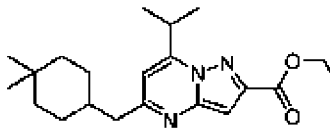
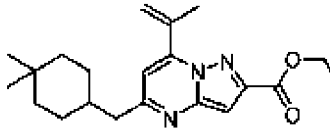
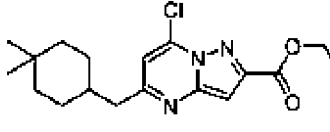
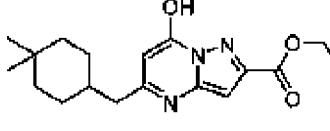
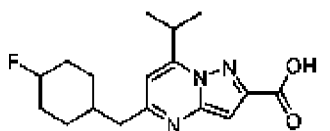
[Таблица 1-24]

REX	STR	RProp	Данные
169		6	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 3H), 1.54 – 0.99 (m, 10H), 0.96 – 0.79 (m, 5H).
170		7	NMR2: 12.31 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.80 – 5.74 (m, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 1.84 – 1.52 (m, 4H), 1.47 – 1.11 (m, 6H), 1.08 – 0.91 (m, 3H), 0.87 – 0.71 (m, 5H).
171		49	NMR2: 4.24 – 4.14 (m, 2H), 3.47 – 3.25 (m, 2H), 2.57 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.40 (m, 7H), 1.39 – 1.12 (m, 5H), 1.10 – 0.76 (m, 6H).
172		3	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.98 – 1.42 (m, 15H), 1.37 – 1.24 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
173		31	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.94 – 3.81 (m, 1H), 2.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.15 – 1.35 (m, 18H), 1.35 – 1.21 (m, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
174		3	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.73 – 6.68 (m, 1H), 3.24 (qd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 2H), 2.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.79 – 1.38 (m, 13H), 1.37 – 1.24 (m, 2H).
175		2	NMR2: 7.10 (s, 1H), 6.68 – 6.62 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.26 (qd, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 2H), 2.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.77 – 1.36 (m, 14H), 1.36 – 1.22 (m, 4H).
176		3	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 5H), 1.64 (s, 9H), 1.33 – 1.14 (m, 3H), 1.13 – 1.00 (m, 2H).

[Таблица 1-25]

REX	STR	RProp	Данные
177		31	NMR2: 7.05 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 5H), 1.64 (s, 9H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.30 – 1.14 (m, 3H), 1.12 – 0.99 (m, 2H).
178		3	NMR2: 7.16 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.40 – 2.24 (m, 1H), 1.85 – 1.48 (m, 15H), 1.36 – 1.21 (m, 2H).
179		31	NMR2: 7.05 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 6H), 1.64 (s, 9H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 – 1.20 (m, 2H).
180		3	NMR2: 7.12 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 1.99 (dd, $J = 7.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.72 – 1.23 (m, 16H), 1.18 – 1.11 (m, 1H), 0.96 (dd, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H).
181		4	NMR2: 7.03 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 – 3.92 (m, 1H), 1.97 (dd, $J = 7.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.68 – 1.20 (m, 19H), 1.16 – 1.10 (m, 1H), 0.98 – 0.84 (m, 1H).
182		5	NMR2: 7.06 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.28 – 6.20 (m, 1H), 5.74 – 5.67 (m, 1H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.98 (dd, $J = 7.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.68 – 1.22 (m, 13H), 1.17 – 1.10 (m, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 1H).
183		6	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.46 – 5.40 (m, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 3H), 2.99 – 2.82 (m, 2H), 2.45 – 2.37 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 3H), 1.71 – 1.30 (m, 8H), 1.00 (dd, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H).
184		7	NMR2: 11.43 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.02 – 1.32 (m, 10H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 1H).

[Таблица 1-26]

REX	STR	RProp	Данные
185		49	NMR2: 4.24 – 4.16 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 1.91 (dd, $J = 7.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.79 – 1.39 (m, 6H), 1.37 – 1.21 (m, 6H), 0.91 (dd, $J = 7.4, 4.0$ Hz, 1H).
186		3	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.41 – 1.34 (m, 2H), 1.30 – 1.12 (m, 4H), 0.89 (s, 6H).
187		4	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 2.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.48 – 1.34 (m, 12H), 1.33 – 1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 6H).
188		5	NMR2: 7.11 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.30 – 6.25 (m, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 3H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.41 – 1.34 (m, 2H), 1.34 – 1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 6H).
189		6	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 1H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.41 – 1.35 (m, 2H), 1.34 – 1.12 (m, 4H), 0.89 (s, 6H).
190		7	NMR2: 11.82 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 1.26 – 1.01 (m, 7H), 0.86 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).
191		3	NMR2: 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.69 – 6.63 (m, 1H), 4.96 – 4.37 (m, 1H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 2.20 – 1.76 (m, 4H), 1.63 – 1.39 (m, 10H), 1.23 – 1.09 (m, 1H).

[Таблица 1-27]

REX	STR	RProp	Данные
192		4	NMR2: 7.09 (s, 1H), 6.64 – 6.57 (m, 1H), 4.96 – 4.35 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.18 – 1.75 (m, 4H), 1.64 – 1.38 (m, 13H), 1.30 – 1.07 (m, 1H).
193		5	NMR2: 7.12 (s, 1H), 6.73 – 6.67 (m, 1H), 6.31 – 6.25 (m, 1H), 5.76 – 5.70 (m, 1H), 4.96 – 4.39 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 2.16 – 1.77 (m, 3H), 1.67 – 1.36 (m, 8H), 1.30 – 1.11 (m, 1H).
194		6	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 4.95 – 4.40 (m, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.16 – 1.77 (m, 5H), 1.54 – 1.37 (m, 5H), 1.21 – 1.05 (m, 2H).
195		7	NMR2: 12.69 – 12.45 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 1H), 5.81 – 5.73 (m, 1H), 4.89 – 4.20 (m, 3H), 2.80 – 2.60 (m, 2H), 2.57 – 2.20 (m, 1H), 2.15 – 0.93 (m, 10H).
196		49	NMR2: 4.90 – 4.34 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 2.53 – 2.37 (m, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.16 – 1.22 (m, 11H), 1.15 – 0.97 (m, 1H).
197		3	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.58 – 1.37 (m, 10H), 1.25 – 1.10 (m, 4H).
198		4	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.56 – 1.36 (m, 12H), 1.30 – 1.09 (m, 5H).
199		5	NMR2: 7.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.29 – 6.24 (m, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.85 – 2.76 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.55 – 1.39 (m, 6H), 1.34 – 1.12 (m, 5H).

[Таблица 1-28]

REX	STR	RProp	Данные
200		6	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.30 – 2.25 (m, 1H), 2.06 – 1.91 (m, 2H), 1.53 – 1.38 (m, 6H), 1.26 – 1.10 (m, 5H)
201		7	NMR2: 11.67 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.64 – 2.54 (m, 1H), 2.24 – 2.20 (m, 1H), 2.06 – 2.01 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 – 1.06 (m, 5H).
202		3	NMR2: 7.14 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 1.88 – 1.84 (m, 1H), 1.76 – 0.83 (m, 22H).
203		4	NMR2: 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.65 – 6.68 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 1H), 1.76 – 1.14 (m, 25H).
204		5	NMR2: 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.75 – 6.68 (m, 1H), 6.30 – 6.25 (m, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 2.38 – 2.33 (m, 3H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.78 – 1.03 (m, 19H).
205		6	NMR2: 7.22 – 7.19 (m, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 1H), 4.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 0.86 (m, 19H).
206		7	NMR2: 11.37 (s, 1H), 6.62 – 6.57 (m, 1H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 1.84 – 0.90 (m, 20H).
207		49	NMR2: 4.24 – 4.15 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 2H), 2.49 – 2.33 (m, 2H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.91 – 0.99 (m, 19H).

[Таблица 1-29]



REX	STR	RProp	Данные
208		3	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.69 – 6.63 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 2.91 – 2.72 (m, 2H), 2.32 – 2.09 (m, 1H), 2.00 – 1.82 (m, 3H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.64 – 1.55 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.41 – 1.27 (m, 1H), 1.18 – 1.08 (m, 1H).
209		4	NMR2: 7.09 (s, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 2H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 2.89 – 2.70 (m, 2H), 2.33 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 3H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.63 – 1.57 (m, 2H), 1.48 – 1.29 (m, 10H), 1.17 – 1.03 (m, 1H).
210		5	NMR2: 7.12 (s, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 1H), 6.31 – 6.25 (m, 1H), 5.76 – 5.70 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90 – 2.71 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.33 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.83 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 3H), 1.38 – 1.22 (m, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 1H).
211		6	NMR2: 7.20 (s, 1H), 6.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 2H), 2.90 – 2.71 (m, 2H), 2.32 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.80 (m, 3H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 1.18 – 1.04 (m, 1H).
212		7	NMR2: 12.57 (s, 1H), 6.63 – 6.57 (m, 1H), 5.82 – 5.75 (m, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.93 – 2.70 (m, 2H), 2.33 – 1.44 (m, 8H), 1.30 – 1.16 (m, 4H), 1.10 – 0.96 (m, 1H).
213		49	NMR2: 4.25 – 4.14 (m, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 2.61 – 2.42 (m, 2H), 2.04 – 1.79 (m, 3H), 1.77 – 1.46 (m, 6H), 1.42 – 1.22 (m, 3H), 1.04 – 0.90 (m, 1H).
214		3	NMR2: 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.98 – 3.85 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.69 – 2.49 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.80 (m, 1H), 1.73 – 1.52 (m, 3H), 1.52 – 1.25 (m, 8H), 1.23 – 1.12 (m, 1H).

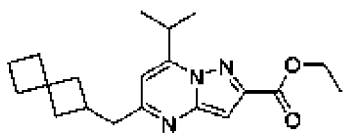
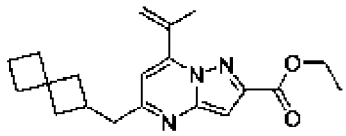
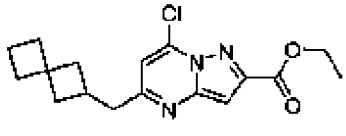
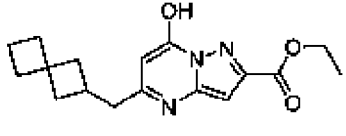
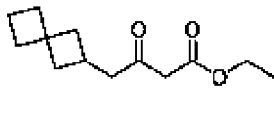
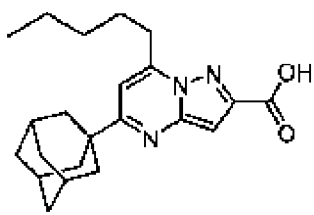
[Таблица 1-30]

REX	STR	RProp	Данные
215		4	NMR2: 7.13 – 7.06 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 2H), 4.05 – 3.91 (m, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 1H), 2.66 – 2.36 (m, 2H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 3H), 1.48 – 1.38 (m, 10H), 1.38 – 1.22 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 1H).
216		5	NMR2: 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 6.26 – 6.19 (m, 1H), 5.72 – 5.66 (m, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.70 – 2.37 (m, 2H), 2.37 – 2.32 (m, 3H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 3H), 1.52 – 1.09 (m, 7H).
217		6	NMR2: 7.20 (s, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.68 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 3H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.72 – 1.15 (m, 7H).
218		7	NMR1: 12.36 – 12.16 (m, 1H), 6.49 – 6.44 (m, 1H), 5.81 – 5.64 (m, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 2H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.35 – 2.31 (m, 1H), 1.91 – 1.11 (m, 10H).
219		3	NMR2: 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.70 – 6.63 (m, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 3.26 – 2.36 (m, 2H), 2.18 – 1.07 (m, 16H), 1.07 – 0.94 (m, 3H).
220		4	NMR2: 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.65 – 6.58 (m, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 – 3.92 (m, 1H), 3.26 – 2.34 (m, 2H), 2.17 – 1.07 (m, 19H), 1.06 – 0.94 (m, 3H).
221		5	NMR2: 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 6.29 – 6.23 (m, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.31 (m, 3H), 2.15 – 1.07 (m, 13H), 1.07 – 0.92 (m, 3H).
222		6	NMR2: 7.21 – 7.18 (m, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 – 2.39 (m, 2H), 2.18 – 1.07 (m, 13H), 1.06 – 0.93 (m, 3H).

[Таблица 1-31]

REX	STR	RProp	Данные
223		7	NMR2: 12.36 – 12.28 (m, 1H), 6.66 – 6.57 (m, 1H), 5.84 – 5.74 (m, 1H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34 – 2.19 (m, 2H), 2.11 – 0.84 (m, 13H), 0.82 – 0.76 (m, 3H).
224		49	NMR2: 4.25 – 4.13 (m, 2H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 2.79 – 2.20 (m, 2H), 2.18 – 0.91 (m, 13H), 0.90 – 0.80 (m, 3H).
225		3	NMR2: 7.02 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 5H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.39 – 1.26 (m, 4H).
226		31	NMR2: 6.94 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.04 – 3.91 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 5H), 1.47 – 1.21 (m, 13H).
227		6	NMR2: 7.04 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 5H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.42 – 1.22 (m, 4H).
228		7	NMR2: 11.69 – 11.39 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.49 – 5.44 (m, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 2.47 – 2.21 (m, 1H), 1.98 – 1.51 (m, 8H), 1.46 – 0.99 (m, 5H).
229		49	NMR2: 4.26 – 4.15 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.96 – 1.49 (m, 8H), 1.43 – 1.14 (m, 6H).
230		3	NMR2: 7.19 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.01 – 3.86 (m, 1H), 2.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.67 – 2.50 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[Таблица 1-32]

REX	STR	RProp	Данные
231		4	NMR2: 7.07 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 – 3.91 (m, 1H), 2.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 – 2.49 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 4H), 1.48 – 1.38 (m, 9H).
232		5	NMR2: 7.10 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.28 – 6.23 (m, 1H), 5.74 – 5.68 (m, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 – 2.51 (m, 1H), 2.37 – 2.32 (m, 3H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 4H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
233		6	NMR2: 7.18 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.66 – 2.50 (m, 1H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 4H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
234		7	NMR2: 11.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.61 – 2.48 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.66 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
235		49	NMR2: 4.23 – 4.13 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.64 – 2.58 (m, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 2.30 – 2.10 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.47 (m, 2H), 1.31 – 1.24 (m, 3H)
236		1	NMR1: 13.10 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 3H), 2.01 – 1.95 (m, 6H), 1.87 – 1.63 (m, 8H), 1.44 – 1.24 (m, 4H), 0.93 – 0.84 (m, 3H).

## ПРИМЕРЫ

[0188]

Пример 1: Синтез (5-адамantan-1-ил)-7-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил(азепан-1-ил)метанона

К раствору 5-(1-адамантил)-7-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (81,9 мг) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли гексаметиленмин (0,041 мл), НАТУ (138 мг) и ТЕА (0,067 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный бикарбонат натрия. Затем, полученную смесь экстрагировали DCM. Органический слой концентрировали, и кристаллизовали остаток из смеси AcOEt/гексан с получением целевого соединения (44,4 мг).

[0189]

Пример 2: Синтез (5-адамantan-1-ил)-7-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-

ил)(2,2-диметилпиперидин-1-ил)метанона

К раствору 5-(1-адамантил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (300 мг) и НАТУ (504 мг) в DCM (10 мл) добавляли ТЕА (0,370 мл) и гидрохлорид 2,2-диметилпиперидина (159 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный бикарбонат натрия. Затем, полученную смесь экстрагировали DCM. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt), и перекристаллизовывали из смеси EtOH/вода с получением целевого соединения (320 мг).

[0190]

Пример 3: Синтез азепан-1-ил(5-(циклогексилметил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанона

К раствору 5-(циклогексилметил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (60 мг) в DCM (3 мл) добавляли НАТУ (105 мг), ТЕА (0,038 мл) и гексаметиленимин (0,031 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный бикарбонат натрия. Затем, полученную смесь экстрагировали DCM. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt) с получением целевого соединения (44 мг).

[0191]

Пример 4: Синтез азепан-1-ил(5-(циклопентилметил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанона

К раствору 5-(циклопентилметил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (250 мг) и гексаметиленимина (0,135 мл) в DCM (5 мл) добавляли НАТУ (455 мг) и ТЕА (0,334 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь АсОEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/АсОEt). Продукт перекристаллизовывали из смеси EtOH/вода с получением целевого соединения (232 мг).

[0192]

Пример 6: Синтез азепан-1-ил(5-(2-циклопентилэтил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанона

К раствору 5-(2-циклопентилэтил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (500 мг) в NMP (10 мл) добавляли гексаметиленимин (0,21 мл), НАТУ (871 мг) и ТЕА (0,32 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавляли насыщенный водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , и экстрагировали полученную смесь АсОEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt) с получением целевого соединения (530 мг).

[0193]

Пример 7: Синтез азепан-1-ил(5-(циклогексилметил)-7-изопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанона

К раствору 5-(циклогексилметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (368 мг) в NMP (4 мл) добавляли WSC (281 мг) и HOBt (224 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. К смеси добавляли гексаметиленимин (0,165 мл), и перемешивали полученную смесь в течение ночи. К смеси добавляли насыщенный водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). Продукт перекристаллизовывали из смеси EtOH/вода с получением целевого соединения (304 мг).

[0194]

Пример 8: Синтез азепан-1-ил-(7-циклогексил-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанон

К раствору азепан-1-ил-[7-(циклогексен-1-ил)-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона (440 мг) в AcOEt (4 мл) в атмосфере азота добавляли 10% Pd/C (50 мг). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt), и перекристаллизовывали продукт из смеси EtOH/вода с получением целевого соединения (278 мг).

[0195]

Пример 9: Синтез азепан-1-ил-(5-(циклогексилметил)-7-пропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)метанона

Азепан-1-ил-[7-хлор-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанон (500 мг), *n*-пропилбороновую кислоту (234 мг), PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM (109 мг) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (849 мг) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл), и нагревали смесь до появления конденсата в атмосфере азота в течение 6 часов. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (440 мг).

[0196]

Пример 15: Синтез азепан-1-ил-[5-(циклопентилметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона

К раствору 5-(циклопентилметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоновой кислоты (2,00 г) и гексаметиленимина (1,177 мл) в DCM (20 мл) добавляли NATU (3,18 г) и TEA (2,91 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли воду, и экстрагировали полученную смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (2,24 г).

[0197]

Пример 28: Синтез азепан-1-ил-[7-*трет*-бутил-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона

К раствору азепан-1-ил-[7-хлор-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона (600 мг) в NMP (1,8 мл) добавляли 0,5М раствор бромид *трет*-бутилцинка в THF (4,81 мл), йодид меди (I) (91 мг) и хлорид лития (102 мг). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 6 часов. К реакционной смеси добавляли 1н HCl, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). Затем, продукт перекристаллизовывали из смеси EtOH/вода с получением целевого соединения (363 мг).

[0198]

Пример 53: Синтез [5-(1-адамантил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метанона

К раствору *трет*-бутил-4-[5-(1-адамантил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбонил]-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (3,0 г) в DCM (30 мл) при охлаждении на льду добавляли TFA (5 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. К смеси при охлаждении на льду добавляли воду, и подщелачивали полученную смесь добавлением водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали DCM, и концентрировали органический слой. Затем, остаток очищали методом колоночной хроматографии (MeOH/AcOEt), и перекристаллизовывали продукт из смеси EtOH/вода с получением целевого соединения (1,65 г).

[0199]

Пример 87: Синтез азепан-1-ил-[5-(циклогексилметил)-7-этилсульфанилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона

К раствору азепан-1-ил-[7-хлор-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона (200 мг) в THF (2 мл) добавляли этантиолнатрий (53,8 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (187 мг).

[0200]

Пример 88: Синтез азепан-1-ил-[5-(циклогексилметил)-3-фтор-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона

К раствору азепан-1-ил-[5-(циклогексилметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона (419 мг) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) добавляли Selectfluor (970 мг), и перемешивали смесь при 40°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и добавляли к остатку лед. Затем, смесь нейтрализовывали добавлением водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали AcOEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом щелочной колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением целевого соединения (95 мг).

[0201]

Пример 89: Синтез азепан-1-ил-[5-(циклогексилметил)-7-(дипропиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона

К раствору азепан-1-ил-[7-хлор-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-

ил]метанона (200 мг) в IPA (2 мл) добавляли дипропиламин (439 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt) с получением целевого соединения (217 мг).

[0202]

Пример 90: Синтез азепан-1-ил-[5-(циклогексилметил)-7-циклогексеноксипиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона

К раствору азепан-1-ил-[7-хлор-5-(циклогексилметил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]метанона (200 мг) и циклогексанола (1113 мкл) в THF (5 мл) добавляли КОН (150 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли воду и водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , и экстрагировали смесь АсОEt. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt) с получением целевого соединения (215 мг).

[0203]

Пример 116: Синтез [5-(циклогексилметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-[4-(2-метоксиэтил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил]метанона

[5-(Циклогексилметил)-7-пропан-2-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-(2,2-диметилпиперазин-1-ил)метанон (512 мг), 2-бромэтилметилловый эфир (0,147 мл) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (267 мг) растворяли в NMP (5 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 суток. К смеси добавляли насыщенный водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , и экстрагировали смесь толуолом. Органический слой концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/АсОEt) с получением целевого соединения (314 мг).

[0204]

Соединения Примеров 5, 10-14, 16-27, 29-52, 54-86, 91-115 и 117-162 получали тем же способом, что и описанный в Примерах 1-4, 6-9, 15, 28, 53, 87-90 и 116. Структурные формулы и физико-химические данные соединений Ссылочных примеров 1-162 представлены в Таблицах 2-1-2-23.

[0205]

[Таблица 2-1]



EX	STR	Prop	Данные
1		1	NMR1: 7.14 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 4H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.11 – 2.06 (m, 3H), 2.01 – 1.95 (m, 7H), 1.89 – 1.66 (m, 12H), 1.59 – 1.53 (m, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
2		2	NMR2: 6.75 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 3H), 2.02 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H), 1.88 – 1.75 (m, 5H), 1.72 – 1.63 (m, 7H), 1.61 (s, 8H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).
3		3	NMR2: 7.09 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.76 (dt, $J = 22.0, 6.0$ Hz, 4H), 2.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 6H), 1.77 – 1.59 (m, 8H), 1.36 – 0.99 (m, 5H).
4		4	NMR2: 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.76 (dt, $J = 22.7, 6.1$ Hz, 4H), 2.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 1.92 – 1.75 (m, 6H), 1.75 – 1.50 (m, 8H), 1.34 – 1.22 (m, 2H).
5		1	NMR2: 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.94 – 1.60 (m, 10H), 1.57 – 1.43 (m, 6H), 1.31 – 1.00 (m, 5H).
6		6	NMR1: 7.70 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 4H), 2.97 – 2.88 (m, 2H), 1.89 – 1.41 (m, 17H), 1.19 – 1.10 (m, 2H).
7		7	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.86 – 3.69 (m, 5H), 2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 5H), 1.75 – 1.61 (m, 9H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.31 – 0.98 (m, 5H).

[Таблица 2-2]

EX	STR	Prop	Данные
8		8	NMR1: 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.64 (dt, $J = 23.7, 6.0$ Hz, 4H), 3.42 – 3.26 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.90 – 0.93 (m, 26H).
9		9	NMR1: 6.94 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.63 (dt, $J = 18.4, 6.1$ Hz, 4H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.89 – 1.47 (m, 15H), 1.30 – 1.10 (m, 4H), 1.07 – 0.93 (m, 5H).
10		9	NMR1: 6.94 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.63 (dt, $J = 20.6, 6.0$ Hz, 4H), 3.11 – 3.03 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.89 – 1.47 (m, 15H), 1.39 (dq, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 2H), 1.26 – 0.96 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
11		1	NMR2: 6.72 (s, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 3.53 (t, $J = 3.7$ Hz, 2H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 1H), 1.82 – 1.62 (m, 10H), 1.61 (s, 6H), 1.59 – 1.49 (m, 2H), 1.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.33 – 1.19 (m, 2H).
12		1	NMR2: 6.74 (s, 1H), 6.58 – 6.54 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 1H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 1H), 1.83 – 1.63 (m, 7H), 1.61 (s, 6H), 1.60 – 1.50 (m, 6H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.33 – 1.21 (m, 1H).
13		1	NMR2: 6.75 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.64 – 3.51 (m, 3H), 2.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 4H), 1.77 – 1.61 (m, 10H), 1.61 (s, 6H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
14		1	NMR1: 6.95 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 5H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 1.89 – 1.65 (m, 7H), 1.64 – 1.42 (m, 9H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.24 – 1.05 (m, 3H).

[Таблица 2-3]

EX	STR	Prop	Данные
15		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.87 – 3.70 (m, 5H), 2.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 7H), 1.71 – 1.51 (m, 7H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.33 – 1.20 (m, 2H).
16		1	NMR2: 6.85 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 4H), 3.14 – 3.05 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 1.95 – 1.72 (m, 8H), 1.70 – 1.51 (m, 8H), 1.26 (ddt, $J = 14.0, 12.1, 5.0$ Hz, 2H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
17		1	NMR1: 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 5H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 1.80 – 1.52 (m, 16H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.30 – 1.09 (m, 3H), 0.93 (qd, $J = 11.9, 3.3$ Hz, 2H)
18		1	NMR2: 6.84 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.88 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.85 – 3.71 (m, 1H), 3.00 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 1.77 (s, 10H), 1.57 – 1.50 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.33 – 1.19 (m, 2H).
19		1	NMR1: 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.63 (dt, $J = 17.6, 6.0$ Hz, 4H), 3.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.94 – 1.46 (m, 14H), 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.29 – 0.89 (m, 5H).
20		1	NMR2: 7.09 (s, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 4H), 2.93 – 2.73 (m, 2H), 2.16 – 1.23 (m, 16H), 1.18 – 1.03 (m, 1H), 1.01 – 0.83 (m, 4H).
21		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.58 – 6.52 (m, 1H), 3.86 – 3.70 (m, 5H), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 1.92 – 1.59 (m, 12H), 1.54 – 1.25 (m, 11H), 1.13 – 0.83 (m, 4H).

[Таблица 2-4]

EX	STR	Prop	Данные
22		1	NMR2: 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.91 – 3.66 (m, 5H), 2.22 – 2.08 (m, 3H), 2.05 – 2.00 (m, 6H), 1.92 – 1.73 (m, 10H), 1.69 – 1.62 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).
23		1	NMR2: 6.96 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.87 – 3.81 (m, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 3H), 2.05 – 2.00 (m, 6H), 1.92 – 1.74 (m, 10H), 1.70 – 1.61 (m, 4H), 1.60 (s, 9H).
24		1	NMR2: 7.24 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.54 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.19 – 2.14 (m, 3H), 2.02 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H), 1.87 – 1.65 (m, 12H), 1.60 (s, 6H).
25		1	NMR1: 7.66 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 4H), 2.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.94 – 1.45 (m, 16H), 1.28 – 0.93 (m, 5H).
26		1	NMR2: 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.83 – 3.71 (m, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.01 – 1.97 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 6H), 1.74 – 1.55 (m, 14H).
27		1	NMR1: 7.66 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 3H), 1.71 – 1.43 (m, 15H), 1.28 – 0.93 (m, 5H).
28		28	NMR1: 6.86 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 2.68 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.92 – 1.46 (m, 23H), 1.29 – 0.93 (m, 5H).

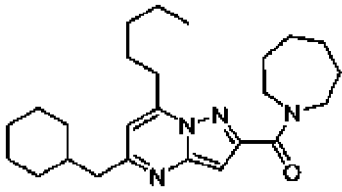
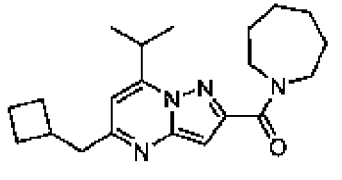
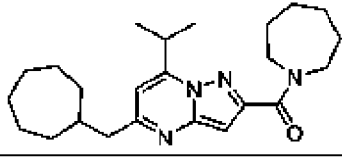
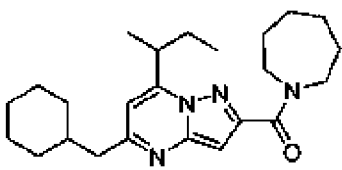
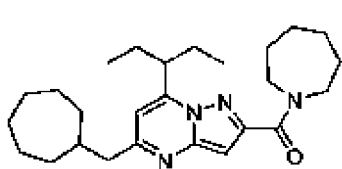
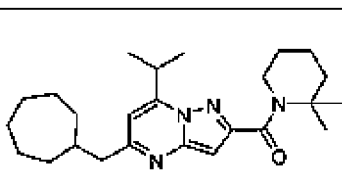
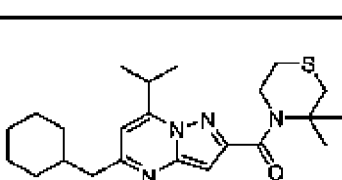
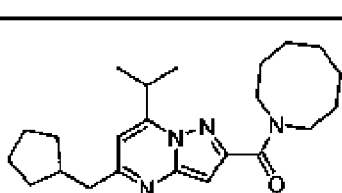
[Таблица 2-5]

EX	STR	Prop	Данные
29		1	NMR1: 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.77 – 3.57 (m, 5H), 2.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 1.87 – 1.45 (m, 20H), 1.24 – 0.90 (m, 5H).
30		1	NMR2: 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.55 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 – 2.25 (m, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 12H), 1.64 – 1.54 (m, 6H), 1.33 – 1.20 (m, 2H).
31		1	NMR2: 7.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.55 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.93 – 1.62 (m, 12H), 1.60 (s, 6H), 1.30 – 0.94 (m, 5H).
32		1	NMR2: 6.74 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.03 – 1.85 (m, 5H), 1.82 – 1.63 (m, 9H), 1.60 – 1.50 (m, 5H), 1.50 – 1.24 (m, 9H).
33		1	NMR2: 6.88 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 4H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 2.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 – 2.22 (m, 1H), 1.98 – 1.46 (m, 18H), 1.33 – 1.19 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
34		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.85 – 3.68 (m, 5H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 2.02 – 1.74 (m, 11H), 1.71 – 1.51 (m, 5H), 1.50 – 1.21 (m, 8H).
35		1	NMR2: 6.72 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.55 – 3.51 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.88 – 1.64 (m, 14H), 1.81 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.28 – 0.95 (m, 3H).
36		9	NMR2: 6.83 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 5H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.93 – 1.58 (m, 13H), 1.35 – 0.92 (m, 9H).

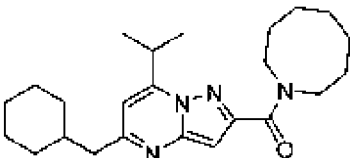
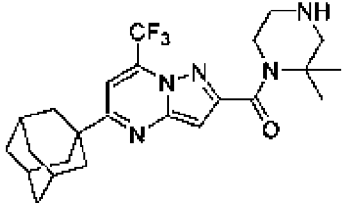
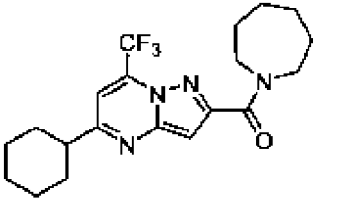
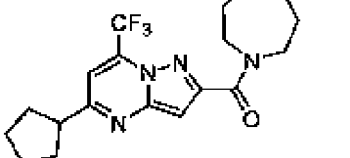
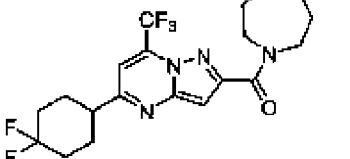
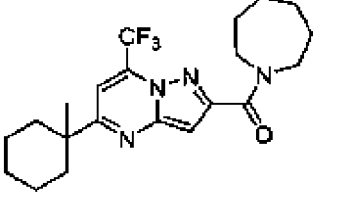
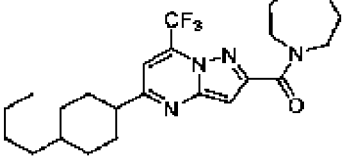
[Таблица 2-6]

EX	STR	Prop	Данные
37		1	NMR2: 6.88 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 4H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.92 – 1.61 (m, 18H), 1.28 – 0.97 (m, 5H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
38		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.60 – 3.70 (m, 4H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.00 – 1.49 (m, 16H), 1.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.33 – 1.19 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
39		1	NMR2: 6.74 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 11H), 1.61 (s, 6H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.32 – 1.12 (m, 3H), 1.11 – 0.97 (m, 2H).
40		9	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 4H), 2.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 1.92 – 1.62 (m, 14H), 1.31 – 0.95 (m, 11H).
41		1	NMR1: 7.68 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 2.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 1H), 1.85 – 1.40 (m, 18H), 1.30 – 1.17 (m, 2H).
42		1	NMR2: 6.77 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.20 – 2.04 (m, 1H), 1.96 – 1.59 (m, 15H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.31 – 0.96 (m, 5H).
43		1	NMR1: 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 1.94 – 1.66 (m, 10H), 1.63 – 1.49 (m, 14H), 1.45 – 1.19 (m, 3H).

[Таблица 2-7]

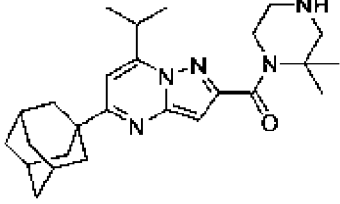
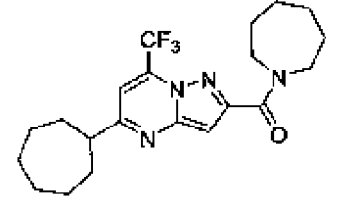
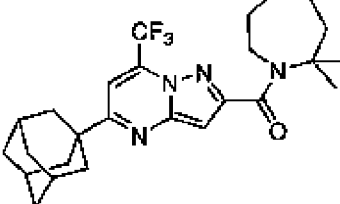
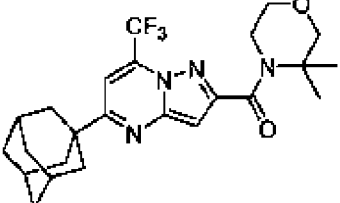
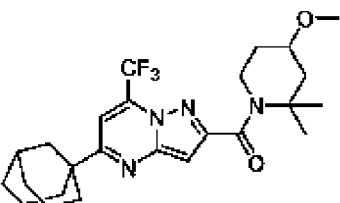
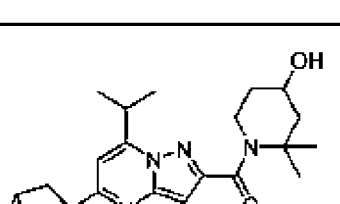
EX	STR	Prop	Данные
44		9	NMR1: 6.95 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 4H), 3.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.88 – 1.49 (m, 12H), 1.40 – 0.81 (m, 16H).
45		1	NMR1: 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 5H), 2.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.85 – 2.70 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.91 – 1.68 (m, 8H), 1.62 – 1.50 (m, 4H), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).
46		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 5H), 2.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.45 (m, 18H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.35 – 1.22 (m, 2H).
47		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 4H), 3.70 – 3.57 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.00 – 1.61 (m, 16H), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.28 – 0.99 (m, 5H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
48		1	NMR2: 6.88 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 4H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 2.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 8H), 1.74 – 1.36 (m, 14H), 1.34 – 1.23 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
49		1	NMR2: 6.74 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 2.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 1H), 1.76 – 1.45 (m, 22H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.35 – 1.21 (m, 2H).
50		1	NMR2: 6.84 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.88 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 – 1.58 (m, 12H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.32 – 0.96 (m, 5H).
51		1	NMR1: 6.93 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 3H), 3.59 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 1H), 1.77 – 1.46 (m, 16H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.30 – 1.19 (m, 2H).

[Таблица 2-8]

EX	STR	Prop	Данные
52		1	NMR1: 6.91 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 5H), 2.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.91 – 1.47 (m, 16H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.25 – 0.92 (m, 5H).
53		53	NMR2: 7.25 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 2H), 3.03 – 2.97 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 6H), 1.87 – 1.75 (m, 7H), 1.57 (s, 6H).
54		1	NMR2: 7.12 – 7.07 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 4H), 2.82 (tt, $J = 11.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.74 (m, 8H), 1.72 – 1.58 (m, 4H), 1.55 – 1.23 (m, 4H).
55		1	NMR2: 7.11 – 7.05 (m, 2H), 3.82 – 3.69 (m, 4H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.71 (m, 10H), 1.67 – 1.57 (m, 5H).
56		1	NMR2: 7.14 – 7.08 (m, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 4H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 3H), 2.15 – 1.77 (m, 9H), 1.71 – 1.59 (m, 4H).
57		1	NMR2: 7.24 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 4H), 2.22 – 2.17 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 12H), 1.29 (s, 3H).
58		1	NMR2: 7.14 – 7.05 (m, 2H), 3.84 – 3.70 (m, 4H), 2.96 – 2.72 (m, 1H), 2.08 – 1.72 (m, 7H), 1.71 – 1.53 (m, 7H), 1.41 – 1.21 (m, 7H), 1.16 – 1.01 (m, 2H), 0.95 – 0.87 (m, 3H).

[Таблица 2-9]



EX	STR	Prop	Данные
59		53	NMR2: 6.77 (s, 1H), 6.77 – 6.74 (m, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.17 – 2.12 (m, 3H), 2.02 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 1.86 – 1.75 (m, 7H), 1.58 (s, 6H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
60		1	NMR2: 7.10 – 7.03 (m, 2H), 3.85 – 3.69 (m, 4H), 2.99 (t, J = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.54 (m, 18H).
61		1	NMR2: 7.23 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 2.20 – 2.14 (m, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 6H), 1.93 – 1.70 (m, 11H), 1.66 – 1.53 (m, 9H).
62		1	NMR2: 7.26 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.19 – 2.15 (m, 3H), 2.02 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 1.87 – 1.74 (m, 6H), 1.55 (s, 6H).
63		1	NMR2: 7.25 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.84 – 3.75 (m, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.56 – 3.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.19 – 2.12 (m, 4H), 2.04 – 2.00 (m, 6H), 1.91 (dd, J = 13.6, 4.7 Hz, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 7H), 1.70 – 1.58 (m, 7H).
64		1	NMR2: 6.79 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.78 (m, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 4H), 2.11 – 2.00 (m, 6H), 1.93 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 7H), 1.71 (s, 3H), 1.68 – 1.49 (m, 5H), 1.45 – 1.40 (m, 6H).

[Таблица 2-10]

EX	STR	Prop	Данные
65		1	NMR2: 7.08 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.54 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 2H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 3H), 1.63 – 1.52 (m, 11H), 1.49 – 1.24 (m, 3H).
66		1	NMR2: 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 5H), 1.55 (s, 6H), 1.32 – 0.95 (m, 5H).
67		1	NMR2: 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.87 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.36 – 3.23 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 4H), 1.77 – 1.73 (m, 8H).
68		1	NMR2: 6.91 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.63 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 3H), 1.92 – 1.80 (m, 4H), 1.73 (s, 10H), 1.60 – 1.52 (m, 2H), 1.33 – 1.21 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
69		9	NMR1: 6.94 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.63 (dt, $J = 20.2, 6.1$ Hz, 4H), 3.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.89 – 1.49 (m, 17H), 1.42 – 0.92 (m, 10H), 0.89 – 0.81 (m, 3H).
70		1	NMR2: 6.86 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.49 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 4H), 1.75 – 1.50 (m, 12H), 1.33 – 1.20 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
71		1	NMR2: 6.86 (s, 1H), 6.63 – 6.58 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 2H), 1.82 – 1.62 (m, 9H), 1.59 – 1.49 (m, 3H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.33 – 1.20 (m, 8H).

[Таблица 2-11]

EX	STR	Prop	Данные
72		1	NMR2: 6.75 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 4H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.63 (m, 9H), 1.61 – 1.49 (m, 10H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 0.85 (td, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 6H).
73		1	NMR2: 6.78 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.94 – 1.57 (m, 17H), 1.54 (s, 3H), 1.31 – 0.98 (m, 5H), 0.94 – 0.81 (m, 6H).
74		1	NMR2: 6.83 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.84 – 1.60 (m, 12H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.38 – 1.09 (m, 5H), 1.04 – 0.88 (m, 2H).
75		1	NMR2: 6.74 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 11H), 1.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 8H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
76		1	NMR2: 6.79 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.88 – 3.73 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 2.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.88 – 1.59 (m, 6H), 1.56 (s, 6H), 1.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.32 – 0.95 (m, 5H).
77		1	NMR2: 7.01 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 4H), 2.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 19.1$ Hz, 3H), 1.92 – 1.59 (m, 14H), 1.33 – 0.98 (m, 5H).
78		1	NMR1: 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.68 – 3.46 (m, 5H), 2.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.80 – 1.44 (m, 17H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.29 – 1.16 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[Таблица 2-12]

EX	STR	Prop	Данные
79		1	NMR1: 6.95 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.31 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.95 – 1.43 (m, 19H), 1.30 – 1.16 (m, 3H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).
80		1	NMR2: 6.89 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.90 – 5.72 (m, 2H), 3.88 – 3.71 (m, 5H), 2.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.62 – 2.40 (m, 4H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 1.83 – 1.63 (m, 4H), 1.60 – 1.51 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.35 – 1.20 (m, 2H).
81		1	NMR2: 6.89 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.90 – 5.72 (m, 2H), 3.87 – 3.73 (m, 5H), 2.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 5H), 1.89 – 1.62 (m, 5H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.32 – 0.98 (m, 5H).
82		1	NMR1: 7.49 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.58 (dt, $J = 14.3, 6.0$ Hz, 4H), 2.18 – 2.10 (m, 6H), 1.78 – 1.60 (m, 12H), 1.60 – 1.47 (m, 5H).
83		1	NMR1: 6.65 (s, 2H), 4.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.58 (dt, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 4H), 2.11 – 2.06 (m, 3H), 2.02 – 1.97 (m, 6H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 8H), 1.68 – 1.48 (m, 6H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).
84		1	NMR2: 7.19 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.09 – 1.76 (m, 14H), 1.71 – 1.59 (m, 6H).
85		1	NMR2: 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 4H), 1.95 – 1.59 (m, 21H).

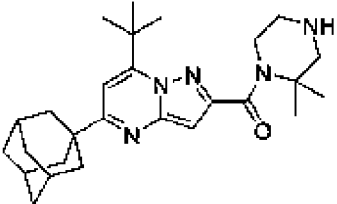
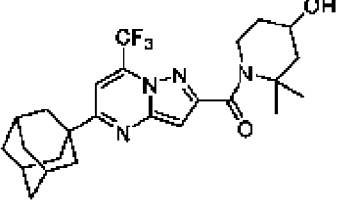
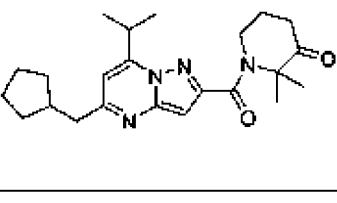
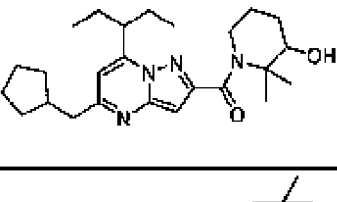
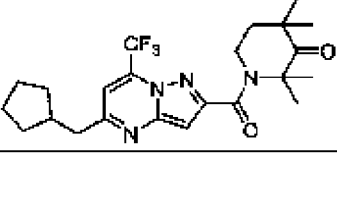
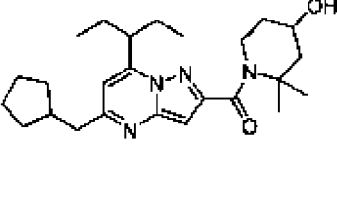
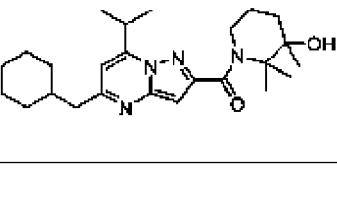
[Таблица 2-13]

EX	STR	Prop	Данные
86		1	NMR2: 6.93 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.15 – 3.98 (m, 1H), 3.95 – 3.74 (m, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 1.81 – 1.64 (m, 14H), 1.61 (s, 6H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
87		87	NMR2: 6.86 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 4H), 3.14 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 5H), 1.75 – 1.59 (m, 9H), 1.52 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.28 – 0.98 (m, 5H).
88		88	NMR2: 6.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.87 – 3.71 (m, 3H), 3.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92 – 1.57 (m, 14H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.33 – 0.98 (m, 5H).
89		89	NMR2: 6.65 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 8H), 2.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.90 – 1.52 (m, 16H), 1.31 – 0.96 (m, 7H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 6H).
90		90	NMR2: 6.72 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.72 – 4.61 (m, 1H), 3.74 – 3.58 (m, 4H), 2.65 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 2H), 2.00 – 0.95 (m, 27H).
91		1	NMR2: 7.04 (s, 1H), 6.57 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.37 – 3.69 (m, 5H), 2.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95 – 1.77 (m, 7H), 1.75 – 1.62 (m, 5H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 5H), 1.35 – 0.97 (m, 6H).
92		1	NMR2: 6.97 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.94 – 3.80 (m, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 11H), 1.61 (s, 6H), 1.60 – 1.50 (m, 4H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 7H).
93		1	NMR2: 6.88 (s, 1H), 6.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.86 – 3.70 (m, 5H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 1.93 – 1.72 (m, 6H), 1.72 – 1.57 (m, 8H), 1.43 (dd, J = 6.9, 0.7 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 – 0.91 (m, 5H).

[Таблица 2-14]

EX	STR	Prop	Данные
94		1	NMR2: 7.25 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 4H), 2.19 – 2.15 (m, 3H), 2.05 – 2.00 (m, 6H), 1.92 – 1.75 (m, 10H), 1.68 – 1.60 (m, 4H).
95		1	NMR2: 6.76 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 6H), 1.88 – 1.57 (m, 14H).
96		1	NMR2: 7.29 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 2H), 2.21 – 2.15 (m, 3H), 2.03 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 1.89 – 1.74 (m, 6H), 1.71 (s, 6H).
97		1	NMR2: 6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.68 – 3.50 (m, 3H), 2.17 – 2.12 (m, 3H), 2.06 – 1.92 (m, 8H), 1.86 – 1.66 (m, 9H), 1.66 – 1.60 (m, 6H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
98		1	NMR2: 6.89 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 5H), 2.74 (s, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 5H), 1.71 – 1.54 (m, 7H), 1.53 – 1.27 (m, 12H), 0.96 (s, 3H).
99		1	NMR2: 6.71 (s, 1H), 6.60 – 6.54 (m, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 2.75 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 11H), 1.61 (s, 6H), 1.30 – 1.13 (m, 3H), 1.10 – 0.97 (m, 2H).
100		1	NMR2: 7.25 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.70 – 3.48 (m, 3H), 2.20 – 2.13 (m, 3H), 2.05 – 1.91 (m, 9H), 1.89 – 1.68 (m, 8H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

[Таблица 2-15]

EX	STR	Prop	Данные
101		53	NMR2: 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 2H), 3.06 – 2.93 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.22 – 2.08 (m, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 6H), 1.87 – 1.73 (m, 6H), 1.66 – 1.32 (m, 16H).
102		1	NMR2: 7.25 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 2.20 – 2.09 (m, 4H), 2.04 – 2.00 (m, 6H), 1.93 – 1.73 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 – 1.50 (m, 1H).
103		1	NMR2: 6.91 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 3H), 1.60 – 1.54 (m, 10H), 1.57 – 1.52 (m, 2H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.34 – 1.20 (m, 2H).
104		1	NMR2: 6.78 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.68 – 3.49 (m, 4H), 2.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.92 – 1.62 (m, 13H), 1.61 – 1.47 (m, 6H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H).
105		1	NMR2: 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 2.92 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 – 2.28 (m, 1H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.86 – 1.65 (m, 10H), 1.61 – 1.56 (m, 2H), 1.34 – 1.21 (m, 8H).
106		1	NMR2: 6.78 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 1H), 3.95 (ddd, J = 14.2, 6.9, 4.0 Hz, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 1H), 3.38 (ddd, J = 14.2, 9.0, 3.5 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.94 – 1.58 (m, 20H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 0.86 (td, J = 7.4, 2.8 Hz, 6H).
107		1	NMR2: 6.81 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.91 – 3.76 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 – 1.60 (m, 17H), 1.42 (dd, J = 6.9, 0.9 Hz, 6H), 1.30 – 1.13 (m, 6H), 1.11 – 0.98 (m, 2H).

[Таблица 2-16]

EX	STR	Prop	Данные
108		1	NMR2: 7.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 1H), 1.85 – 1.58 (m, 12H), 1.33 – 1.20 (m, 2H).
109		1	NMR2: 6.74 (s, 1H), 6.56 – 6.50 (m, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 1H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 2.81 – 2.57 (m, 2H), 2.06 – 2.02 (m, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 8H), 1.61 (s, 6H), 1.55 – 1.24 (m, 11H), 1.14 – 1.01 (m, 1H), 0.98 – 0.83 (m, 4H).
110		53	NMR2: 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.21 – 2.13 (m, 4H), 2.11 – 1.94 (m, 13H), 1.89 – 1.74 (m, 7H).
111		1	NMR1: 7.66 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 2.90 (tt, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.49 (m, 12H), 1.44 – 1.32 (m, 5H), 1.32 – 1.19 (m, 1H).
112		1	NMR2: 7.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.14 – 3.10 (m, 1H), 2.64 – 2.60 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 3H), 1.98 – 1.82 (m, 6H), 1.82 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.63 (m, 7H), 1.60 (s, 6H).
113		1	NMR2: 7.06 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.81 (ddd, J = 14.0, 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.67 – 3.50 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.91 (ddd, J = 13.7, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 1.85 – 1.61 (m, 8H), 1.61 – 1.54 (m, 6H), 1.33 – 1.20 (m, 2H),.

[Таблица 2-17]



EX	STR	Prop	Данные
114		1	NMR2: 6.76 (s, 1H), 6.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 3.49 (ddd, J = 14.0, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 13.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 6H), 1.60 – 1.51 (m, 6H), 1.41 (dd, J = 6.9, 0.9 Hz, 6H), 1.33 – 1.21 (m, 2H).
115		8	NMR1: 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 2.66 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 10H), 1.69 – 1.63 (m, 14H), 1.25 – 1.10 (m, 3H), 1.07 – 0.93 (m, 2H).
116		116	NMR1: 6.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 1H), 3.56 – 3.39 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 1.46 (s, 6H), 1.36 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.25 – 0.94 (m, 5H).
117		1	NMR2: 6.77 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.69 – 3.49 (m, 3H), 2.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.87 – 1.62 (m, 12H), 1.61 – 1.49 (m, 3H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.33 – 1.19 (m, 2H).
118		1	NMR2: 6.77 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.38 (ddd, J = 14.1, 9.0, 3.5 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 – 2.02 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 13.3, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 14H), 1.42 (dd, J = 6.9, 1.4 Hz, 6H), 1.31 – 1.13 (m, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 2H).
119		1	NMR2: 6.86 (s, 1H), 6.57 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 2.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 7H), 1.75 – 1.63 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.26 – 1.13 (m, 2H), 1.12 – 0.98 (m, 2H).

[Таблица 2-18]

EX	STR	Prop	Данные
120		1	NMR2: 6.77 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.91 – 3.73 (m, 2H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.61 (m, 10H), 1.57 – 1.52 (m, 5H), 1.42 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 6H), 1.31 – 1.13 (m, 3H), 1.13 – 0.98 (m, 8H).
121		1	NMR2: 6.72 (s, 1H), 6.63 – 6.58 (m, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.02 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 1.70 – 1.51 (m, 14H), 1.49 – 1.22 (m, 6H).
122		1	NMR2: 6.74 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 1H), 3.69 (dt, J = 13.9, 4.8 Hz, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 3H), 1.74 – 1.59 (m, 10H), 1.55 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.32 – 1.13 (m, 6H), 1.11 – 0.97 (m, 2H).
123		1	NMR2: 6.89 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 5.95 – 5.66 (m, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 13.7, 6.1 Hz, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 2.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 – 2.23 (m, 3H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.63 (m, 4H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 6.9, 3.0 Hz, 6H), 1.33 – 1.20 (m, 2H).
124		1	NMR2: 6.75 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.76 – 3.63 (m, 1H), 3.63 – 3.46 (m, 2H), 2.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.58 (m, 19H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 – 1.12 (m, 4H), 1.10 – 0.98 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
125		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 4H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 2.78 (dt, J = 21.3, 5.1 Hz, 4H), 2.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 5H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.31 – 1.13 (m, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 2H).

[Таблица 2-19]

EX	STR	Prop	Данные
126		1	NMR2: 6.89 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.58 – 6.53 (m, 1H), 5.94 – 5.68 (m, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 13.5, 6.1 Hz, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 5H), 1.43 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 6H), 1.31 – 1.12 (m, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 2H).
127		1	NMR2: 6.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.60 – 6.55 (m, 1H), 4.05 – 3.46 (m, 5H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.07 – 1.48 (m, 12H), 1.42 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 6H), 1.36 – 1.20 (m, 3H), 0.98 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 3H)
128		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 4H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 4H), 2.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00 – 1.62 (m, 8H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 – 1.13 (m, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
129		1	NMR2: 6.82 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 1H), 4.86 – 4.81 (m, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 1H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53 – 2.45 (m, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.82 – 1.49 (m, 12H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.33 – 1.20 (m, 2H).
130		1	NMR2: 6.75 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.65 – 3.46 (m, 3H), 2.71 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.54 (m, 13H), 1.54 – 1.35 (m, 5H), 1.34 – 1.21 (m, 4H), 0.96 – 0.81 (m, 8H)
131		1	NMR2: 6.66 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.82 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.78 – 3.56 (m, 6H), 2.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91 – 1.50 (m, 11H), 1.33 – 1.10 (m, 10H), 1.08 – 0.78 (m, 6H).
132		1	NMR2: 6.81 (s, 1H), 6.58 – 6.52 (m, 1H), 3.88 – 3.68 (m, 5H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.13 – 1.95 (m, 1H), 1.74 – 1.57 (m, 7H), 1.56 – 1.24 (m, 12H), 1.15 – 1.00 (m, 1H), 0.96 – 0.84 (m, 4H).

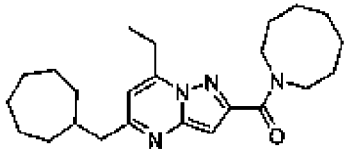
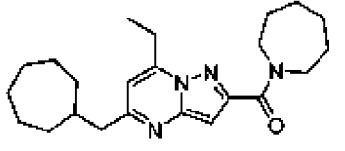
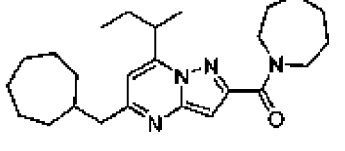
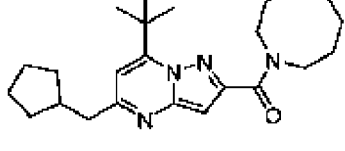
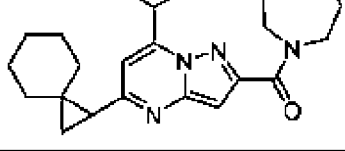
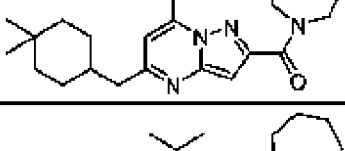
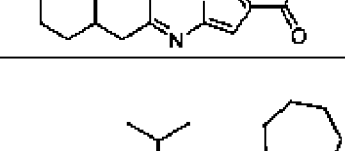
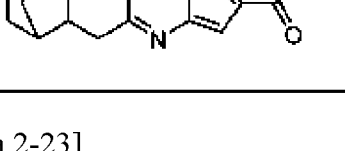
[Таблица 2-20]

EX	STR	Prop	Данные
133		1	NMR1: 7.15 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.62 (dt, J = 13.9, 6.0 Hz, 4H), 3.12 – 3.04 (m, 2H), 2.11 – 2.06 (m, 3H), 2.00 – 1.95 (m, 6H), 1.85 – 1.65 (m, 12H), 1.62 – 1.49 (m, 4H), 1.40 – 1.28 (m, 4H), 0.91 – 0.83 (m, 3H).
134		1	NMR1: 6.90 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.14 (m, 23H).
135		89	NMR1: 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 – 1.48 (m, 16H), 1.26 – 1.09 (m, 3H), 1.05 – 0.92 (m, 2H), 0.61 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
136		1	NMR1: 6.96 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.62 (dt, J = 14.9, 6.0 Hz, 4H), 3.08 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.92 (tt, J = 9.8, 7.5, 3.2 Hz, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.46 (m, 18H), 1.35 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
137		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 1H), 3.74 (dt, J = 10.4, 6.0 Hz, 4H), 2.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 – 2.51 (m, 2H), 2.34 – 2.12 (m, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 4H), 1.74 – 1.56 (m, 10H), 1.29 – 1.14 (m, 3H), 1.12 – 0.99 (m, 2H).
138		1	NMR2: 6.81 (s, 1H), 6.58 – 6.52 (m, 1H), 3.88 – 3.68 (m, 5H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 1.83 – 1.00 (m, 22H), 0.97 – 0.82 (m, 5H).
139		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.58 – 6.52 (m, 1H), 3.86 – 3.67 (m, 5H), 2.81 – 2.65 (m, 2H), 1.92 – 1.40 (m, 18H), 1.39 – 0.76 (m, 11H).

[Таблица 2-21]

EX	STR	Prop	Данные
140		1	NMR2: 6.81 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.88 – 3.64 (m, 5H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.74 – 1.67 (m, 11H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.32 – 1.11 (m, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 2H).
141		1	NMR2: 6.82 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.80 – 3.60 (m, 5H), 2.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 1H), 1.80 – 1.48 (m, 13H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 – 1.19 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
142		1	NMR2: 6.98 (s, 1H), 6.60 – 6.55 (m, 1H), 3.97 – 3.67 (m, 5H), 2.69 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 2H), 2.48 – 2.29 (m, 2H), 2.22 – 1.61 (m, 10H), 1.43 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 6H), 1.32 – 1.14 (m, 3H), 1.12 – 0.99 (m, 2H).
143		1	NMR2: 6.88 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.79 – 3.57 (m, 5H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 3H), 1.81 – 1.61 (m, 15H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.31 – 1.13 (m, 3H), 1.11 – 0.99 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
144		1	NMR2: 6.88 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.79 – 3.57 (m, 5H), 2.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 3H), 1.81 – 1.61 (m, 14H), 1.54 – 1.36 (m, 7H), 1.34 – 1.22 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
145		1	NMR2: 6.85 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 4H), 3.15 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 – 2.26 (m, 1H), 1.92 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.49 (m, 14H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.33 – 1.20 (m, 2H).
146		1	NMR2: 6.86 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 4H), 3.15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95 – 1.60 (m, 16H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30 – 1.13 (m, 3H), 1.11 – 0.98 (m, 2H).

[Таблица 2-22]

EX	STR	Prop	Данные
147		1	NMR2: 6.86 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 4H), 3.15 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.78 – 1.37 (m, 21H), 1.35 – 1.22 (m, 2H).
148		1	NMR2: 6.86 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.74 (td, J = 6.0, 1.2 Hz, 4H), 3.16 (qd, J = 7.4, 0.9 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.36 (m, 18H), 1.35 – 1.22 (m, 3H)
149		1	NMR2: 6.88 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 4H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 2.72 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.36 (m, 23H), 1.35 – 1.22 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
150		1	NMR2: 6.93 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 2.81 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 1.92 – 1.87 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 4H), 1.72 – 1.50 (m, 18H), 1.31 – 1.20 (m, 3H).
151		1	NMR2: 6.80 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 5H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 4H), 1.69 – 1.69 (m, 5H), 1.56 – 1.21 (m, 14H), 1.16 – 1.09 (m, 1H), 0.95 – 0.84 (m, 2H).
152		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 5H), 2.71 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.92 – 1.60 (m, 9H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.40 – 1.11 (m, 6H), 0.89 (s, 6H).
153		1	NMR2: 6.88 (s, 1H), 6.57 – 6.51 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 5H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.14 – 1.75 (m, 8H), 1.71 – 1.40 (m, 15H), 1.21 – 1.07 (m, 1H).
154		1	NMR2: 6.87 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 5H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.66 – 2.56 (m, 1H), 2.27 – 2.23 (m, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 5H), 1.55 – 1.40 (m, 10H), 1.23 – 1.09 (m, 4H).

[Таблица 2-23]

EX	STR	Prop	Данные
155		1	NMR2: 6.90 – 6.85 (m, 1H), 6.58 – 6.51 (m, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 5H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 1.92 – 1.59 (m, 13H), 1.55 – 1.11 (m, 18H).
156		1	NMR2: 6.91 – 6.86 (m, 1H), 6.57 – 6.51 (m, 1H), 3.87 – 3.71 (m, 5H), 2.87 – 2.65 (m, 2H), 2.33 – 1.55 (m, 13H), 1.46 – 1.24 (m, 10H), 1.17 – 1.02 (m, 1H).
157		1	NMR2: 6.90 – 6.84 (m, 1H), 6.61 – 6.56 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 5H), 2.91 – 2.82 (m, 1H), 2.66 – 2.33 (m, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.91 – 1.74 (m, 5H), 1.71 – 1.56 (m, 7H), 1.47 – 1.38 (m, 7H), 1.36 – 1.12 (m, 2H).
158		1	NMR2: 6.89 – 6.85 (m, 1H), 6.58 – 6.51 (m, 1H), 3.86 – 3.66 (m, 5H), 3.23 – 2.33 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 5H), 1.75 – 1.59 (m, 6H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.43 – 1.07 (m, 9H), 1.04 – 0.93 (m, 4H).
159		1	NMR2: 6.73 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 5H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.71 (m, 9H), 1.71 – 1.58 (m, 4H), 1.44 – 1.26 (m, 10H).
160		1	NMR2: 6.86 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 5H), 2.86 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 – 2.49 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.71 (m, 10H), 1.70 – 1.60 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
161		1	NMR2: 6.82 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 – 1.64 (m, 12H), 1.63 – 1.58 (m, 15H), 1.29 – 1.18 (m, 3H), 1.11 – 0.97 (m, 2H).
162		1	NMR2: 7.07 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 3.35 – 3.22 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 4H), 1.79 – 1.64 (m, 8H), 1.60 (s, 6H).

Тестовые примеры

[0206]

Тестовый пример 1: Измерение внутриклеточной концентрации кальция

Клетки линии НЕК293, полученные из почки эмбриона человека, выращивали в среде MEM, дополненной 10% эмбриональной бычьей сыворотки (10% FBS) (Invitrogen), корректировали до  $4 \times 10^5$  клеток/мл с использованием среды MEM, дополненной 1% FBS,

а затем высевали в количестве 25 мкл/лунку в покрытые поли-D-лизином черные 384-луночные планшеты (с прозрачным дном) (Greiner). Высеянные клетки выращивали в инкубаторе в атмосфере диоксида углерода в течение 2 суток. Клетки обрабатывали 20 мкл реагента Fluo-8 No Wash Calcium Assay Kit (AAT Bioquest), скорректированного средой Хенкса/10 мМ буфером HEPES с добавлением 0,1% бычьего сывороточного альбумина (0,1% BSA-HHBS), и 5 мкл раствора тестируемого соединения, скорректированного 0,1% BSA-HHBS. Затем, клетки выращивали в инкубаторе в атмосфере диоксида углерода в течение 30 минут. В 384-луночные планшеты из полипропилена (Greiner) добавляли SLIGKV-NH<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich), разбавленного буферным раствором 0,1% BSA-HHBS с получением планшетов с агонистом. Планшеты с клетками обрабатывали тестируемыми соединениями, и устанавливали планшеты с агонистом в FDSS/ $\mu$ CELL (Hamamatsu Photonics K.K.). Из планшетов с агонистом в планшет с клетками добавляли 10 мкл раствора SLIGKV-NH<sub>2</sub> (конечная концентрация: 10 мкМ) с использованием встроенной системы автоматического пипетирования. Для измерения изменений внутриклеточного кальция, сразу после добавления раствора SLIGKV-NH<sub>2</sub> при 37°C в течение 180 секунд детектировали изменения флуоресценции CCD-камерой в FDSS/ $\mu$ CELL.

Значения IC<sub>50</sub> (нМ) представлены в Таблицах 3-1 и 3-2.

[0207]

[Таблица 3-1]

Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	173	23	30	45	632	67	174
2	31	24	9	46	99	68	15
3	23	25	49	47	146	69	286
4	109	26	80	48	105	70	51
5	130	27	138	49	119	71	115
6	149	28	60	50	43	72	41
7	113	29	467	51	209	73	33
8	95	30	102	52	107	74	386
9	74	31	81	53	404	75	89
10	178	32	118	54	355	76	121
11	252	33	51	55	569	77	273
12	76	34	265	56	283	78	247
13	69	35	130	57	308	79	145
14	186	36	369	58	464	80	250
15	150	37	88	59	357	81	246
16	259	38	102	60	234	82	76
17	232	39	64	61	96	84	274
18	36	40	184	62	52	85	310
19	131	41	246	63	12	86	338
20	24	42	40	64	17	89	243
21	298	43	185	65	107	91	522
22	137	44	208	66	241	93	236

[Таблица 3-2]



Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пример	IC <sub>50</sub> (нМ)
94	141	112	113	130	297	148	144
95	742	113	263	131	225	149	208
96	10	114	234	132	197	150	180
97	20	115	236	133	360	151	149
98	270	116	233	134	382	152	132
99	336	117	169	135	386	153	282
100	23	118	253	136	452	154	47
101	70	119	185	137	482	155	218
102	37	120	298	138	72	156	103
103	63	121	245	139	95	157	319
104	46	122	178	140	266	158	117
105	83	123	135	141	304	159	394
106	96	124	144	142	171	160	147
107	67	125	256	143	91	161	296
108	78	126	207	144	257	162	304
109	85	127	229	145	252		
110	228	128	151	146	136		
111	250	129	208	147	163		

[0208]

Тестовый пример 2: Поведенческий тест на почесывание с введением пептида-агониста PAR2

Магниты для оценки поведения с почесыванием (Neuroscience, Inc.) имплантировали в обе задние лапы самки мыши линии ICR в возрасте 6-7-недель с ингаляционной анестезией 3,5% изофлураном. Спустя одну неделю, мышам давали освоиться в течение ночи в цилиндрической клетке с измерительным устройством для оценки поведения с почесыванием (Microact: Neuroscience Co., Ltd.).

Под ингаляционной анестезией изофлураном верхнюю часть спины площадью приблизительно 2×3 см брили бритвой, и наносили микропипеткой 40 мкл 6% раствора тестируемого соединения. Затем животных выдерживали в предназначенной для них клетке в течение 1 часа. Используемыми растворителями являлись смесь ацетона и метанола 1:1 («ацетон/метанол» в представленной ниже Таблице 4), 100% этанол и 70% этанол. Затем, с ингаляционной анестезией изофлураном, с использованием присоединенной к шприцу Гамильтона иглы интрадермально вводили 10 мкл 25 мг/мл раствора пептида-агониста PAR2 (SLIGRL-NH<sub>2</sub>) в дистиллированной воде. Животных возвращали в клетку, и оценивали устройством частоту почесываний в течение 30 минут в диапазоне от 10 до 40 минут после введения.

Ингибирующий эффект тестируемых соединений на поведение с почесыванием рассчитывали в процентах для числа почесываний в группе с введением растворителя и в группе с обработкой пептидом агонистом PAR2, что представлено в процентах в Таблице 4.

[0209]

[Таблица 4]

Пример	Растворитель	Степень ингибирования поведения с почесыванием
1	100% этанол	35%
2	100% этанол	46%
3	70% этанол	33%
5	100% этанол	36%
7	100% этанол	32%
8	100% этанол	30%
10	100% этанол	41%
12	100% этанол	51%
13	100% этанол	37%
15	100% этанол	44%
16	100% этанол	47%
18	100% этанол	39%
19	100% этанол	42%
32	100% этанол	41%
37	100% этанол	30%
53	ацетон/метанол	44%
54	ацетон/метанол	25%
55	ацетон/метанол	47%
59	ацетон/метанол	28%
65	100% этанол	27%
70	100% этанол	33%
71	100% этанол	27%
94	ацетон/метанол	44%
105	100% этанол	27%
110	ацетон/метанол	25%
117	100% этанол	34%

[0210]

Тестовый пример 3: Поведенческий тест на почесывание с использованием модели атопического дерматита

Магниты для оценки поведения с почесыванием имплантировали в обе задние лапы самки мыши линии NC/Nga в возрасте 7-недель с анестезией. Спустя одну неделю, под ингаляционной анестезией изофлураном верхнюю часть спины площадью приблизительно 2×3 см брили бритвой и удаляли шерсть с использованием депилирующего крема. Затем,

на участок с удаленной шерстью под анестезией наносили 100 мкл 4% SDS. Спустя 2 часа, наносили подходящее количество (приблизительно 100 мкг) мази с клещевым антигеном (Biota AD: Biota Co., Ltd.). Данную сенсibilизацию SDS и нанесение мази с клещевым антигеном проводили всего 6 раз в течение 14 суток.

Перед последней сенсibilизацией, кожные симптомы животных оценивали в баллах по критериям покраснения (7-балльная шкала) и отека (7-балльная шкала) с использованием критериев балльной оценки, представленных ниже. Животные с общим количеством баллов, равных 2 или более (балльная оценка дерматита), выбирали в качестве кандидатов для тестирования. Значения чрескожной потери воды (TEWL) для этих животных измеряли с использованием Tewameter TM300 (Courage+Khazaka). Затем, животных разделяли на группы, используя в качестве показателей балльную оценку дерматита и значение TEWL, и проводили заключительную сенсibilизацию. После деления на группы, давали освоиться в течение ночи в цилиндрической клетке с измерительным устройством для оценки поведения с почесыванием (Microact: Neuroscience Co., Ltd.). На следующее утро, под анестезией наносили 60 мкл каждого раствора тестируемого соединения (1%, 3% или 6%) в растворителе, и оценивали устройством число почесываний в течение 7 часов после нанесения. Используемыми растворителями являлись смесь ацетона и метанола 1:1 («ацетон/метанол» в представленной ниже Таблице 5), 100% этанол и 70% этанол.

Число почесываний у несенсibilизированных животных, которым наносили растворитель, принимали за ингибирование на 100%, а число почесываний у сенсibilизированных животных, которым наносили растворитель, принимали за ингибирование на 0%; затем эффекты ингибирования почесывания соединениями Примеров представляли в процентах в Таблице 5.

	Балльная оценка покраснения	Балльная оценка отека
0	Нет покраснения	Нет отека
0,5	Покраснение менее 1 балла	Область отека менее 15%
1	Легкое покраснение	Область отека не менее 15%, но менее 30%
1,5	Покраснение от 1 балла до 2 баллов	Область отека не менее 30%, но менее 45%
2	Очевидное покраснение	Область отека не менее 45%, но менее 60%
2,5	Покраснение от 2 баллов до 3 баллов	Область отека не менее 60%, но менее 75%
3	Значительное покраснение	Область отека не менее 75%

[0211]

[Таблица 5]

Пример	Оцениваемая концентрация	Растворитель	Степень ингибирования поведения с почесыванием
1	6%	100% этанол	76%
3	6%	70% этанол	71%
4	6%	70% этанол	56%
6	6%	100% этанол	60%
7	6%	100% этанол	70%
8	6%	100% этанол	50%
10	1%	100% этанол	48%
11	6%	100% этанол	80%
12	6%	100% этанол	102%
14	6%	100% этанол	95%
15	3%	100% этанол	52%
17	6%	100% этанол	60%
19	1%	100% этанол	70%
55	6%	ацетон/метанол	54%

[0212]

Тестовый пример 4: Тест на суммарное раздражение кожи кролика

Самкам кролика линии NZW в возрасте 18-20 недель с побритой бритвой спиной, надевали ошейник-воротник (Natsume Seisakusho Co., Ltd.). На спину кроликов помещали рамку размером 2,5 см × 2,5 см, и наносили 2 или 3 кроликам в указанное место 50 мкл 3% раствора каждого соединения в 70% этаноле. На следующие сутки (приблизительно спустя 24 часа) соединение, нанесенное в предыдущие сутки, вытирали смоченным теплой водой ватным тампоном, и, спустя приблизительно 30 минут, оценивали эритему (5-балльная шкала) и отек (5-балльная шкала) в соответствии с критериями балльной оценки, представленными ниже.

После проведения балльной оценки, соединение снова наносили. Этот процесс осуществляли в течение 7 суток, и оценивали раздражение как среднее значение общей балльной оценки покраснения и отека на сутки оценки (сутки 7) и максимальные балльные значения (общие) в процессе проведения теста.

Критерии балльной оценки являются следующими.

	Балльная оценка покраснения	Балльная оценка отека
0	Нет покраснения	Нет отека
1	Очень легкое покраснение (едва различимое)	Очень легкий отек (едва различимый)

2	Явное покраснение	Легкий отек (определяется по очевидному повышению краев области отека)
3	Покраснение от умеренного до сильного	Умеренный отек (повышение приблизительно на 1 мм)
4	Сильное покраснение (цвет красного мяса) с формированием корки, которая препятствует классификации покраснения	Сильный отек (повышение более чем на 1 мм, выходящий за границы очага воздействия)

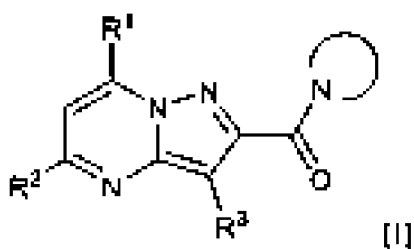
[0213]

[Таблица 6]

Пример	Раздражение (баллов)	
	Сутки 7	Максимум
3	1,5	1,5
7	0,3	1,3
12	0,0	0,0
14	2,0	2,0
15	0,0	0,7
17	0,7	1,3

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой [I]:

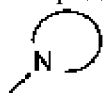


где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $C_{1-6}$  галогеналкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкокси,  $C_{1-6}$  алкилтио, или моно- или ди-  $C_{1-6}$  алкиламино;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный галогеном или  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{4-10}$  бициклоалкил, необязательно замещенный галогеном или  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{5-13}$  спироалкил,  $C_{6-12}$  трициклоалкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил- $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный галогеном,  $C_{1-6}$  алкилом или  $C_{1-6}$  галогеналкилом,  $C_{3-8}$  циклоалкокси- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{4-10}$  бициклоалкил- $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный галогеном или  $C_{1-6}$  алкилом,  $C_{6-12}$  трициклоалкил- $C_{1-6}$  алкил,  $C_{6-12}$  трициклоалкиламино или пиперидинил;

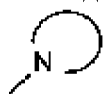
$R^3$  представляет собой водород, галоген или  $C_{1-6}$  алкил;



представляет собой 5-9-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо или его оксо-форму, содержащие в качестве атома в составе кольца один атом азота, которое может содержать галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкил, гидроксид или метилиден в качестве заместителя, где гетероциклическое кольцо может дополнительно содержать в качестве атома в составе кольца один атом азота, один атом кислорода и/или один атом серы;

или его соль.

2. Соединение по п. 1, где в общей формуле [I]



представляет собой пиперидинил, азепанил, азоканил, азонанил, азепинил, 2,3,4,7-тетрагидроазепинил, 2,3,6,7-тетрагидроазепинил, диазепанил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксазепанил или его оксо-форму, где гетероциклическое кольцо может содержать галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси или гидроксид в качестве заместителя,

или его соль.

3. Соединение по п. 1, где в общей формуле [I],

$R^1$  представляет собой этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, *трет*-бутил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-1-бутил, 1-пентил, 3-пентил, 1-гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-метилциклогексил, трифторметил, 1,1-дифторэтил, пропокси,

циклогексилокси, этилтио, метилпропиламино или дипропиламино;

$R^2$  представляет собой циклопентил, циклогексил, 1-метилциклогексил, 4-бутилциклогексил, 4,4-дифторциклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанилметил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, декагидронафтил, адамантил (трицикло[3.3.1.1]деканил), спиро[2,5]октанил, спиро[3,3]гептанилметил, 1-циклогексилциклопропил, 1-метилциклогексилметил, 2-метилциклогексилметил, 3-метилциклогексилметил, 4-метилциклогексилметил, 3,5-диметилциклогексилметил, 4-этилциклогексилметил, 4-бутилциклогексилметил, 4-фторциклогексилметил, 4-метоксициклогексилметил, 4-трифторметилциклогексилметил, 4,4-дифторциклогексилметил, 4,4-диметилциклогексилметил, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогексилпропил, циклогексилбутил, циклогептилметил, 1-циклогексилэтил, адамантилметил, 4-метилциклогексилметил, циклопентилоксиметил, циклогексилоксиметил, циклогептилоксиметил, адамантиламино или пиперидинил;

$R^3$  представляет собой водород;



представляет собой азепанил, азоканил, азонанил, 2,3,4,7-тетрагидроазепанил, 2,3,6,7-тетрагидроазепанил, 1,4-дiazепанил, оксазепанил, 2,2-диметилазепанил, 3-гидроксиазепанил, 4-гидроксиазепанил, 4-метилазепанил, 4,4-дифторазепанил, 4-метилпиперидинил, 2,2-диметилпиперидинил, 2,2-диметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2-диметил-3-метиленпиперидинил, 2,2-диметил-4-гидроксипиперидинил, 2,2-диметил-3-метоксипиперидинил, 2,2-диметил-4-метоксипиперидинил, 2,2,4,4-тетраметилпиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-4-метоксипиперидинил, 2,2-диметил-4-метоксиэтилпиперидинил, 2,2-диметил-3-метиленпиперидинил, 2,2-диметилпиперазинил, 2,2-диметил-4-гидроксипиперазинил, 2,2-диметилморфолинил, 2,2-диметил-3-оксопиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-оксопиперидинил, 2,2-диметил-4-тиоморфолинил, 3,3-диметил-4-тиоморфолинил или оксазепанил;

или его соль.

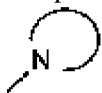
4. Соединение по п. 1, где в общей формуле [I]

$R^1$  представляет собой этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 3-пентил, циклогексил или трифторметил;

$R^2$  представляет собой циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогексилоксиметил, 1-циклогексилэтил, 4-метилциклогексилметил, 4-этилциклогексилметил, 4-трифторметилциклогексилметил, 4,4-диметилциклогексилметил, бицикло[2.2.1]гептанилметил, спиро[3.3]гептанилметил или

адамантиламино;

$R^3$  представляет собой водород;

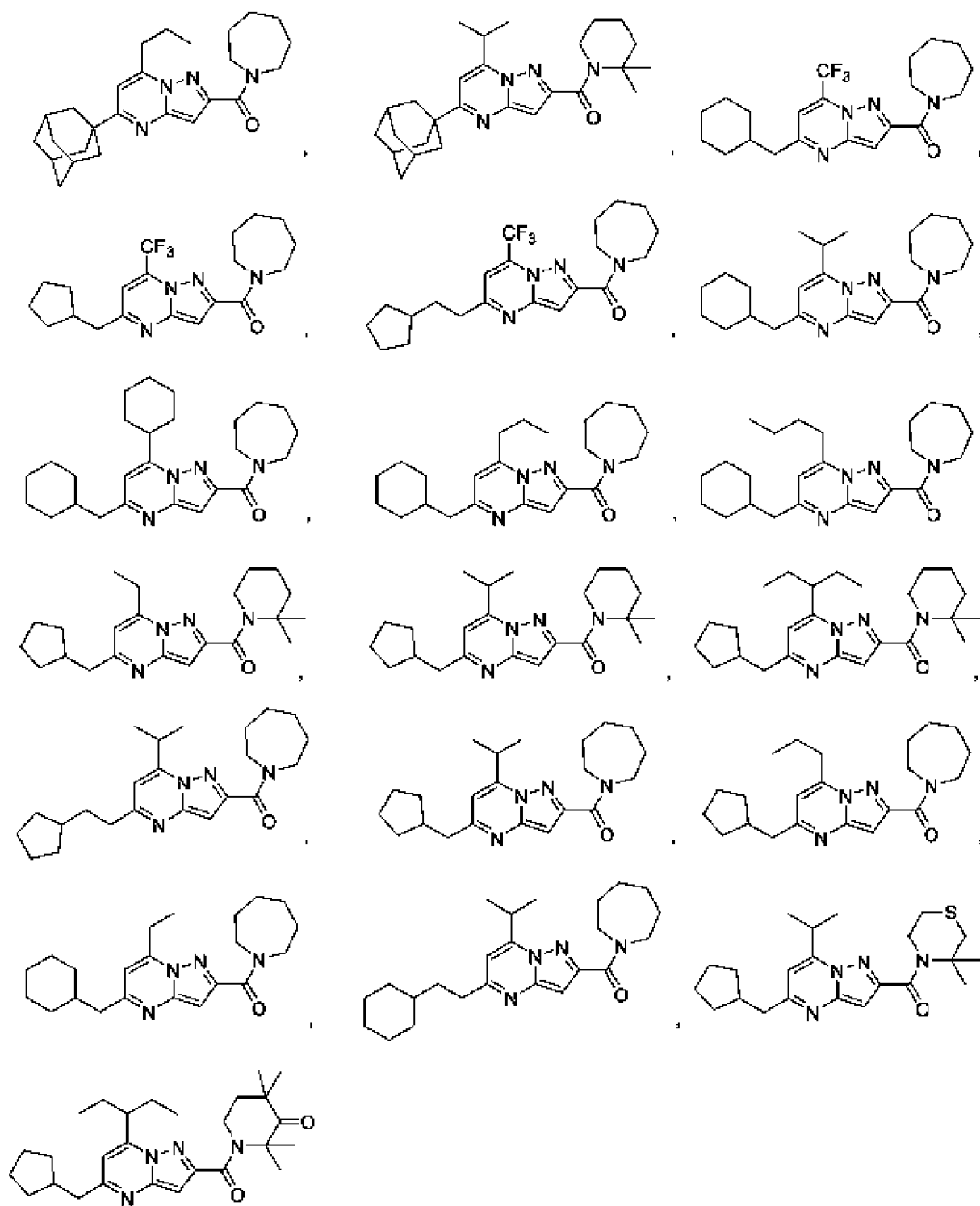


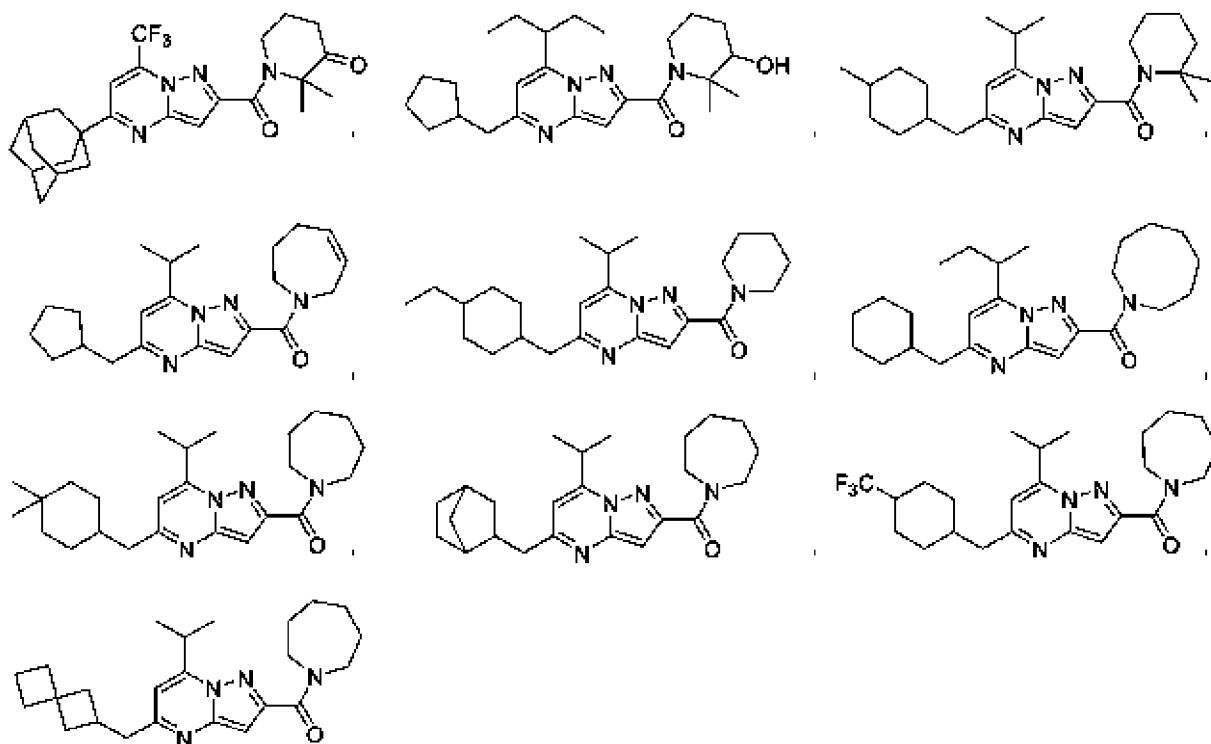
представляет собой пиперидинил, азепанил, азоканил, 2,3,4,7-тетрагидроазепинил, 2,2-диметилпиперидинил, 2,2-диметил-3-гидроксипиперидинил, 2,2-диметил-3-оксопиперидинил, 2,2,4,4-тетраметил-3-оксопиперидинил или 3,3-диметил-4-тиоморфолинил;

или его соль.

5. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:







или его соль.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-5 или его соль в качестве действующего ингредиента и фармацевтический приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

7. Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство для симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2, содержащее соединение по любому из пп. 1-5 или его соль.

8. Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство по п. 7, где симптом, вызванный активацией PAR2, представляет собой кожный зуд.

9. Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство по п. 8, где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутоенсибилизирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

10. Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство по п. 7, где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

11. Терапевтическое, профилактическое и/или диагностическое средство по п. 10, где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

12. Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция для симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2, содержащая

соединение по любому из пп. 1-5 или его соль в качестве действующего ингредиента.

13. Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция по п. 12, где симптом, вызванный активацией PAR2, представляет собой кожный зуд.

14. Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция по п. 13, где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутоенсибилизирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

15. Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция по п. 12, где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

16. Терапевтическая, профилактическая и/или диагностическая фармацевтическая композиция по п. 15, где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

17. Способ лечения, профилактики и/или диагностики симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2, который включает введение нуждающемуся в этом человеку эффективного количества соединения или его соли по любому из пп. 1-5.

18. Способ по п. 17, где симптом, вызванный активацией PAR2, представляет собой кожный зуд.

19. Способ по п. 18, где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутоенсибилизирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

20. Способ по п. 17, где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

21. Способ по п. 20, где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

22. Соединение или его соль по любому из пп. 1-5 для применения при лечении, профилактике и/или диагностике симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2.

23. Соединение или его соль по п. 22, где симптом, вызванный активацией PAR2,

представляет собой кожный зуд.

24. Соединение или его соль по п. 23, где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутосенсibiliзирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

25. Соединение или его соль по п. 22, где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

26. Соединение или его соль по п. 25, где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

27. Применение соединения или его соли по любому из пп. 1-5 для получения лекарственного средства для лечения, профилактики и/или диагностики симптома и/или заболевания, вызванного активацией PAR2.

28. Применение по п. 27, где симптом, вызванный активацией PAR2, представляет собой кожный зуд.

29. Применение по п. 28, где кожный зуд представляет собой кожный зуд, вызванный атопическим дерматитом, крапивницей, экземой, дефицитом секреции сальных желез, экземой с дефицитом секреции сальных желез, старческим зудом, ксеродермией, сенильным ксерозом, пруриго, себорейным дерматитом, псориазом, контактным дерматитом, гусеничным дерматитом, укусом насекомого, фоточувствительностью, гиперчувствительностью к фруктам, нейродермитом, аутосенсibiliзирующим дерматитом, зудом при почечном диализе и/или зудом, ассоциированным с хронической болезнью печени.

30. Применение по п. 27, где заболевание, вызванное активацией PAR2, представляет собой кожное заболевание.

31. Применение по п. 30, где кожное заболевание выбрано из атопического дерматита, псориаза, экземы, склеродермии и дерматита.

32. Трансдермальная лекарственная форма для местного применения, содержащая соединение по любому из пп. 1-5 или его соль в качестве действующего ингредиента и фармацевтический приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

33. Трансдермальная лекарственная форма для местного применения по п. 32, которая находится в форме, выбранной из мази, крема, лосьона и пены.

По доверенности