

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090131 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.14(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. C07D 223/16 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗАЗЕПИНА

(31) РСТ/JP2017/024211

(32) 2017.06.30

(33) JP

(86) РСТ/JP2018/024786

(87) WO 2019/004421 2019.01.03

(71) Заявитель:

ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

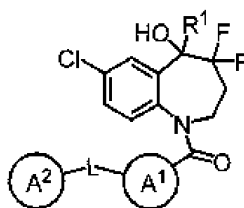
(72) Изобретатель:

Кан Кеизо, Такува Масатоси, Танака
Хиротака, Фудзивара Хидето, Ямабе
Хокуто, Мацуда Сатоси, Охдати
Казухиро, Ханари Таики, Мендзо
Ясухиро, Урусима Тацую, Фудзита
Сигеказу (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новым бензазепиновым соединениям формулы (1) или их солям, обладающим антагонистическим действием в отношении рецепторов вазопрессина V_{1a} и V₂, и к их применениям в медицине. В формуле R¹ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆-алкил и т.д.; L представляет собой -C(=O)-NH- и т.д.; кольцо A¹ представляет собой углеводородное кольцо и т.д.; кольцо A² представляет собой углеводородное кольцо и т.д. и каждое из колец A¹ и A² может содержать по меньшей мере один заместитель.



(1)

A1

202090131

202090131

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–560216ЕА/019

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗАЗЕПИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001]

Настоящее изобретение относится к производным бензодиазепина и их солям. Настоящее изобретение также относится к лекарственным средствам, содержащим производное бензодиазепина и его соль в качестве активного ингредиента, применимым для диагностики, профилактики и/или лечения заболеваний, ассоциированных с рецепторами вазопрессина.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002]

Вазопрессин представляет собой антидиуретический гормон, и известно, что он функционирует таким образом, что повышает артериальное давление. Рецептор вазопрессина V_{1a} и рецептор вазопрессина V_2 известны в качестве подгруппы рецепторов вазопрессина, каждый из которых ассоциирован с вазоконстрикцией и реабсорбцией воды в собирательном протоке.

[0003]

Толваптан имеет бензогетероциклическую структуру и используется для лечения различных заболеваний, особенно в качестве антагониста рецептора вазопрессина V_2 . Известно, что он первично метаболизируется печеночным метаболизирующим ферментом СУРЗА4 (NPL 1–3). Известно, что различные соединения обладают бензогетероциклической структурой (PTL 1–9), но среди бензогетероциклов не известны соединения, содержащие дифтор– и гидроксигруппу в положениях 4 и 5 бензазепинового кольца, соответственно, которые обладают антагонистическим действием в отношении вазопрессина в качестве антагонистов и рецептора вазопрессина V_{1a} , и рецептора вазопрессина V_2 .

Перечень цитированной литературы

Патентная литература

[0004]

[PTL 1] WO 2011/052519

[PTL 2] JP 10–120592 A

[PTL 3] JP 9–221476 A

[PTL 4] WO 1994/04525

[PTL 5] WO 1994/01113

[PTL 6] JP 4–321669 A

[PTL 7] WO 1991/05549

[PTL 8] WO 1995/34540

[PTL 9] WO 1994/08582

Непатентная литература

[0005]

[NPL 1] Shoaf S.E. et al. Br J Clin Pharmacol. 2011, 73:579–87

[NPL 2] Sorbera L.A. et al. Drugs of the Future. 2002, 27(4):350–357

[NPL 3] Furukawa M. et al. Arch. Pharm. Res. 2014 37:1578–87

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача

[0006]

Цель настоящего изобретения заключается в предоставлении новых бензазепиновых соединений или их солей, обладающих антагонистическим действием в отношении рецепторов вазопрессина V_{1a} и V_2 и благоприятной метаболической устойчивостью и способностью к всасыванию, и в применениях указанных соединений в медицине.

Решение задачи

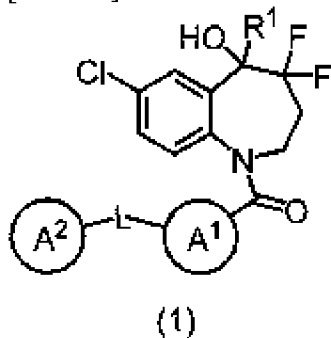
[0007]

После широкомасштабных исследований, авторы настоящего изобретения пришли к разработке новых бензазепиновых соединений и их солей, обладающих антагонистическим действием в отношении вазопрессина и благоприятной метаболической устойчивостью и способностью к всасыванию. Настоящее изобретение было реализовано на основе указанных открытий.

[0008]

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к бензазепиновому соединению формулы (1):

[Хим. 1]



где R^1 представляет собой, OH, COOH, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил-O-CO- или необязательно замещенный C_{2-6} алкенил;

L представляет собой прямую связь или $-C(=O)-NH-$;

Кольцо A^1 представляет собой углеводородное кольцо или гетероцикл;

Кольцо A^2 представляет собой углеводородное кольцо или гетероцикл; и

каждое из Колец A^1 и A^2 может содержать по меньшей мере один заместитель, или его соли (называемому здесь и далее в настоящем документе «соединением согласно настоящему изобретению»).

Полезные эффекты настоящего изобретения

[0009]

Соединение согласно настоящему изобретению с антагонистическим действием в отношении вазопрессина в качестве антагонистов и рецептора вазопрессина V_{1a} , и рецептора вазопрессина V_2 , может быть применимо для лечения, профилактики и/или диагностики различных заболеваний, ассоциированных с рецепторами вазопрессина. Соединение согласно настоящему изобретению также может обладать благоприятной метаболической устойчивостью с возможностью увеличения продолжительности фармакологических эффектов и обладать благоприятной способностью к всасыванию.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0010]

Примеры терминов «галоид» и «галоген» в контексте настоящего документа включают в себя фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительным примером является фтор или хлор.

[0011]

Примеры термина « C_{1-6} алкил» в контексте настоящего документа включают в себя неразветвленные или разветвленные алкильные группы, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, и, более определенно, включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил и 3-метилпентил.

[0012]

Примеры термина « C_{2-6} алкенил» в контексте настоящего документа включают в себя неразветвленные или разветвленные алкенильные группы, содержащие от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 3 двойных связей, и, более определенно, включают в себя винил (этилен), 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

[0013]

Термин «галоген- C_{1-6} алкил» в контексте настоящего документа представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одинаковыми или разными 1-7, предпочтительно 1-3, галогенами, и включает в себя, например, монофторметил, дифторметил, трифторметил, 2-хлорэтил, 2-бромэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2,2,2-трифтор-1-метилэтил, пентафторэтил, 2-трифторметилпропил и 4-фторбутил.

[0014]

Примеры термина « C_{3-6} циклоалкил» в контексте настоящего документа включают в себя насыщенные циклические алкильные группы, содержащие от 3 до 6 кольцевых атомов углерода, и, более определенно, включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0015]

Примеры термина «углеводородное кольцо» в контексте настоящего документа включают в себя насыщенные и ненасыщенные 3-15-членные моноциклические,

бициклические или трициклические углеводородные кольца. Термин «ненасыщенное кольцо» относится к ароматическому кольцу или насыщенному кольцу, содержащему частично ненасыщенную связь. Примеры «углеводородного кольца» включают в себя:

(а) насыщенные или ненасыщенные 3–8–членные, предпочтительно 5– или 6–членные, моноциклические углеводородные кольца; более определенно, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен, циклооктен и бензол; и

(b) насыщенные или ненасыщенные 7–15–членные бициклические или трициклические углеводородные кольца, предпочтительно насыщенные или ненасыщенные 7–12–членные бициклические углеводородные кольца; более определенно, инден, дигидроинден, нафталин, дигидронафталин, тетрагидронафталин, антрацен и фенантрен.

[0016]

Примеры термина «гетероцикл» в контексте настоящего документа включают в себя насыщенные или ненасыщенные моноциклические или полициклические гетероциклы, содержащие по меньшей мере, например, от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и включают в себя, например, насыщенные или ненасыщенные 3–15–членные моноциклические, бициклические или трициклические гетероциклы. Любое кольцо в бициклическом или трициклическом гетероцикле может содержать гетероатом, или все кольца содержат гетероатом. Термин «ненасыщенное кольцо» относится к ароматическому кольцу или насыщенному кольцу, содержащему частично ненасыщенную связь. Предпочтительным гетероциклом являются насыщенные или ненасыщенные 5–10–членные гетеромоноциклы или гетеробициклы, содержащие по меньшей мере один кольцевой атом азота. Кольцевой атом в гетероцикле может быть замещен оксо с образованием оксида. Термин «гетероцикл» включает в себя, например:

(а) насыщенные или ненасыщенные 3–8–членные, предпочтительно 3–6–членные, более предпочтительно 5– или 6–членные, гетеромоноциклы, содержащие по меньшей мере один, например, от 1 до 4, предпочтительно 1 или 2, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов; более определенно, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, тетрагидропиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, триазол, тетразол, дигидротриазин, азетидин, пирролидин, имидазолидин, пиперидин, пиразолидин, пиперазин, азебан и 1,4–дiazебан;

(b) насыщенные или ненасыщенные 7–15–членные бициклические или трициклические гетероциклы, содержащие по меньшей мере один, например, от 1 до 5, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно насыщенные или ненасыщенные 7–12–членные бициклические или трициклические гетероциклы, содержащие от 1 до 3 атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов; более определенно, индол, индолин (дигидроиндол), изоиндол, изоиндолин (дигидроизоиндол), бензимидазол, дигидробензимидазол, индазол, индазолин (дигидроиндазол), хинолин,

дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, бензотриазол, тетразолопиридин, тетразолопиридазин, дигидротриазолопиридазин, имидазопиридин, нафтиридин, тетрагидронафтиридин, гексагидронафтиридин, циннолин, хиноксалин, дигидрохиноксалин, тетрагидрохиноксалин, хиназолин, дигидрохиназолин, тетрагидрохиназолин, пиразолопиридин, тетрагидропиридоиндол, бензазепин, тетрагидробензазепин, карбазол, фенантридин и дигидрофенантридин;

(с) насыщенные или ненасыщенные 3–8–членные, предпочтительно 5– или 6–членные, гетеромоноциклы, содержащие 1 или 2 атома кислорода в качестве кольцевых гетероатомов; более определено, фуран, тетрагидропиран, тетрагидрофуран и диоксан;

(d) насыщенные или ненасыщенные 7–12–членные гетеробициклы, содержащие по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов; более определено, бензофуран, дигидробензофуран, хроман, бензодиоксол и бензодиоксан;

(е) насыщенные или ненасыщенные 3–8–членные, предпочтительно 5– или 6–членные, гетеромоноциклы, содержащие 1 или 2 атома серы в качестве кольцевых гетероатомов; более определено, тиюфен, тетрагидротиюфен, тиопиран и тетрагидротииопиран;

(f) насыщенные или ненасыщенные 7–12–членные гетеробициклы, содержащие по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов серы в качестве кольцевых атомов; более определено, бензотиюфен;

(g) насыщенные или ненасыщенные 3–8–членные, предпочтительно 5– или 6–членные, гетеромоноциклы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов; более определено, оксазол, изоксазол, оксадиазол и морфолин;

(h) насыщенные или ненасыщенные 7–12–членные гетеробициклы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов; более определено, бензоксазол, дигидробензоксазол, бензоксадиазол, бензоизоксазол, бензоксазин, дигидробензооксазин, фуropyридин, фуropyррол, бензоксазепин и тетрагидробензоксазепин;

(i) насыщенные или ненасыщенные 3–8–членные, предпочтительно 5– или 6–членные, гетеромоноциклы, содержащие 1 или 2 атома серы и по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов; более определено, тиазол, тиазолин (дигидротиазол), тиадиазол, изотиазол и тиазолидин;

(j) насыщенные или ненасыщенные 7–12–членные гетеробициклы, содержащие 1 или 2 атома серы и по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов; более определено, бензотиазол, дигидробензотиазол, бензотиадиазол, тиенопиридин, имидазотиазол, дигидроимидазотиазол, тиенопиразин, бензотиазин, дигидробензотиазин, бензотиазепин и тетрагидробензотиазепин; и

(k) насыщенные или ненасыщенные 7–12–членные гетеробициклы, содержащие 1 или 2 атома кислорода и по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов серы в качестве кольцевых гетероатомов; более определенно, бензоксатиин.

[0017]

Каждая группа, определенная в контексте настоящего документа, может составлять часть другой группы и может необязательно связываться с другой группой посредством линкера, такого как $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$ и $-\text{SO}_2-\text{NH}-$. Например, группа, в которой C_{1-6} алкил связан с другой группой посредством $-\text{O}-$ представлен как C_{1-6} алкил- $\text{O}-$. C_{1-6} алкильная группа в группе C_{1-6} алкил- $\text{O}-$ имеет то же определение, что и C_{1-6} алкил.

[0018]

Согласно некоторым вариантам осуществления, R^1 предпочтительно представляет собой дейтерий; OH ; COOH ; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного амина, необязательно замещенного C_{1-6} алкил- $\text{O}-$, необязательно замещенного C_{1-6} алкил- $\text{SO}_2-\text{O}-$, необязательно замещенного силил- $\text{O}-$, OH , необязательно замещенного C_{1-6} алкил- $\text{COO}-$, тетрагидропиранил- $\text{O}-$ и гетероцикла; необязательно замещенный C_{1-6} алкил- $\text{O}-\text{CO}-$; или необязательно замещенный C_{2-6} алкенил,

причем необязательно замещенный амин представляет собой, например, амин, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного OH , необязательно замещенного C_{1-6} алкил- SO_2- , необязательно замещенного C_{1-6} алкил- $\text{O}-\text{CO}-$ и бензил- $\text{O}-\text{CO}-$,

причем необязательно замещенный C_{1-6} алкил в необязательно замещенном C_{1-6} алкил- $\text{O}-$, необязательно замещенном C_{1-6} алкил- SO_2- , необязательно замещенном C_{1-6} алкил- $\text{SO}_2-\text{O}-$, необязательно замещенном C_{1-6} алкил- $\text{COO}-$ и необязательно замещенном C_{1-6} алкил- $\text{O}-\text{CO}-$ представляет собой, например, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкил- $\text{O}-$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного фенил- $\text{SO}_2-\text{NH}-$ и нафталинил- $\text{SO}_2-\text{NH}-$, причем необязательно замещенный фенил представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и NO_2 ,

причем необязательно замещенный силил- $\text{O}-$ представляет собой, например, силил- $\text{O}-$, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 C_{1-6} алкилами,

причем гетероцикл представляет собой, например, тиазол или пиридин, и

причем необязательно замещенный C_{2-6} алкенил представляет собой, например, C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 галогенами.

[0019]

Более предпочтительно, R^1 представляет собой дейтерий; OH ; или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного амина, необязательно замещенного C_{1-6} алкил- $\text{O}-$ и OH .

Особенно предпочтительно, R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН.

[0020]

В формуле (1), Кольцо A^1 предпочтительно представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо или насыщенный или ненасыщенный 3–15–членный моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один, например, от 1 до 5, гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, в качестве кольцевого атома.

Более предпочтительно, Кольцо A^1 представляет собой:

(а) насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо, предпочтительно, циклопропан, циклобутан, цикlopentan, циклогексан, циклогептан, циклооктан, циклобутен, цикlopenten, циклогексен, циклогептен, циклооктен или бензол, более предпочтительно, бензол,

(b) насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий по меньшей мере один, например, от 1 до 4, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, тетрагидропиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, триазол, тетразол, дигидротриазин, азетидин, пирролидин, имидазолидин, пиперидин, пиразолидин, пиперазин, азепан или 1,4–дизаепан, более предпочтительно, пиридин или пиразин, особенно предпочтительно, пиридин,

(c) насыщенный или ненасыщенный 7–15–членный гетеробицикл, содержащий по меньшей мере один, например, от 1 до 5, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, индол, индолин (дигидроиндол), изоиндол, изоиндолин (дигидроизоиндол), бензимидазол, дигидробензимидазол, индазол, индазолин (дигидроиндазол), хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, бензотриазол, тетразолопиридин, тетразолопиридазин, дигидротриазолопиридазин, имидазопиридин, нафтиридин, тетрагидронафтиридин, гексагидронафтиридин, циннолин, хиноксалин, дигидрохиноксалин, тетрагидрохиноксалин, хиназолин, дигидрохиназолин, тетрагидрохиназолин, пиразолопиридин, тетрагидропиридоиндол, бензазепин, тетрагидробензазепин, карбазол, фенантридин или дигидрофенантридин, более предпочтительно, тетрагидроизохинолин,

(d) насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий 1 или 2 атома кислорода и по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, оксазол, или

(e) насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий 1 или 2 атома серы и по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, тиазол.

Особенно предпочтительно, Кольцо A^1 представляет собой бензол или пиридин.

[0021]

Кольцо A^1 может содержать по меньшей мере один или несколько, предпочтительно, от 1 до 4, более предпочтительно, 1, заместителей. Такой заместитель предпочтительно и независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкил-О-, галогена и оксо. Такой заместитель более предпочтительно включает в себя C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 галогенами; C_{1-6} алкил-О-, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкил-О- и галоген- C_{1-6} алкил-О-; галоген; и оксо. Такой заместитель еще более предпочтительно включает в себя галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-О- и C_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкил-О-. Такой заместитель еще более предпочтительно включает в себя галоген, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил-О-. Такой заместитель особенно предпочтительно представляет собой галоген.

[0022]

Согласно некоторым вариантам осуществления, Кольцо A^1 представляет собой бензол, пиридин, пиазин или тетрагидроизохинолин, предпочтительно, бензол или пиридин, которые могут содержать любой из указанных выше заместителей.

[0023]

В формуле (1), Кольцо A^2 предпочтительно представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8-членное моноциклическое углеводородное кольцо или насыщенный или ненасыщенный 3–15-членный моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один, например, от 1 до 5, гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, в качестве кольцевого атома.

Более предпочтительно, Кольцо A^2 представляет собой:

(а) насыщенное или ненасыщенное 3–8-членное моноциклическое углеводородное кольцо, предпочтительно, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен, циклооктен или бензол, более предпочтительно, бензол,

(b) насыщенный или ненасыщенный 5– или 6-членный гетеромоноцикл, содержащий по меньшей мере один, например, от 1 до 4, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, пиррол, имидазол, пиазол, пиридин, тетрагидропиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, триазол, тетразол, дигидротриазин, азетидин, пирролидин, имидазолидин, пиперидин, пиазолидин, пиперазин, азапан или 1,4-диазепан, более предпочтительно, пиридин,

(с) насыщенный или ненасыщенный 5– или 6-членный гетеромоноцикл, содержащий 1 или 2 атома кислорода в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, фуран, тетрагидропиран, тетрагидрофуран или диоксан, более предпочтительно, фуран,

(d) насыщенный или ненасыщенный 7–12–членный гетеробичикл, содержащий по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов кислорода в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, бензофуран,

(e) насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий 1 или 2 атома серы в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, тиофен, тетрагидротиофен, тетрагидротиопиран, более предпочтительно, тиофен,

(f) насыщенный или ненасыщенный 7–15–членный гетеробичикл, содержащий по меньшей мере один, например, от 1 до 5, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, индол, индолин (дигидроиндол), изоиндол, изоиндолин (дигидроизоиндол), бензимидазол, дигидробензимидазол, индазол, индазолин (дигидроиндазол), хинолин, дигидрохинолин, тетрагидрохинолин, декагидрохинолин, изохинолин, дигидроизохинолин, тетрагидроизохинолин, бензотриазол, тетразолопиридин, тетразолопиридазин, дигидротриазолопиридазин, имидазопиридин, нафтиридин, тетрагидронафтиридин, гексагидронафтиридин, циннолин, хиноксалин, дигидрохиноксалин, тетрагидрохиноксалин, хиназолин, дигидрохиназолин, тетрагидрохиназолин, пиразолопиридин, тетрагидропиридоиндол, бензазепин, тетрагидробензазепин, карбазол, фенантридин или дигидрофенантридин, более предпочтительно, тетрагидроизохинолин,

(g) насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий 1 или 2 атома кислорода и по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, оксазол, или

(h) насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий 1 или 2 атома серы и по меньшей мере один, например, от 1 до 3, атомов азота в качестве кольцевых гетероатомов, предпочтительно, тиазол.

Особенно предпочтительно, Кольцо A^2 представляет собой бензол.

[0024]

Кольцо A^2 может содержать по меньшей мере один или несколько, предпочтительно, от 1 до 4, более предпочтительно, от 1 до 3, особенно предпочтительно, 2, заместителя. Такой заместитель предпочтительно и независимо выбирают из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–O–, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, галогена, оксо, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного пиридила. Такой заместитель более предпочтительно включает в себя C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 галогенами; C_{1-6} алкил–O–, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 галогенами; C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 галогенами; галоген; оксо; фенил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкил–O–; и пиридил, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 галогенами. Такой заместитель еще более предпочтительно и независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном; C_{1-6} алкил–O–, необязательно

замещенного галогеном; C_{3-6} циклоалкила, особенно предпочтительно, циклопропила или циклобутила; фенила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-6} алкилом, галоген- C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил-О- или галоген- C_{1-6} алкил-О-; и пиридила. Такой заместитель еще более предпочтительно и независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и фенила, необязательно замещенного галогеном. Такой заместитель особенно предпочтительно и независимо выбирают из галогена или фенила.

Если Кольцо A^2 содержит множество заместителей на своих атомах углерода, то заместители могут объединяться вместе с атомами углерода с образованием C_{3-6} циклоалкила, предпочтительно, циклопропила или циклобутила, так что Кольцо A^2 может формировать спироцикл.

[0025]

Согласно некоторым вариантам осуществления, Кольцо A^2 представляет собой бензол, пиридин, фуран, тиафен или тетрагидроизохинолин, предпочтительно, бензол, которые могут содержать любой из указанных выше заместителей.

[0026]

Если L представляет собой $-C(=O)-NH-$, то формула (1) включает в себя оба из следующих вариантов осуществления:

[Хим. 2]



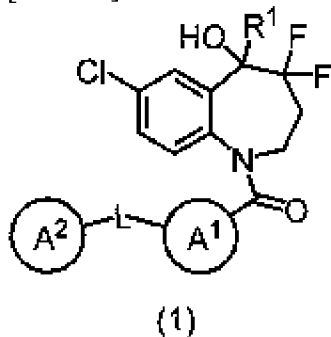
где волнистая линия представляет собой точку присоединения, и значения A^1 и A^2 являются такими же, как и определенные выше.

[0027]

Настоящее изобретение включает в себя следующие иллюстративные варианты осуществления.

Пункт 1. Бензазепиновое соединение формулы (1):

[Хим. 3]



где R^1 представляет собой, OH, COOH, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил-О-СO- или необязательно замещенный C_{2-6} алкенил;

L представляет собой прямую связь или $-C(=O)-NH-$;

Кольцо A^1 представляет собой углеводородное кольцо или гетероцикл;
 Кольцо A^2 представляет собой углеводородное кольцо или гетероцикл; и
 каждое из Колец A^1 и A^2 может содержать по меньшей мере один заместитель, или его соль.

[0028]

Пункт 2. Соединение в соответствии с Пунктом 1, где Кольцо A^1 представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо или насыщенный или ненасыщенный 3–15–членный моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл, содержащий в качестве кольцевых атомов от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

Кольцо A^2 представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо или насыщенный или ненасыщенный 3–15–членный моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл, содержащий в качестве кольцевых атомов от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и

каждое из Колец A^1 и A^2 может содержать по меньшей мере один заместитель, или его соль.

[0029]

Пункт 3. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1 или 2 или его соль, где Кольцо A^1 представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 4 атомов азота, насыщенный или ненасыщенный 7–15–членный гетеробицикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 5 атомов азота, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов кислорода и по меньшей мере один атом азота, или насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов серы и по меньшей мере один атом азота,

Кольцо A^2 представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 4 атомов азота, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов кислорода, насыщенный или ненасыщенный 7–12–членный гетеробицикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 3 атомов кислорода, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов серы, насыщенный или ненасыщенный 7–15–членный гетеробицикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 5 атомов азота, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или

2 атомов кислорода и по меньшей мере один атом азота, или насыщенный или ненасыщенный 5- или 6-членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов серы и по меньшей мере один атом азота, и

каждое из Колец A^1 и A^2 может содержать по меньшей мере один заместитель.

[0030]

Пункт 4. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1–3, где Кольцо A^1 представляет собой бензол, пиридин, пиразин или тетрагидроизохинолин, и Кольцо A^1 может содержать от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–О–, галогена и оксо;

Кольцо A^2 представляет собой бензол, пиридин, фуран, тиофен или тетрагидроизохинолин, и Кольцо A^2 может содержать от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–О–, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, галогена, оксо, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного пиридила,

при условии, что если Кольцо A^2 содержит множество заместителей на своих атомах углерода, то заместители могут объединяться вместе с атомами углерода с образованием C_{3-6} циклоалкила; или его соль.

[0031]

Пункт 5. Соединение в соответствии с Пунктом 4, в котором в Кольце A^1 каждый заместитель необязательно замещенного C_{1-6} алкила или необязательно замещенного C_{1-6} алкил–О– независимо представляет собой одинаковые или разные 1–3 группы, выбранные из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкил–О–,

в Кольце A^2 , каждый заместитель необязательно замещенного C_{1-6} алкила или необязательно замещенного C_{1-6} алкил–О– независимо представляет собой одинаковые или разные 1–3 галогена, заместитель необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила представляет собой одинаковые или разные 1–3 галогена, заместитель необязательно замещенного фенила представляет собой 1–3 группы, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкил–О–, и заместитель необязательно замещенного пиридила представляет собой одинаковые или разные 1–3 галогена, или его соль.

[0032]

Пункт 6. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1–5, где R^1 представляет собой дейтерий; ОН; СООН; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного amino, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–О–, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–SO₂–О–, необязательно замещенного силлил–О–, ОН, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–COO–, тетрагидропиранил–О–, тиазолила и пиридила; необязательно замещенный C_{1-6} алкил–О–CO–; или необязательно замещенный C_{2-6} алкенил,

необязательно замещенный amino представляет собой amino, обязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, обязательно замещенного OH , обязательно замещенного C_{1-6} алкил- SO_2 -, обязательно замещенного C_{1-6} алкил- $O-CO$ - и бензил- $O-CO$ -,

необязательно замещенный C_{1-6} алкил в обязательно замещенном C_{1-6} алкил- O -, обязательно замещенном C_{1-6} алкил- SO_2 -, обязательно замещенном C_{1-6} алкил- SO_2-O -, обязательно замещенном C_{1-6} алкил- COO - и обязательно замещенном C_{1-6} алкил- $O-CO$ - представляет собой C_{1-6} алкил, обязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкил- O -, обязательно замещенного фенила, обязательно замещенного фенил- SO_2-NH - и нафталинил- SO_2-NH -, причем обязательно замещенный фенил представляет собой фенил, обязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и NO_2 ,

необязательно замещенный силил- O - представляет собой силил- O -, обязательно замещенный одинаковыми или разными 1-3 C_{1-6} алкилами, и

необязательно замещенный C_{2-6} алкенил представляет собой C_{2-6} алкенил, обязательно замещенный одинаковыми или разными 1-3 галогенами, или его соль.

[0033]

Пункт 7. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1-6, где R^1 представляет собой дейтерий; OH ; или C_{1-6} алкил, обязательно замещенный обязательно замещенным amino, обязательно замещенным C_{1-6} алкил- O - или OH ,

необязательно замещенный amino представляет собой amino, обязательно замещенный C_{1-6} алкилом, обязательно замещенным OH , и

необязательно замещенный C_{1-6} алкил- O - представляет собой C_{1-6} алкил- O -, обязательно замещенный одинаковыми или разными 1-3 галогенами, или его соль.

[0034]

Пункт 8. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1-7, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный OH , или его соль.

[0035]

Пункт 9. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1-8, где Кольцо A^1 представляет собой бензол, обязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, галоген- C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил- O -, галоген- C_{1-6} алкил- O -, C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкил- O -, галоген- C_{1-6} алкил- $O-C_{1-6}$ алкил- O -, C_{1-6} алкил- O -галоген- C_{1-6} алкил- O - или галоген- C_{1-6} алкил- O -галоген- C_{1-6} алкил- O -; пиридин, обязательно замещенный галогеном; пиазин; или тетрагидроизохинолин, обязательно замещенный оксо; и

Кольцо A^2 представляет собой бензол, обязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил- O -, галоген- C_{1-6} алкил- O -, C_{3-6} циклоалкила, обязательно замещенного фенила и пиридила, причем обязательно замещенный фенил представляет собой фенил, обязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, галоген- C_{1-6} алкилом,

C_{1-6} алкил-О- или галоген- C_{1-6} алкил-О-; пиридин, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, галоген- C_{1-6} алкилом или фенилом; фуран, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом; тиофен, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом; или тетрагидроизохинолин, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и оксо, при условии, что если тетрагидроизохинолин содержит множество C_{1-6} алкильных групп на своих кольцевых атомах углерода, то C_{1-6} алкильные группы могут объединяться вместе с атомами углерода с образованием C_{3-6} циклоалкила, или его соль.

[0036]

Пункт 10. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1–9, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН,

Кольцо A^1 представляет собой бензол, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил-О- или C_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкил-О-; или пиридин, необязательно замещенный галогеном, и

Кольцо A^2 представляет собой бензол, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-О-, галоген- C_{1-6} алкил-О-, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила и пиридила, причем необязательно замещенный фенил представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, галоген- C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил-О- или галоген- C_{1-6} алкил-О-, или его соль.

[0037]

Пункт 11. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1–10, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН,

Кольцо A^1 представляет собой бензол, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкил-О-, и

Кольцо A^2 представляет собой бензол, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и фенила, необязательно замещенного галогеном, или его соль.

[0038]

Пункт 12. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1–11, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН,

Кольцо A^1 представляет собой бензол или бензол, замещенный галогеном, и

Кольцо A^2 представляет собой бензол, замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и фенила, или его соль.

[0039]

Пункт 13. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1–10, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН,

Кольцо A^1 представляет собой пиридин,

Кольцо A^2 представляет собой бензол, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и фенила, необязательно замещенного галогеном, или его соль.

[0040]

Пункт 14. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1–9, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН,

Кольцо A^1 представляет собой бензол, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкил-О- или галоген- C_{1-6} алкил-О-; или пиридин, и

Кольцо A^2 представляет собой бензол, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и фенила, необязательно замещенного галогеном; пиридин, необязательно замещенный фенилом или галоген- C_{1-6} алкилом; или тетрагидроизохинолин, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и оксо, или его соль.

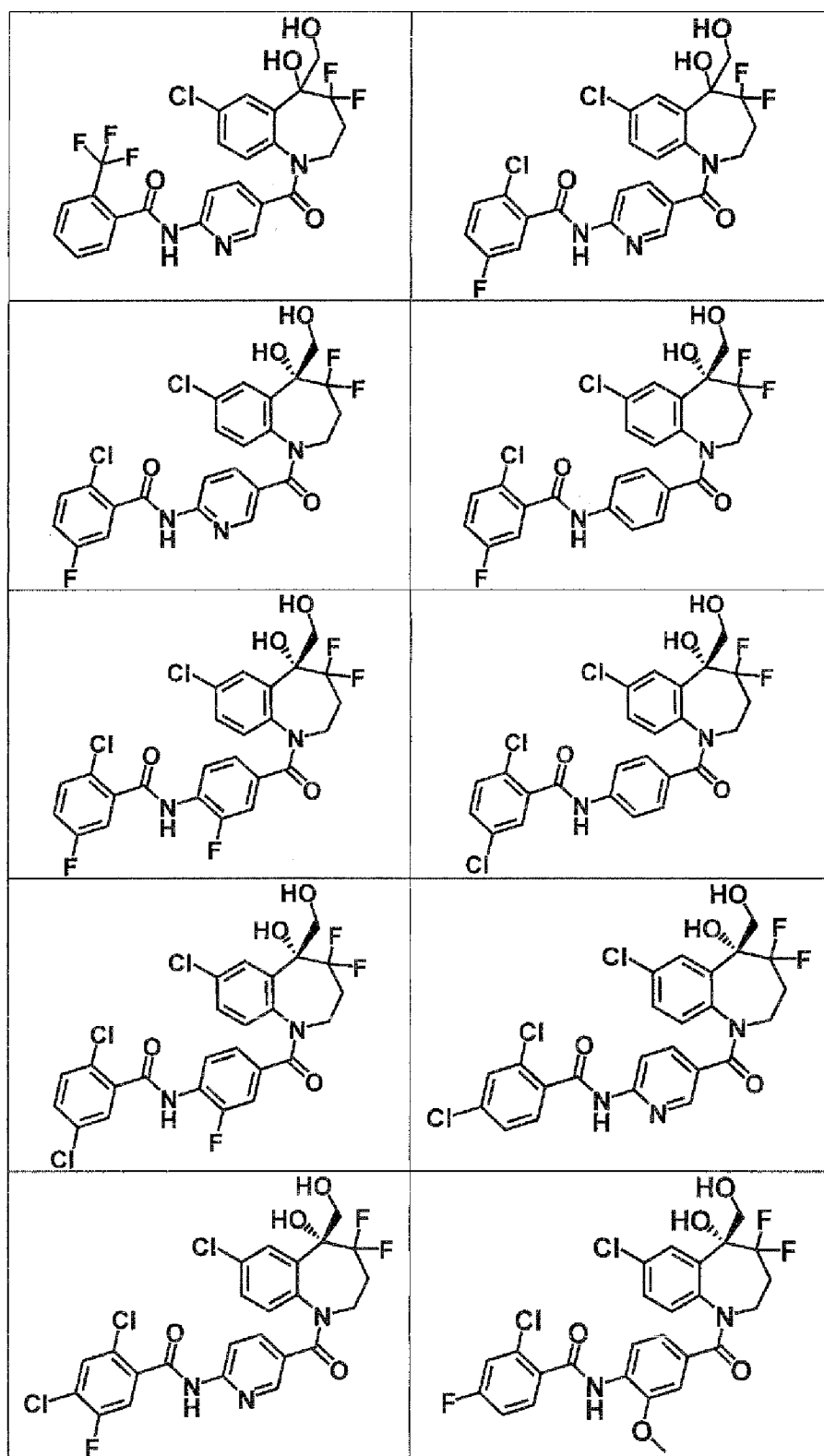
[0041]

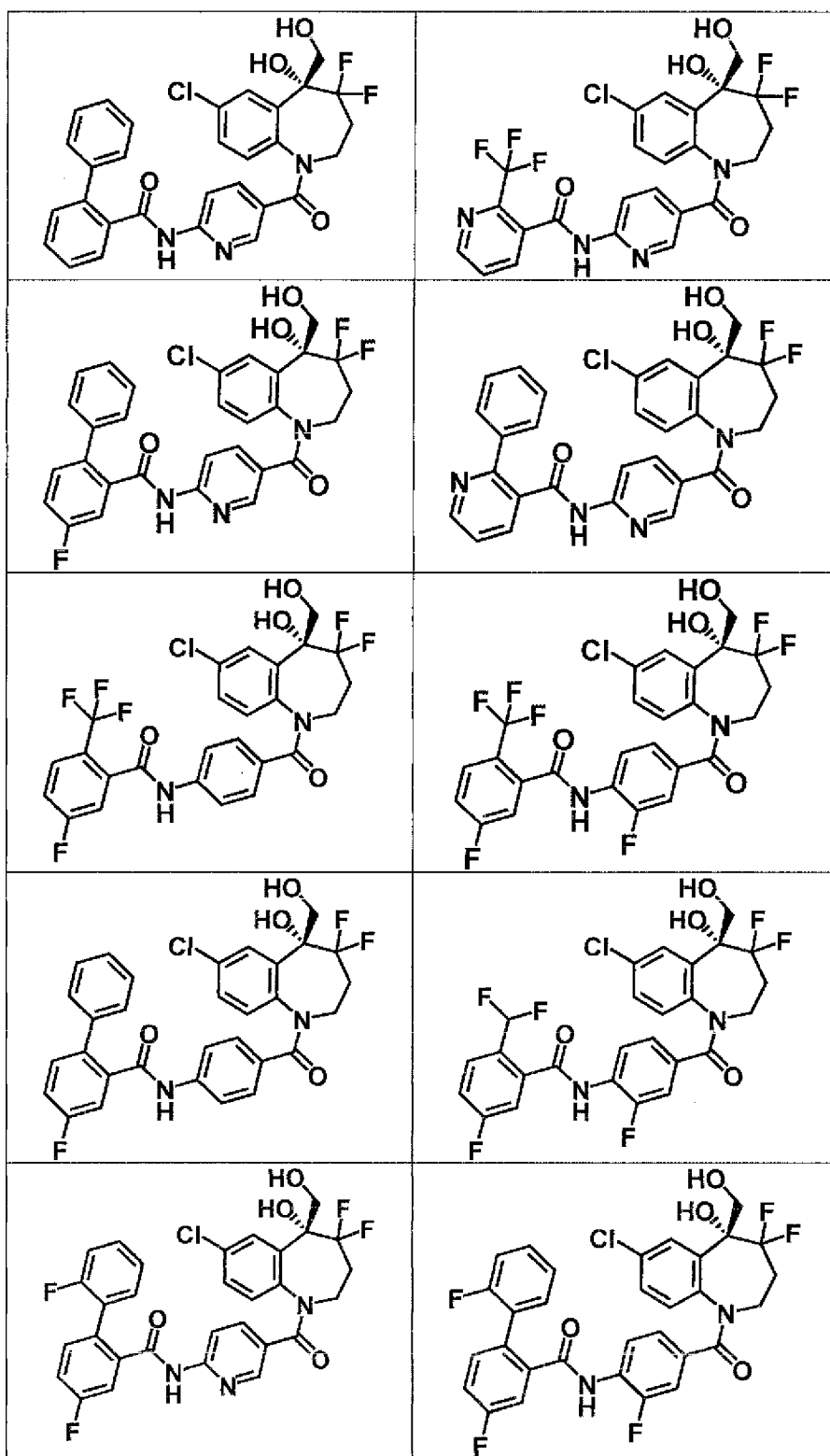
Пункт 15. Соединение в соответствии с любым из Пунктов 1–14, где L представляет собой $-C(=O)-NH-$, или его соль.

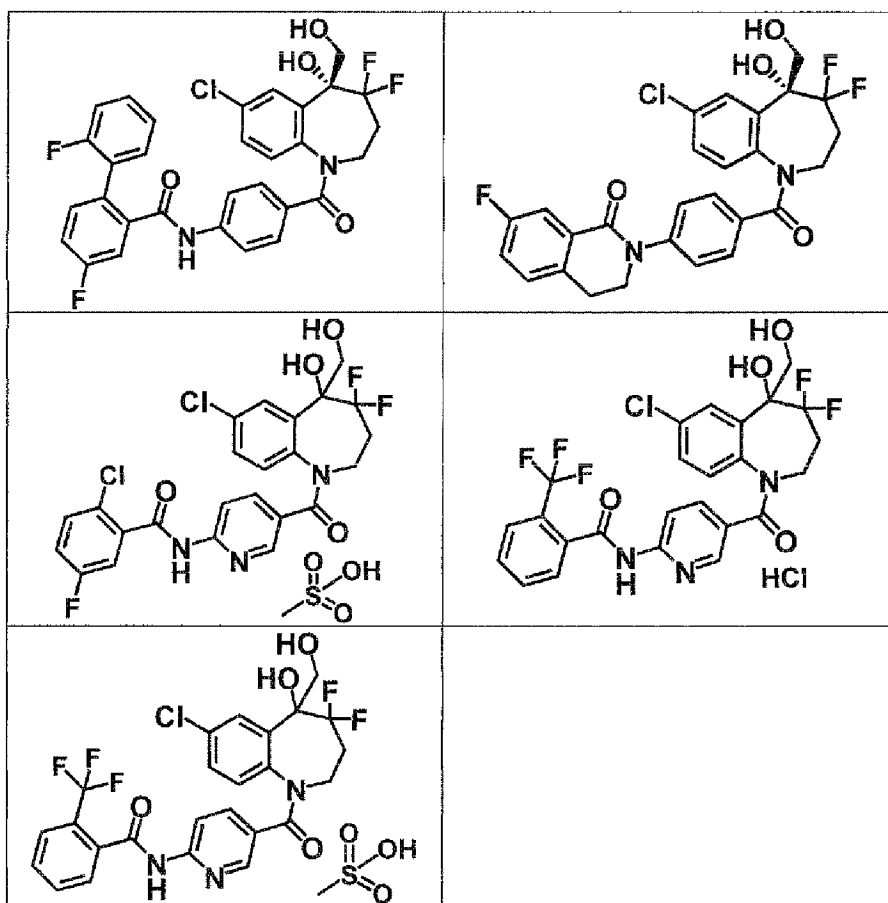
[0042]

Пункт 16. Соединение или его соль, выбранное из следующей группы соединений.

[Хим. 4]







[0043]

Пункт 17. Антагонист рецептора вазопрессина, содержащий соединение согласно любому из Пунктов с 1 по 16 или его соль.

[0044]

Пункт 18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из Пунктов с 1 по 16 или его соль в качестве активного ингредиента, для лечения, профилактики и/или диагностики заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Меньера, гипертензии, отека, асцита, сердечной недостаточности, почечной дисфункции, почечной недостаточности, поликистозной болезни почек, синдрома неадекватной секреции вазопрессина, цирроза печени, гипонатриемии, гипокалиемии, диабета, недостаточности кровообращения, кинезии, нарушения водного метаболизма и ишемического нарушения.

[0045]

Пункт 19. Способ лечения, профилактики и/или диагностики заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Меньера, гипертензии, отека, асцита, сердечной недостаточности, почечной дисфункции, почечной недостаточности, поликистозной болезни почек, синдрома неадекватной секреции вазопрессина, цирроза печени, гипонатриемии, гипокалиемии, диабета, недостаточности кровообращения, кинезии, нарушения водного метаболизма и ишемического нарушения, включающий в

себя введение субъекту соединения в соответствии с любым из Пунктов с 1 по 16 или его соли.

[0046]

Пункт 20. Соединение в соответствии с любым из Пунктов с 1 по 16 или его соль для использования при лечении, профилактике и/или диагностике заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Меньера, гипертензии, отека, асцита, сердечной недостаточности, почечной дисфункции, почечной недостаточности, поликистозной болезни почек, синдрома неадекватной секреции вазопрессина, цирроза печени, гипонатриемии, гипокалиемии, диабета, недостаточности кровообращения, кинезии, нарушения водного метаболизма и ишемического нарушения.

[0047]

Пункт 21. Использование соединения в соответствии с любым из Пунктов с 1 по 16 или его соли для производства лекарственного средства для лечения, профилактики и/или диагностики заболевания, выбранного из группы, состоящей из болезни Меньера, гипертензии, отека, асцита, сердечной недостаточности, почечной дисфункции, почечной недостаточности, поликистозной болезни почек, синдрома неадекватной секреции вазопрессина, цирроза печени, гипонатриемии, гипокалиемии, диабета, недостаточности кровообращения, кинезии, нарушения водного метаболизма и ишемического нарушения.

[0048]

Настоящее изобретение также охватывает любые сочетания предпочтительных вариантов осуществления или возможностей выбора для различных элементов и характеристик, представленных в контексте настоящего документа, а также проиллюстрированных выше вариантов осуществления при условии, что такие сочетания не являются несовместимыми.

[0049]

Общий способ получения

Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено, например, в соответствии с общим способом получения, представленным ниже, но способ получения соединения согласно настоящему изобретению им не ограничивается.

Исходные вещества, используемые в контексте настоящего документа, могут быть коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии с известными способами или любыми способами, находящимися в соответствии с ними.

При получении соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы любые неограничивающие растворители, кислоты, основания, защитные группы и уходящие группы, которые обычно используются в области химии органического синтеза.

Продукты в процессе получения соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в последующей реакции будучи растворенными в реакционных растворах или в форме неочищенных продуктов. Продукты могут быть также выделены из реакционных смесей в соответствии с традиционными способами и легко очищены в

соответствии с традиционными способами очистки. Такие способы очистки включают в себя, например, фильтрование, экстрагирование, концентрирование, упаривание, кристаллизацию, перекристаллизацию, перегонку, хроматографию и оптическое расщепление.

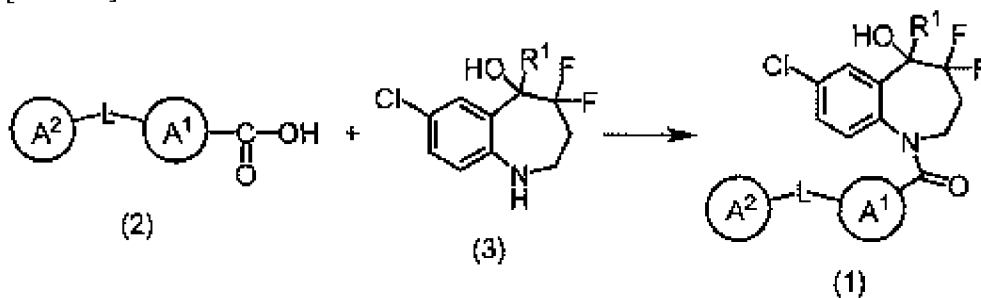
Алкилирование, гидролиз, аминирование, эстерифицирование, амидирование, этерифицирование, окисление и восстановление при получении соединения согласно настоящему изобретению могут проводиться в соответствии с известными способами.

Реагенты и способы, обычно используемые в контексте настоящего документа, описаны, например, в ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS 2nd edition, ACADEMIC PRESS, INC. 1989; Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989, P. G. M. Wuts; T. W. Greene "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4th edition, 2006; and John Wiley & Sons, New York, 1991, P.309.

[0050]

Реакционная схема 1

[Хим. 5]



На схеме, значения R¹, A¹, A² и L являются такими же, как и определенные выше.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть получено путем амидирования с использованием соединения (2) и соединения (3). Более определенно, соединение (1) может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения (2) или его реакционно-способного производного по карбоксигруппе и соединения (3) или его реакционно-способного производного по иминогруппе.

[0051]

Предпочтительные реакционно-способные производные соединения (2) по карбоксигруппе включают в себя, например, галоидангидриды, азиды кислот, ангидриды кислот, активированные амиды и активированные сложные эфиры. Более предпочтительные реакционно-способные производные включают в себя хлорангидриды; азиды кислот; смеси ангидридов кислот с кислотами, такими как замещенные фосфаты (например, диалкилфосфаты, фенилфосфаты, дифенилфосфаты, дибензилфосфаты и галогенированные фосфаты), диалкилфосфит, сернистая кислота, тиосерная кислота, серная кислота, сульфоновая кислота (например, метансульфоновая кислота), алифатическая карбоновая кислота (например, уксусная кислота, пропионовая кислота, масляная кислота, изомасляная кислота, триметилуксусная кислота, пентановая кислота, изопентановая кислота, 2-этилмасляная кислота и трихлоруксусная кислота) и

ароматическая карбоновая кислота (например, бензойная кислота); симметричные ангидриды кислот; активированные амиды с имидазолом, 4-замещенным имидазолом, диметилпиразолом, триазолом или тетразолом; активированные сложные эфиры (например, цианометиловый эфир, метоксиметиловый эфир, диметилиминометиловый эфир, виниловый эфир, пропаргиловый эфир, *пара*-нитрофениловый эфир, 2,4-динитрофениловый эфир, трихлорфениловый эфир, пентахлорфениловый эфир и мезилфениловый эфир); и сложные эфиры с N-гидроксисоединениями (например, N, N-диметилгидроксиламин, 1-гидрокси-2-(1H)-пиридон, N-гидроксисукцинимид, N-гидроксифталиимид и НОВt). Такие реакционно-способные производные могут быть выбраны из указанных производных в зависимости типа соединения (2), подлежащего использованию.

[0052]

В том случае, когда в Реакционной схеме 1 соединение (2) используют в форме свободной кислоты или ее соли, реакция может проводиться в присутствии конденсирующего агента. Такой конденсирующий агент может представлять собой любой известный агент, обычно используемый в данной области техники, и включает в себя, например, DCC; N-циклогексил-N'-морфолиноэтилкарбодиимид; N-циклогексил-N'-(4-диэтиламиноциклогексил)карбодиимид; N, N'-диэтилкарбодиимид; N, N'-диизопропилкарбодиимид; WSC или его гидрохлорид; N, N'-карбонилбис(2-метилимидазол); пентаметиленкетен-N-циклогексилимин; дифенилкетен-N-циклогексилимин; этоксиацетилен, 1-алкокси-1-хлорэтилен; триалкилфосфит; этилполифосфат; изопропилполифосфат; фосфора оксихлорид (фосфорилхлорид); фосфора трихлорид; дифенилфосфорилазид; тионилхлорид; оксалилхлорид; алкилгалоидформат, такой как этилхлороформат и изопропилхлороформат; трифенилфосфин; соль 2-этил-7-гидроксибензизоксазолия; внутримолекулярная соль 2-этил-5-(*мета*-сульфобензил)изоксазолия гидроксида; бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат; 1-(*пара*-хлорбензолсульфонилокси)-6-хлор-1H-бензотриазол; и так называемые реагенты Вильсмейера, полученные в реакциях DMF с агентом, таким как тионилхлорид, фосген, трихлорметил-хлороформат и фосфора оксихлорид. Реакция также может быть осуществлена в присутствии упомянутого выше конденсирующего агента и активного эстерифицирующего агента, такого как N-гидроксисукцинимид, N-гидроксифталиимид и НОВt.

[0053]

Предпочтительные реакционно-способные производные соединения (3) по иминогруппе включают в себя, например, его имино-енамино таутомеры Шиффовых оснований, полученные в реакциях соединения (3) с карбонильными соединениями, такими как альдегиды и кетоны; силильные производные, полученные в реакциях соединения (3) с силильными соединениями, такими как бис(триметилсилил)ацетамид, моно(триметилсилил)ацетамид и бис(триметилсилил)мочевина; и производные, полученные в реакциях соединения (3) с трихлоридом фосфора или фосгеном.

[0054]

Реакционную схему 1 обычно проводят в традиционном растворителе, который не характеризуется отрицательным влиянием на реакцию. Такой растворитель включает в себя, например, воду; спиртовые растворители, такие как MeOH, EtOH, изопропанол, *n*-бутанол, трифторэтанол и этиленгликоль; кетоновые растворители, такие как ацетон и метилэтилкетон; эфирные растворители, такие как THF, диоксан, Et₂O, диизопропиловый эфир и диглим; сложноэфирные растворители, такие как AcOMe и AcOEt; апротонные полярные растворители, такие как MeCN, DMF, и DMSO; углеводородные растворители, такие как *n*-пентан, *n*-гексан, *n*-гептан и циклогексан; галогенированные углеводородные растворители, такие как DCM и этиленхлорид; и другие органические растворители; и их смеси.

[0055]

Реакционная схема 1 может проводиться в присутствии основания. Такое основание может представлять собой любые известные неорганические и органические основания, обычно используемые в данной области техники. Такие неорганические основания включают в себя, например, щелочные металлы (например, натрий или калий), гидрокарбонаты щелочных металлов (например, лития гидрокарбонат, натрия гидрокарбонат и калия гидрокарбонат), гидроксиды щелочных металлов (например, LiOH, NaOH и KOH), карбонаты щелочных металлов (например, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ и Cs₂CO₃), низшие алкоксиды щелочных металлов (например, натрия метоксид и натрия этоксид) и гидриды щелочных металлов (например, NaNH и KNH). Такие органические основания включают в себя, например, триалкиламин (например, триметиламин, триэтиламин, и *N*-этилдиизопропиламин), пиридин, хинолин, пиперидин, имидазол, пиколин, диметиламинопиридин, диметиланилин, *N*-метилморфолин, DBN, DABCO и DBU. Основания в форме жидкости могут выступать и в роли растворителя. В контексте настоящего документа, основание используют по отдельности или в смеси из двух и более оснований. Количество основания, используемое в контексте настоящего документа, обычно составляет от 0,1 до 10 молей, предпочтительно от 0,1 до 3 молей, на 1 моль соединения (2).

[0056]

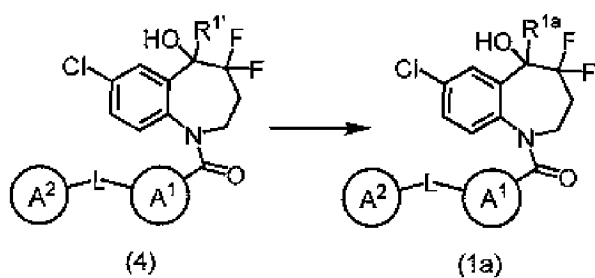
Соотношение соединения (2) и соединения (3), используемое в Реакционной схеме 1, обычно составляет по меньшей мере 1 моль, предпочтительно от 1 до 5 молей, первого из упомянутых соединений на 1 моль последнего.

Реакционная температура не ограничена, и обычно реакция протекает в любых условиях, таких как охлаждение, комнатная температура и нагревание. Реакция может проводиться предпочтительно при температуре от комнатной температуры до 100°C в течение от 30 минут до 30 часов, предпочтительно от 30 минут до 5 часов.

[0057]

Реакционная схема 2

[Хим. 6]



На схеме, значения A^1 , A^2 и L являются такими же, как и определенные выше, $R^{1'}$ представляет собой гидроксиалкил, в котором OH защищен защитной группой, и R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный OH .

Реакционная схема 2 представляет собой способ получения соединения согласно настоящему изобретению, где R^1 соединения (3) представляет собой гидроксиалкил, в котором OH защищен защитной группой. Путем снятия OH -защитной группы на $R^{1'}$ соединения (4) в отсутствие растворителя или в присутствии инертного растворителя можно получать соединение (1a).

Любые неограничивающие гидрокси-защитные группы, которые обычно используются в области химии органического синтеза, могут быть использованы в качестве OH -защитной группы. Такая OH -защитные группа включает в себя, например, алкильные группы (например, метил, этил, изопропил, *трет*-бутил, трифторметил, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил и ацетилметил); алкил(алкенил)карбонильные группы (например, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пентаноил, пивалоил, валерил, изовалерил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, акрилоил, пропиолоил, метакрилоил, кротоноил, изокротоноил и (Е)-2-метил-2-бутеноил); арилкарбонильные группы (например, бензоил, α -нафтоил, β -нафтоил, 2-бромбензоил, 4-бромбензоил, 4-хлорбензоил, 2,4,6-триметилбензоил, 4-толуоил, 4-анизоил, 4-нитробензоил, 2-нитробензоил, 2-(метоксикарбонил)-бензоил и 4-фенилбензоил); тетрагидро(тио)пиранил(фуранильные) группы (например, тетрагидропиран-2-ил, 3-бромтетрагидропиран-2-ил); силильные группы (например, триметилсилил, триэтилсилил, изопропилдиметилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, метилдиизопропил-силил, метил-ди-*трет*-бутилсилил, триизопропилсилил, дифенилметилсилил, дифенилбутилсилил, дифенилизопропилсилил и фенилдиизопропилсилил); алкоксиметильные группы (например, метоксиметил, 1,1-диметил-1-метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, изопропоксиметил, бутоксиметил, *трет*-бутоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил и бис(2-хлорэтокси)метил); и аралкильные группы (например, бензил, α -нафтилметил, β -нафтилметил, дифенилметил, трифенилметил, α -нафтилдифенилметил, 9-антрилметил, 4-метилбензил, 2,4,6-триметилбензил, 3,4,5-триметилбензил, 4-метоксибензил, 4-метоксифенилдифенилметил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, 4-хлорбензил, 4-бромбензил и 4-цианобензил). Могут использоваться любые способы снятия защиты, которые обычно используются в данной области техники.

Инертный растворитель, используемый в контексте настоящего документа, включает в себя, например, воду; эфирные растворители, такие как диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, диметиловый эфир диэтиленгликоля и диметиловый эфир этиленгликоля; галогенированные углеводородные растворители, такие как метиленхлорид, хлороформ, 1,2-дихлорэтан и тетрахлорид углерода; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол, толуол и ксилол; низшие спиртовые растворители, такие как метанол этанол, и изопропанол; и полярные растворители, такие как DMF, DMSO, гексаметилфосфорный триамид и ацетонитрил. Инертный растворитель используют по отдельности или в смеси их двух и более растворителей.

[0058]

Реакционную схему 2 проводят в соответствии с традиционным процессом, таким как гидролиз и восстановление.

Такой процесс гидролиза предпочтительно проводят в присутствии основания или кислоты, включая кислоты Льюиса. Такое основание включает в себя, например, неорганические основания, такие как гидроксиды щелочных металлов (например, натрия гидроксид и калия гидроксид), гидроксиды щелочно-земельных металлов (например, магния гидроксид и кальция гидроксид), карбонаты щелочных металлов (например, натрия карбонат и калия карбонат), карбонаты щелочно-земельных металлов (например, магния карбонат и кальция карбонат) и гидрокарбонаты щелочных металлов (например, натрия гидрокарбонат и калия гидрокарбонат); и органические основания, такие как триалкиламины (например, триметиламин и триэтиламин), пиколин, DBN, DABCO и DBU. Такая кислота включает в себя органические кислоты (например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, трихлоруксусная кислота и трифторуксусная кислота) и неорганические кислоты (например, соляная кислота, бромистоводородная кислота и серная кислота). Снятие защиты с использованием тригалогенуксусных кислот (например, трихлоруксусная кислота и трифторуксусная кислота) может проводиться в присутствии катионных ловушек (например, анизол и фенол). Основания и кислоты в форме жидкости могут выступать и в роли растворителя.

Реакционная температура в процессе гидролиза не ограничена, и обычно реакция протекает в любых условиях, таких как охлаждение, комнатная температура и нагревание.

[0059]

Процесс восстановления включает в себя, например, химическое восстановление и каталитическое восстановление.

Восстановитель, используемый при химическом восстановлении, включает в себя, например, металлы (например, олово, цинк и железо) и сочетание металлсодержащих соединений (например, хрома хлорид и хрома ацетат) и органических или неорганических кислот (например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, трифторуксусная кислота, *пара*-толуолсульфоновая кислота, соляная кислота и бромистоводородная кислота).

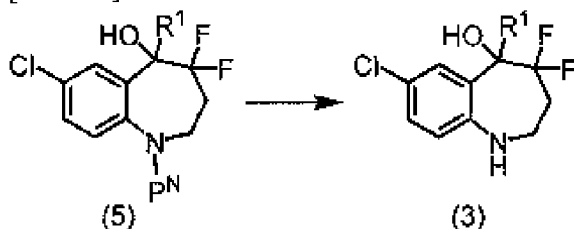
Катализатор, используемый при каталитическом восстановлении, включает в себя, например, традиционные катализаторы, такие как платиновые катализаторы (например, платиновые пластины, платиновые губки, платиновая чернь, коллоидная платина, оксид платины и платиновая проволока), палладиевые катализаторы (например, палладиевые губки, палладиевая чернь, оксид палладия, палладированный углерод, коллоидный палладий, палладированный сульфат бария и палладированный карбонат бария), никелевые катализаторы (например, восстановленный никель, окисленный никель и никель Ренея), кобальтовые катализаторы (например, восстановленный кобальт и кобальт Ренея), железные катализаторы (например, восстановленное железо и железо Ренея) и медные катализаторы (например, восстановленная медь, медь Ренея и медь Ульманна).

Реакцию восстановления проводят в традиционном растворителе, который не характеризуется отрицательным влиянием на реакцию, таком как вода; спирты, такие как метанол, этанол, трифторэтанол и этиленгликоль; простые эфиры, такие как ацетон, диэтиловый эфир, диоксан и тетрагидрофуран; галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, метиленхлорид и этиленхлорид; сложные эфиры, такие как метилацетат и этилацетат; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил и N, N-диметилформамид; основные растворители, такие как пиридин; и другие органические растворители; и их смеси. Реакцию восстановления обычно проводят при температуре от комнатной температуры до 200°C, предпочтительно от комнатной температуры до 150°C, приблизительно в течение 1–30 часов.

[0060]

Реакционная схема 3

[Хим. 7]



На схеме, значения R^1 являются такими же, как и определенные выше, и P^N представляет собой amino-защитную группу.

Соединение (3) может быть получено путем удаления amino-защитной группы в соединении (5). Процесс удаления amino-защитной группы может проводиться в соответствии с традиционным способом, таким как гидролиз в Реакционной схеме 2 и гидрогенолиз.

Amino-защитная группа включает в себя, например, алкоксикарбонил, алканоил и арил-замещенный алкил.

Алкоксикарбонильная группа включает в себя, например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, *трет*-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

Алканоильная группа включает в себя, например, формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пентаноил, *трет*-бутилкарбонил и гексаноил.

Арил-замещенная алкильная группа включает в себя, например, бензил, 2-фенилэтил, 1-фенилэтил, 3-фенилпропил, 4-фенилбутил, 5-фенилпентил, 6-фенилгексил, дифенилметил, тритил и C_{1-6} алкил, замещенный фенилом, необязательно замещенным одинаковыми или разными 1–3 заместителями. Заместители фенильной группы включают в себя, например, галоген, C_{1-6} алкил, галоген- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-О-, галоген- C_{1-6} алкил-О-, гидроксигалоген- C_{1-6} алкил, гидроксигалоген- C_{1-6} алкил-О-, гидроксигалоген- C_{1-6} алкил-О- и C_{3-6} циклоалкил. Если фенильная группа замещена двумя или более группами, то указанные группы могут быть независимыми и одинаковыми или отличными друг от друга.

[0061]

Соединение согласно настоящему изобретению, исходные вещества и промежуточные продукты в контексте настоящего документа включают в себя химические приемлемые геометрические изомеры, стереоизомеры, оптические изомеры и таутомеры. Каждый изомер может быть разделен традиционным способом оптического расщепления или получен из соответствующих оптически активных исходных веществ.

[0062]

Соединение согласно настоящему изобретению, исходные вещества и промежуточные продукты в контексте настоящего документа могут находиться в форме соли, и каждое целевое соединение, полученное на каждой реакционной стадии, также может формировать соль. В том случае, когда соединение, полученное на некоторой реакционной стадии, находится в форме свободного основания, такое соединение может быть преобразовано до его целевой соли известными способами. В том случае, когда соединение находится в форме соли, такое соединение может быть преобразовано до его формы свободного основания или до его другой целевой соли. Указанные соли включают в себя соли, проиллюстрированные далее в документе.

[0063]

В контексте настоящего документа, соли включают в себя фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли и основнo-аддитивные соли. Кислоты в кислотнo-аддитивных солях включают в себя, например, неорганические кислоты, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота и фосфорная кислота; органические кислоты, такие как муравьиная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, угольная кислота, пикриновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *пара*-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота и молочная кислота; и аминокислоты, такие как лизин, аргинин, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота. Основания в основнo-аддитивных солях включают в себя, например, металлы, такие как щелочной металл (например, натрий и калий) и

щелочно–земельный металл (например, кальций и магний); неорганические основания, такие как карбонат щелочного металла (например, лития карбонат, калия карбонат, натрия карбонат и цезия карбонат), гидрокарбонат карбонат щелочного металла (например, лития гидрокарбонат, натрия гидрокарбонат и калия гидрокарбонат) и гидроксид щелочного металла (например, лития гидроксид, натрия гидроксид, калия гидроксид, кальция гидроксид и цезия гидроксид); органические основания, такие как метиламин, диэтиламин, триметиламин, триэтиламин, N–этилдиизопропиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, трис(гидроксиметил)метиламин, дициклогексиламин, N, N'–добензилэтилендиамин, гуанидин, пиридин, хиолин, пиперидин, имидазол, диметиламинопиридин, диметиланилин, пиколин, холин, N–метилморфолин, DBN, DBU и DABCO; и соли аммония.

[0064]

Соединение согласно настоящему изобретению также включает в себя различные гидраты, сольваты и кристаллические полиморфы соединений формулы (1) и их солей.

Соединение согласно настоящему изобретению включает в себя соединения формулы (1), в которых любой один или несколько атомов замещены одним или несколькими изотопами, а также соединения формулы (1), в которых R^1 представляет собой дейтерий. Такие изотопы включают в себя дейтерий (^2H), тритий (^3H), ^{13}C , ^{14}N и ^{18}O .

[0065]

Соединение согласно настоящему изобретению также включает в себя фармацевтически приемлемые сокристаллы или сокристаллические соли. Такие сокристаллы или сокристаллические соли относятся к кристаллическому веществу, сформированному при комнатной температуре из двух или более молекул, каждая из которых характеризуется различными физическими свойствами (например, структурами, точками плавления и значениями теплоты плавления). Такие сокристаллы или сокристаллические соли могут быть получены в соответствии с известными способами сокристаллизации.

[0066]

Соединение согласно настоящему изобретению также включает в себя фармацевтически приемлемые пролекарства. Такие пролекарства включают в себя соединения формулы (1), в которых один из заместителей модифицирован реакционно–способными функциональными группами, такими как OH, COOH и amino.

[0067]

В своей основе считается, что рецептор вазопрессина V_{1a} встречается в кровеносных сосудах и миокарде и может вызывать вазоконстрикцию, тогда как рецептор вазопрессина V_2 встречается в почечных канальцах и эндотелии и может вызывать задержку воды. С учетом такого действия рецепторов вазопрессина, соединение согласно настоящему изобретению с антагонизмом к вазопрессину, действующее в качестве антагониста и к вазопрессину V_{1a} , и к вазопрессину V_2 , может обеспечивать, например, эффекты вазодилатации, антигипертензивные эффекты, эффекты ингибирования

высвобождения глюкозы из печени, ингибирования пролиферации мезангиальных клеток, акваретические эффекты, эффекты ингибирования агрегации тромбоцитов, противорвотные эффекты, эффекты стимулирования экскреции мочи, супрессии фактора VIII, гиперфункции сердца, ингибирования сокращения мезангиальных клеток, ингибирования печеночного глюконеогенеза, ингибирования секрецию альдостерона, ингибирования продукцию эндотелина, регуляции секреции ренина, регуляции памяти, терморегуляции или регуляции продукции простагландина.

[0068]

Настоящее соединение также может быть применимо в качестве активного ингредиента лекарств, таких как вазодилататоры, антигипертензивные средства, акваретические средства, средства, ингибирующие агрегацию тромбоцитов, средства, стимулирующие экскрецию мочи, лекарства при сердечной недостаточности или лекарства при почечной недостаточности, и оно может быть применимо для диагностики, профилактики и/или лечения различных заболеваний, ассоциированных с рецепторами вазопрессина, такими как болезнь Меньера, гипертензия, отек, асцит, сердечная недостаточность, почечная дисфункция, почечная недостаточность, поликистозная болезнь почек (PKD), синдром неадекватной секреции вазопрессина (SIADH), цирроз печени, гипонатриемия, гипокалиемия, диабет, недостаточность кровообращения, кинезия, нарушение водного метаболизма и различные ишемические нарушения, предпочтительно сердечная недостаточность, почечная недостаточность и PKD, более предпочтительно PKD.

[0069]

Соединение согласно настоящему изобретению также обладает лучшей метаболической стабильностью, чем лекарства, такие как толваптан, которые, как известно, первично метаболизируются печеночным метаболизирующим ферментом CYP3A4 и могут иметь увеличенную продолжительность фармакологических эффектов. Соединение согласно настоящему изобретению также обладает уменьшенными побочными эффектами и высокой переносимостью и безопасностью.

[0070]

Проиллюстрированы медицинские составы (здесь и далее в настоящем документе именуемые «фармацевтическими композициями»), содержащие соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

[0071]

Такие медицинские составы готовят путем составления смеси соединения согласно настоящему изобретению с фармацевтически приемлемыми носителями в общепринятые для медицинского состава формы. Такие носители включают в себя общепринятые разбавители и основы, такие как начинки, объемобразующие средства, связующие вещества, увлажнители, разрыхлители, поверхностно-активные вещества и смазки.

[0072]

Такие медицинские составы могут находиться в любых формах, выбранных в зависимости от терапевтических целей из различных форм, таких как таблетки, пилюли, порошки, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы, капсулы, суппозитории и инъекционные формы (такие как растворы и суспензии).

[0073]

Носители, используемые для составления таблетированных форм, могут представлять собой любые известные носители, обычно используемые в данной области техники, и включают в себя, например, основы, такие как лактоза; связующие вещества, такие как поливинилпирролидон; разрыхлители, такие как крахмал; усилители абсорбции, такие как лаурилсульфат натрия; увлажнители, такие как глицерин и крахмал; абсорбенты, такие как коллоидная кремниевая кислота; и смазки, такие как полиэтиленгликоль.

[0074]

Любые таблетки с общепринятыми покрытиями могут быть составлены, при необходимости, в виде драже, таблеток с желатиновым покрытием, таблеток с кишечнорастворимым покрытием, таблеток с пленочным покрытием, двуслойных таблеток и многослойных таблеток.

[0075]

Носители, используемые для приготовления состава в форме пилюль, могут представлять собой любые известные носители, обычно используемые в данной области техники, и включают в себя, например, основы, такие как глюкоза; связующие вещества, такие как порошок акации; и разрыхлители, такие как ламинаран.

[0076]

Носители, используемые для приготовления состава в форме суппозитория, могут представлять собой любые известные носители, обычно используемые в данной области техники, и включают в себя, например, масло какао.

[0077]

Жидкости, эмульсии и суспензии, приготовленные для инъекций, предпочтительно стерилизованы и изотоничны с кровью. Разбавители, используемые для приготовления состава в форме жидкости, эмульсии или суспензии, могут представлять собой любые известные разбавители, обычно используемые в данной области техники, и включают в себя, например, воду. При приготовлении изотонических растворов, медицинские составы могут содержать достаточные количества солей для приготовления. Медицинские составы также могут содержать общепринятые солюбилизаторы, буферные средства, успокаивающие средства, и, при необходимости, красители, консерванты, ароматизаторы, вкусоароматизаторы, подсластители и другие лекарства.

[0078]

Количество соединения согласно настоящему изобретению, включенное в медицинский состав, не ограничено, и может быть опционально выбрано из широкого

диапазона количеств. Соединение согласно настоящему изобретению предпочтительно содержится в медицинском составе в диапазоне от 0,1 до 70 масс. %.

[0079]

Для такого медицинского состава могут быть использованы любые неограничивающие пути введения, и такие пути введения могут быть определены в зависимости от различных форм состава, возраста, пола, болезненных состояний пациентов и других условий. Например, таблетки, пилюли, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы и капсулы можно вводить перорально. Инъекционные формы можно вводить внутривенно по отдельности или в сочетании с общепринятой заместительной жидкостью, такой как глюкоза и аминокислота, и при необходимости также могут быть введены по отдельности внутримышечно, внутрикочно, подкожно или интраперитонеально. Суппозитории могут быть введены интаректально.

[0080]

Размеры дозировки такого медицинского состава могут быть необязательно выбраны в зависимости от режима дозирования, возраста, пола, степени тяжести заболевания пациентов и других условий, и соединение согласно настоящему изобретению обычно может вводиться в диапазоне от 0,01 до 100 мг, предпочтительно в диапазоне от 0,1 до 50 мг в сутки на 1 кг массы тела единовременно или в виде нескольких отдельных доз. Размеры дозировки варьируют в зависимости от различных состояний, и меньшие, чем вышеупомянутые диапазоны, размеры дозировки могут быть достаточными, или большие, чем вышеупомянутые диапазоны, количества могут быть приемлемыми.

ПРИМЕРЫ

[0081]

Настоящее изобретение подробно описано в представленных ниже Справочных примерах, Примерах и Тестовых примерах, но не ограничивается ими. Указанные примеры могут быть модифицированы без выхода за рамки объема настоящего изобретения.

В настоящем документе могут быть использованы следующие сокращения.

REX: Справочный пример №

EX: Пример №

STR: Структурная формула (в формулах, структуры с пометкой «Chiral» относятся к абсолютным конфигурациям).

RProp: Способ получения (продукт получают с использованием соответствующего исходного вещества в соответствии со способом, описанным в Справочном примере с определенным №).

Prop: Способ получения (продукт получают с использованием соответствующего исходного вещества в соответствии со способом, описанным в Примере с определенным №).

Data: физические данные (NMR1: δ (м.д.) в ^1H -ЯМР (диметилсульфоксид- d_6); NMR2: δ (м.д.) в ^1H -ЯМР (CDCl_3); NMR3: δ (м.д.) в ^1H -ЯМР (CD_3OD); NMR4: δ (м.д.) в ^1H -ЯМР (в смеси CDCl_3 и диметилсульфоксида- d_6))

AcOEt: этилацетат

AcOH: уксусная кислота

AcOMe: метилацетат

AcONa: натрия ацетат

9-BBN: 9-борабицикло[3.3.1]нонан

BBr_3 : бора трибромид

Boc_2O : ди-*трет*-бутилдикарбонат

$n\text{-BuLi}$: *n*-бутиллитий

CDI: 1,1'-карбонилдиимидазол

Cs_2CO_3 : цезия карбонат

DCE: 1,2-дихлорэтан

DCM: дихлорметан

DEAD: диэтилазодикарбоксилат

DHP: 3,4-дигидро-2H-пиран

DIBAL: диизобутила алюмогидрид

DIPEA: диизопропилэтиламин

DMA: N, N-диметилацетамид

DMAP: 4-(диметиламино)пиридин

DME: диметоксиэтан

DMEDA: N, N'-диметил-1,2-этилендиамин

DMF: N, N-диметилформамид

DMSO: диметилсульфоксид

DPPA: дифенилфосфорилазид

DPPP: 1,3-дифенилфосфинопропан

Et_2O : диэтиловый эфир

EtOH: этанол

HATU: O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурия
гексафторфосфат

HCl: соляная кислота

HCO_2Na : натрия формиат

гексан: *n*-гексан

HOBT: 1-гидроксibenзотриазол

IBX: 2-йодоксибензойная кислота

Im: имидазол

IPA: 2-пропанол

IPE: диизопропиловый эфир

K_2CO_3 : калия карбонат

KHCO_3 : калия гидрокарбонат
 KOtBu : калия *трет*-бутоксид
 KOH : калия гидроксид
 K_3PO_4 : калия ортофосфат
 LAH : лития алюмогидрид
 LDA : лития диизопропиламид
 LHMDS : лития гексаметилдисилазид
 LiOH : лития гидроксид
 MCPBA : *мета*-хлорпероксибензойная кислота
 MeCN : ацетонитрил
 MEK : 2-бутанон
 MeOH : метанол
 NaBH_4 : натрия боргидрид
 NaNH : натрия гидрид
 NaHCO_3 : натрия гидрокарбонат
 NaOH : натрия гидроксид
 NaOtBu : натрия *трет*-бутоксид
 Na_2SO_4 : натрия сульфат
 NCS : N-хлорсукцинимид
 NH_4Cl : аммония хлорид
 NMO : N-метилморфолин
 NMP : N-метилпирролидон
 Pd/C : палладированный уголь
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
 Ph : фенил
 PPTS : пиридиния *пара*-толуолсульфонат
 Py : пиридин
 TBAF : тетра-*n*-бутиламмония фторид
 TBDMSCl : *трет*-бутилдиметилсилилхлорид
 TEA : триэтиламин
 TFA : Трифторуксусная кислота
 THF : тетрагидрофуран
 TMPDA : N, N, N', N'-тетраметил-1,3-пропандиамин
 TMSCl : хлортриметилсилан
 TsCl : *пара*-толуолсульфонилхлорид
 WSC : 3-этил-1-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
 xantphos : 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
 ZCl : бензилхлороформиат

В контексте настоящего документа, «комнатная температура» обычно относится к температуре приблизительно от 10°C приблизительно до 35°C. Если не указано иное, то

соотношения в смешанных растворителях относятся к соотношению по объему (об/об). Если не указано иное, то % относятся % по массе (масс.%).

Спектры ^1H -ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс) измеряли на Фурье-ЯМР-спектрометре (любом из Bruker AVANCE 300 (300 МГц), Bruker AVANCE 500 (500 МГц), Bruker AVANCE III 400 (400 МГц) и Bruker AVANCE III 500 (500 МГц)) при комнатной температуре.

Для проведения колоночной хроматографии на щелочном силикагеле использовали модифицированный аминопропилсиланом силикагель.

Абсолютную конфигурацию соединения определяли методом рентгенокристаллографии (например, Shigeru Ooba and Shigenobu Yano, "Kagakusha no tame no Kisokoza 12 X-ray crystallography" (1 ed., 1999)) или устанавливали согласно эмпирическим правилам асимметрического эпоксидирования по Shi (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).

[0082]

Справочные примеры

Справочный пример 1

К суспензии Pd/C (NX типа; 500 мг) в THF (80 мл) добавляли метил-6-(бензиламино)-2-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилат (5 г) и 10% HCl-MeOH (80 мл), и перемешивали смесь в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через Celite и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали с получением метил-6-амино-2-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилата (3,83 г).

[0083]

Справочный пример 2

К суспензии TEA (3,87 мл) и Pd(OH)₂ (280 мг) в THF (50 мл) добавляли метил-6-амино-2-хлор-5-фторпиридин-3-карбоксилат (2,837 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода при давлении 1 атм в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через Celite и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали, и добавляли к полученному остатку насыщенный водный NaHCO₃ раствор и AcOEt. AcOEt-слой разделяли и сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат с получением метил-6-амино-5-фторпиридин-3-карбоксилата (2,03 г).

[0084]

Справочный пример 3

К раствору 2-хлор-5-фторбензойной кислоты (1,026 г) в DCM при 0°C добавляли (COCl)₂ (1,543 мл) и DMF (14 мкл), и перемешивали смесь в течение 1 часа и концентрировали. Полученный остаток растворяли в DCM (2,0 мл), и добавляли растворенный остаток к раствору метил-6-амино-5-фторпиридин-3-карбоксилата (1 г) и пиридин (15 мл) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение ночи, а затем добавляли воду. Выпавшее в остаток кристаллическое вещество фильтровали и промывали водой с получением метил-6-(2-хлор-5-фторбензамидо)-5-фторпиридин-3-карбоксилата (1,25 г).

[0085]

Справочный пример 4

К раствору метил-6-(2-хлор-5-фторбензамидо)-5-фторпиридин-3-карбоксилата (1,25 г) в MeOH (10 мл) добавляли 5н водный раствор NaOH (1,148 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор подкисляли добавлением HCl, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали водой и Et₂O с получением 6-(2-хлор-5-фторбензамидо)-5-фторпиридин-3-карбоновой кислоты (678,3 мг).

[0086]

Справочный пример 5

Суспензию 5-бром-1-инданоксима (108 г) в DCM (600 мл) охлаждали на льду, и добавляли TEA (80 мл) и *para*-TsCl (109 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Приблизительно половину растворителя удаляли в условиях пониженного давления, а затем к реакционной смеси добавляли воду. Смесь перемешивали, осадок фильтровали и промывали смесью гексан/AcOEt=1/1 с получением белого твердого вещества. Водный слой повторно экстрагировали DCM. Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали, затем концентрировали фильтрат, осадок фильтровали и промывали смесью гексан:AcOEt=1:1. Полученные твердые вещества объединяли с получением [(1E)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-илиден]амино-4-метилбензол-1-сульфоната (166,37 г).

[0087]

Справочный пример 6

Суспензию [(1E)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-илиден]амино-4-метилбензол-1-сульфоната (4,77 г) в TFA (24 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. TFA удаляли в условиях пониженного давления, а затем полученное вещество нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагировали DCM. DCM-слой промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным MgSO₄. Смесь фильтровали, а затем концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученное черное масло очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt). Фракции концентрировали, твердые вещества фильтровали и промывали смесью гексан/AcOEt=1:1 с получением 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-она (1,14 г).

[0088]

Справочный пример 7

К 2-(дифторметил)бензойной кислоте (2,238 г) добавляли толуол (20 мл), (COCl)₂ (2,268 мл) и каплю DMF, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1

часа. Реакционный раствор концентрировали с получением хлорангидрида. Метил-6-аминоникотинат (2,374 г) суспендировали в пиридине (20 мл), и в условиях охлаждения на льду добавляли раствор хлорангидрида в MeCN (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли воду, и фильтровали выпавшее в осадок кристаллическое вещество. Кристаллическое вещество промывали водой и сушили на воздухе с получением метил-6-[2-(дифторметил)бензамидо]пиридин-3-карбоксилата (3,60 г).

[0089]

Справочный пример 8

К метил-6-[2-(дифторметил)бензамидо]пиридин-3-карбоксилату (3,60 г) добавляли THF (18 мл) и 2н водный раствор LiOH (17,63 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем удаляли THF в условиях пониженного давления. К смеси добавляли воду (30 мл) и концентрированную HCl (5 мл). Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали и промывали водой. Кристаллическое вещество сушили на теплом воздухе с получением 6-[2-(дифторметил)бензамидо]пиридин-3-карбоновой кислоты (3,19 г).

[0090]

Справочный пример 9

Суспензию метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилата (0,703 г), 2-хлорбензамида (0,962 г), Cs₂CO₃ (1,67 г), xantphos (0,225 г) и Pd₂(dba)₃ (0,12 г) в диоксане (20 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 80°C в течение 9 часов. Суспензию охлаждали, затем к суспензии добавляли AcOEt и воду, и перемешивали смесь. Нерастворимые вещества удаляли через Celite. Фильтрат разделяли, органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Растворитель удаляли, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением метил-5-(2-хлорбензамидо)пиазин-2-карбоксилата (1,05 г).

[0091]

Справочный пример 10

К метил-5-(2-хлорбензамидо)пиазин-2-карбоксилату (469 мг) добавляли MeOH (4,7 мл), а затем в условиях охлаждения на льду добавляли 5н водный раствор NaOH (1,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем корректировали до pH=7 добавлением 1н HCl (6,5 мл) в условиях охлаждения на льду. Осадок фильтровали и сушили при 60°C с получением 5-(2-хлорбензамидо)пиазин-2-карбоновой кислоты (89 мг). Фильтрат дополнительно концентрировали, и корректировали водный слой до pH=4 добавлением 1н HCl. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали и сушили при 60°C с получением 5-(2-хлорбензамидо)пиазин-2-карбоновой кислоты (330 мг).

[0092]

Справочный пример 11

К раствору 2-хлор-6-метилбензойной кислоты (1,08 г) в DCM (25 мл) в условиях охлаждения на льду добавляли DMF (50 мкл) и $(\text{COCl})_2$ (1,7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем удаляли растворитель, и растворяли полученное вещество в DCM (10 мл). Полученный раствор добавляли к раствору метил-6-аминоникотината (0,965 г) и DIPEA (5,5 мл) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 37 часов. Растворитель удаляли, а затем к полученному раствору добавляли AcOEt и воду. Смесь разделяли, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным MgSO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением сложного этилового эфира. К сложному эфиру добавляли EtOH (12 мл), а затем в условиях охлаждения на льду добавляли 5н водный раствор NaOH (3,8 мл). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 7 часов, а затем в условиях охлаждения на льду добавляли 5н HCl (3,8 мл). Полученный осадок фильтровали и сушили при 60°C с получением 6-(2-хлор-6-метилбензамидо)пиридин-3-карбоновой кислоты (0,686 г).

[0093]

Справочный пример 12

Метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилат (879 мг), 2-трифторметилбензамид (1,05 г), Cs_2CO_3 (2,31 г), xantphos (0,268 г) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,141 г) перемешивали в диоксане (25,5 мл) в атмосфере аргона при 80°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали, а затем добавляли AcOEt и воду, и перемешивали смесь. Затем, нерастворимые вещества фильтровали через Celite. Фильтрат разделяли, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли, а затем очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). Полученное вещество подтверждали как метил-5-[(2-(трифторметил)бензамидо)пиазин-2-карбоксилат (1,69 г) методом ^1H -ЯМР (CDCl_3). К нему добавляли MeOH (16,5 мл), а затем в условиях охлаждения на льду добавляли 5н водный раствор NaOH (4,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь корректировали до pH=4 добавлением 5н HCl (4,1 мл), полученный осадок фильтровали и сушили при 60°C с получением 5-[2-(трифторметил)-бензамидо]пиазин-2-карбоновой кислоты (1,56 г).

[0094]

Справочный пример 13

2-Метилфуран-3-карбоновую кислоту (2,87 г) растворяли в DMA (30 мл), охлаждали смесь на льду, а затем добавляли SOCl_2 (1,963 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут, и добавляли метил-4-амино-3-метоксибензоат (3,75 г). Затем, перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем добавляли воду. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали. Полученное твердое вещество растворяли в THF (30 мл), а затем добавляли 2н водный раствор LiOH (31,0 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. К смеси добавляли 1н HCl (90 мл), и перемешивали смесь в течение 30 минут в условиях охлаждения на льду. Выпавшее в

осадок кристаллическое вещество фильтровали, промывали водой, а затем сушили на теплом воздухе с получением 3-метокси-4-(2-метилфуран-3-амидо)бензойной кислоты (4,81 г).

[0095]

Справочный пример 14

К раствору метил-4-амино-3-метоксибензоата (2,0 г) в пиридине (27 мл) в атмосфере азота добавляли 2-(трифторметил)-бензоилхлорид (1,7 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли воду, осадок фильтровали и промывали водой. К полученному твердому веществу добавляли MeOH (30 мл) и 5н водный раствор NaOH (4,4 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением 5н соляной кислоты и воды. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 3-метокси-4-(2-(трифторметил)бензамидо)бензойной кислоты (3,2 г).

[0096]

Справочный пример 15

К раствору метил-3-фтор-4-[2-(трифторметил)бензамидо]-бензоата (5,03 г) в MeOH (50 мл) при комнатной температуре добавляли 1н водный раствор NaOH (22,11 мл), и перемешивали смесь в течение ночи. Добавляли 1н HCl до подкисления смеси, а затем перемешивали смесь в течение 2 часов. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе при 60°C с получением 3-фтор-4-[2-(трифторметил)-бензамидо]бензойной кислоты (4,70 г).

[0097]

Справочный пример 16

К раствору метил-4-амино-3-(метоксиметокси)бензоата (10,6 г) в пиридине (100 мл) добавляли 2-хлорбензоилхлорид (6,99 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После подтверждения исчезновения исходных веществ, смесь вливали в воду, полученный порошок фильтровали, промывали водой и сушили с получением метил-4-(2-хлорбензамидо)-3-(метоксиметокси)бензоат (количественный выход).

[0098]

Справочный пример 17

К суспензии метил-4-(2-хлорбензамидо)-3-(метоксиметокси)-бензоата (17,5 г) в MeOH (200 мл) добавляли 5н водный NaOH (20 мл), и перемешивали смесь при 60°C в течение 4,5 часов. После концентрирования смеси, к смеси добавляли 5н HCl (20 мл). Полученный порошок фильтровали, промывали водой, а затем сушили с получением 4-(2-хлорбензамидо)-3-(метоксиметокси)бензойной кислоты (15,2 г).

[0099]

Справочный пример 18

К раствору метил-4-амино-3-(метоксиметокси)бензоата (10 г) в пиридине (50 мл) добавляли 2-(трифторметил)бензоилхлорид (7,67 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. После подтверждения получения сложного эфира методом LCMS, к реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой концентрировали. К остатку добавляли MeOH, что приводило к растворению остатка. К раствору добавляли 5н водный раствор NaOH (20 мл), и перемешивали смесь при 60°C. После перемешивания в течение 8 часов, смесь охлаждали, а затем концентрировали. К концентрату добавляли 5н HCl (20 мл) с получением порошка, порошок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 3-(метоксиметокси)-4-[2-(трифторметил)-бензамидо]бензойной кислоты (16,5 г).

[0100]

Справочный пример 19

К раствору 2-хлор-4-фторбензоилхлорида (1,0 мл) в DMA (10 мл) добавляли 4-амино-3-метоксибензойную кислоту (1,253 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем, добавляли воду, и перемешивали смесь. Выпавший в осадок порошок фильтровали, промывали водой, а затем сушили с получением 4-(2-хлор-4-фторбензамидо)-3-метоксибензойной кислоты (2,4 г).

[0101]

Справочный пример 21

2-Хлор-5-фторбензойную кислоту (5,63 г) растворяли в DMA (50 мл), и добавляли SOCl₂ (2,82 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, а затем добавляли 4-амино-3-фторбензойную кислоту (5 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем добавляли воду. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой, а затем сушили при 60°C с получением 4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-3-фторбензойной кислоты (9,59 г).

[0102]

Справочный пример 22

К раствору 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (2,5 г) в безводном DCM (40 мл) при комнатной температуре добавляли SOCl₂ (0,844 мл) и DMF (45 мкл), и перемешивали смесь при 40°C в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали, и раствор полученного хлорангидрида в безводном DCM (20 мл) при 0°C по каплям добавляли к раствору метил-6-аминоникотината (1,759 г) и пиридина (1,870 мл) в безводном DCM (50 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, а затем добавляли 1н HCl, и дважды экстрагировали смесь смесью AcOEt/гексан (10/1). Объединенный органический слой промывали водным раствором NaHCO₃, сушили над безводным MgSO₄, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt), а затем кристаллизовали из смеси ацетон-Et₂O. Фильтрат дополнительно концентрировали, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt). Полученное вещество кристаллизовали из смеси Et₂O/н-гексан и фильтровали. Продукты

объединяли с получением метил-6-{4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоксилата (3,36 г).

[0103]

Справочный пример 23

К раствору метил-6-{4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоксилата (3,85 г) в MeOH–THF (50 мл–40 мл) при комнатной температуре добавляли 1н водный раствор NaOH (16,48 мл), и перемешивали смесь в течение ночи. Смесь подкисляли добавлением 1н HCl и экстрагировали AcOEt. Водный слой дополнительно экстрагировали AcOEt, а затем объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, а затем фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Полученный белый порошок фильтровали, промывали гексаном, и сушили на воздухе с получением 6-{4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (3,26 г).

[0104]

Справочный пример 25

К 2-бром-1-(диформетил)-4-фторбензолу (4,95 г) добавляли DMF (50 мл), MeOH (10 мл) и TEA (10 мл). Добавляли Pd(OAc)₂ (0,494 г) и DPPP (0,907 г), и перемешивали смесь в атмосфере монооксида углерода при давлении 1 атм при 70°C в течение 24 часов. Затем, к смеси добавляли воду и AcOEt, и фильтровали нерастворимые вещества. К фильтрату добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением метил-2-(диформетил)-5-фторбензоата (2,08 г).

[0105]

Справочный пример 26

К метил-2-(диформетил)-5-фторбензоату (2,07 г) добавляли MeOH (15 мл) и 5н водный раствор NaOH (4,06 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавляли воду и 1н HCl, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением 2-(диформетил)-5-фторбензойной кислоты (1,83 г).

[0106]

Справочный пример 27

К раствору 4-амино-3-метоксибензойной кислоты (1,0 г) в DMA (8,0 мл) в условиях охлаждения на льду в атмосфере азота по каплям добавляли *орто*-толуолилхлорид (0,74 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К смеси добавляли воду, осадок фильтровали и промывали водой с получением 3-метокси-4-(2-метилбензамидо)бензойной кислоты (1,6 г).

[0107]

Справочный пример 30

К раствору 2-хлор-5-метилбензойной кислоты (0,83 г) в DMA (6,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по каплям добавляли SOCl_2 (0,36 мл), и перемешивали смесь в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли 4-амино-3-метоксибензойную кислоту (1,0 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К смеси добавляли воду, осадок фильтровали и промывали водой с получением 3-метокси-4-(2-хлор-5-метилбензамидо)бензойной кислоты (1,4 г).

[0108]

Справочный пример 31

К раствору 2-хлор-5-метилбензойной кислоты (0,83 г) в DCM (3 мл) в атмосфере азота добавляли $(\text{COCl})_2$ (0,51 мл) и DMF (19 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали, в условиях охлаждения на льду по каплям добавляли полученный остаток к раствору метил-6-аминоникотината (0,74 г) в пиридине (4,0 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К реакционному раствору добавляли воду, осадок фильтровали и промывали водой. К полученному твердому веществу добавляли MeOH (12 мл) и 5н водный раствор NaOH (4,9 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением 5н HCl (4,9 мл) и воды в условиях охлаждения на льду, осадок фильтровали и промывали водой с получением 6-(2-хлор-5-метилбензамидо)пиридин-3-карбоновой кислоты (1,03 г).

[0109]

Справочный пример 32

Метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилат (4,44 г), 2-хлор-5-фторбензамид (6,70 г), Cs_2CO_3 (10,9 г), Pd_2dba_3 (0,754 г) и xantphos (1,4 г) суспендировали в диоксане (150 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при 80°C в течение 5 часов. Смесь перегоняли с AcOEt, а затем добавляли воду. Нерастворимые вещества фильтровали. Фильтрат экстрагировали AcOEt, промывали насыщенным солевым раствором, а затем сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt/гексан). Полученное вещество концентрировали, а затем сушили в условиях вакуума с получением метил-5-(2-хлор-5-фторбензамидо)пиазин-2-карбоксилата (9,6 г).

[0110]

Справочный пример 33

Метил-5-(2-хлор-5-фторбензамидо)пиазин-2-карбоксилат (9,6 г) растворяли в MeOH (100 мл). К раствору добавляли 5н водный раствор NaOH (18,60 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь корректировали до $\text{pH} < 4$ добавлением 5н HCl и разбавляли водой. Затем, полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и AcOEt и сушили при 60°C с получением 5-(2-хлор-5-фторбензамидо)пиазин-2-карбоновой кислоты (6,2 г).

[0111]

Справочный пример 35

Смесь 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-она (1,0 г), 1,4-диоксана (10,0 мл), метил-6-хлорникотината (1,39 г), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,124 г), xantphos (0,197 г) и Cs_2CO_3 (2,88 г) перемешивали в течение 1 суток при нагревании с обратным холодильником в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, к реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением метил-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиридин-3-карбоксилата (1,76 г).

[0112]

Справочный пример 37

К метил-6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиридин-3-карбоксилату (1,76 г) добавляли MeOH (10,0 мл) и 5н водный раствор NaOH (6,23 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционный раствор подкисляли добавлением 5н HCl в условиях охлаждения на льду, осадок фильтровали и промывали водой с получением 6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты (1,63 г).

[0113]

Справочный пример 39

Смесь 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-она (0,509 г), метил-4-йод-3-метоксибензоата (1,01 г), CuI (66,0 мг), DMEDA (74,0 мкл), K_3PO_4 (1,47 г) и толуола (5,0 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 1 суток. Реакционный раствор фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением метил-3-метокси-4-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)бензоата (1,08 г).

[0114]

Справочный пример 41

К раствору 4-фтор-2-метилбензойной кислоты (2,77 г) в DMA (50 мл) в атмосфере азота добавляли SOCl_2 (1,379 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем, добавляли 4-амино-3-метоксибензойную кислоту (3 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем добавляли воду. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали и промывали водой с получением 4-(4-фтор-2-метилбензамидо)-3-метоксибензойной кислоты (5,20 г).

[0115]

Справочный пример 44

К раствору 2-(дифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (1,0 г) в DCM (3 мл) в атмосфере азота добавляли $(\text{COCl})_2$ (0,556 мл) и DMF (1 капля), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем при 50°C в течение 30 минут.

Остаток по каплям добавляли к раствору метил-6-аминоникотината (1,06 г) в пиридине (8,0 мл) в условиях охлаждения на льду, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 суток. К реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) и путем перекристаллизации (гексан/AcOEt) с получением метил-6-[2-(дифторметил)пиридин-3-амидо]пиридин-3-карбоксилата (732 мг).

[0116]

Справочный пример 45

Смесь метил-6-[2-(дифторметил)пиридин-3-амидо]пиридин-3-карбоксилата (732 мг), THF (4,0 мл) и 2н водного раствора LiOH (3,57 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением 5н HCl в условиях охлаждения на льду, осадок фильтровали и промывали водой с получением 6-[2-(дифторметил)пиридин-3-амидо]пиридин-3-карбоновой кислоты (603 мг).

[0117]

Справочный пример 48

Метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилат (1,0 г), [1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (1,257 г), Cs₂CO₃ (2,454 г), Pd₂dba₃ (0,170 г) и xantphos (0,315 г) суспендировали в диоксане (30 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли AcOEt, а затем добавляли воду. Нерастворимые вещества фильтровали. Фильтрат экстрагировали AcOEt, промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным Na₂SO₄. Фильтрат фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления, а затем очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). Полученное вещество концентрировали, а затем сушили в условиях вакуума с получением метил-5-{[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиазин-2-карбоксилата (1,49 г).

[0118]

Справочный пример 49

Метил-5-{[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиазин-2-карбоксилат (1,49 г) растворяли в MeOH (30 мл), добавляли 5н водный раствор NaOH (1,788 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь корректировали до pH=5-6 добавлением 5н HCl, и добавляли воду. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали, промывали водой и AcOEt, и сушили при 60°C с получением 5-{[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиазин-2-карбоновой кислоты (1,3 г).

[0119]

Справочный пример 53

Метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилат (692 мг), 4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (948,7 мг), Cs₂CO₃ (1697 мг), Pd₂dba₃ (183 мг) и xantphos (348 мг)

суспендировали в диоксане (25 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при 80°C в течение 2 суток. Смесь разбавляли AcOEt, а затем добавляли воду. Смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). Полученное вещество концентрировали, а затем полученное твердое вещество диспергировали, промывали смесью AcOEt/гексан, фильтровали и сушили при 60°C с получением метил-5-{4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиразин-2-карбоксилата (1,1 г).

[0120]

Справочный пример 54

Метил-5-{4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиразин-2-карбоксилат (1,1 г) суспендировали в MeOH (18 мл), и добавляли 5н водный раствор NaOH (1,879 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Смесь корректировали до pH=5-6 добавлением 5н HCl. К смеси добавляли воду, и перемешивали смесь в условиях охлаждения на льду. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали и сушили при 60°C с получением 5-{4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиразин-2-карбоновой кислоты (620,8 мг).

[0121]

Справочный пример 55

4-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (1,0 г) суспендировали в толуоле (10 мл), а затем добавляли (COCl)₂ (0,442 мл) и DMF (16 мкл) в условиях охлаждения на льду. Затем, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и в условиях охлаждения на льду по каплям добавляли раствор полученного хлорангидрида в MeCN (10 мл) к суспензии метил-6-аминоникотината (0,640 г) в пиридине (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа. К смеси добавляли воду, и фильтровали выпавшее в осадок твердое вещество. Твердое вещество суспендировали в MeOH (20 мл), и добавляли 5н NaOH (2,102 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь корректировали до pH=5 добавлением 5н HCl. К смеси добавляли воду, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили при 60°C с получением 6-{4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (1,00 г).

[0122]

Справочный пример 58

2-Фенил-3-пиридинкарбоновую кислоту (1,00 г) суспендировали в толуоле (10 мл), в условиях охлаждения на льду добавляли (COCl)₂ (0,479 мл) и DMF (35 мкл), смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и суспендировали полученный хлорангидрид в MeCN (5 мл). Затем, в условиях охлаждения на льду добавляли метил-6-аминоникотинат (0,694 г) и пиридин (20 мл), и перемешивали смесь в течение 1 часа. Затем, к смеси добавляли воду, и фильтровали полученное твердое вещество. Твердое

вещество суспендировали в MeOH (20 мл), и добавляли 5н водный раствор NaOH (1,825 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь корректировали до pH=5 добавлением 5н HCl. К смеси добавляли воду, полученное твердое вещество фильтровали и сушили при 60°C с получением 6-(2-фенилпиридин-3-амидо)пиридин-3-карбоновой кислоты (849,3 мг).

[0123]

Справочный пример 59

Метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилат (459 мг), 2-фенилпиридин-3-карбоксамид (580,3 мг), Cs₂CO₃ (1127 мг), Pd₂dba₃ (122 мг) и xantphos (231 мг) суспендировали в диоксане (15 мл), и перемешивали смесь в атмосфере аргона при 80°C в течение 60 часов. Смесь разбавляли AcOEt, затем добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, а затем очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt). Полученное вещество концентрировали и сушили в условиях вакуума с получением метил-5-(2-фенилпиридин-3-амидо)пиазин-2-карбоксилата (417,2 мг).

[0124]

Справочный пример 61

К суспензии 5-фтор-2-метилбензойной кислоты (3,99 г) в DCM (50 мл) при 0°C добавляли (COCl)₂ (5,14 мл) и DMF (91 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, а затем дважды подвергали азеотропной перегонке с DCM. Раствор остатка в DCM добавляли к раствору метил-6-амино-5-фторпиридин-3-карбоксилата (2 г) в DCM (30 мл) и пиридине (9,51 мл), и перемешивали смесь в течение ночи. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали 1н HCl и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и добавляли к полученному остатку MeOH (50 мл) и 5н водный раствор NaOH (5,17 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нейтрализовали добавлением HCl, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили с получением 5-фтор-6-(5-фтор-2-метилбензамидо)пиридин-3-карбоновой кислоты (2,54 г).

[0125]

Справочный пример 62

К суспензии 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-она (1,0 г), 1-хлор-4-фтор-2-йодбензола (1,134 г), DMEDA (0,094 мл) и K₃PO₄ (1,878 г) в толуоле (10 мл) под струей азота добавляли CuI (0,084 г), и перемешивали смесь при 90°C в атмосфере азота в течение ночи. Затем, при комнатной температуре добавляли 1-хлор-4-фтор-2-йодбензол (0,3 г), и перемешивали смесь при 90°C в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали, а затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали

методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/АсОEt) с получением 6-бром-2-(2-хлор-5-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-1-она (0,75 г).

[0126]

Справочный пример 69

К раствору 6-бром-2-(2-хлор-5-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-1-она (0,75 г) в DMA (7,5 мл) добавляли *трет*-бутилакрилат (0,929 мл), LiCl (0,090 г) и TEA (1,474 мл), а затем к смеси под струей азота добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (0,074 г). Смесь перемешивали при 150°C в атмосфере азота в течение 5 часов. Затем, при комнатной температуре добавляли воду, и экстрагировали смесь АсОEt. Органический слой концентрировали, а затем очищали полученный неочищенный продукт методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/АсОEt) с получением *трет*-бутил-(2Е)-3-[2-(2-хлор-5-фторфенил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил]проп-2-еноата (0,85 г).

[0127]

Справочный пример 70

К раствору *трет*-бутил-(2Е)-3-[2-(2-хлор-5-фторфенил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-ил]проп-2-еноата (0,85 г) в THF:H₂O (3:2, 10 мл) добавляли NaIO₄ (2,262 г) и OsO₄ (иммобилизованный кат.; 0,230 г), и перемешивали смесь при 50°C в течение 2,5 часов. Смесь охлаждали, а затем фильтровали через Celite. К фильтрату добавляли воду, и экстрагировали смесь АсОEt. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-хлор-5-фторфенил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбальдегида (0,7 г, неочищ.). К раствору 2-(2-хлор-5-фторфенил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбальдегида (0,7 г) в DCM/*t*-BuOH/H₂O (1/1/1; 6 мл) добавляли 2-метил-2-бутен (1,221 мл), NaClO₂ (1,042 г) и NaH₂PO₄ (1,383 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду, смесь экстрагировали АсОEt и промывали насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-хлор-5-фторфенил)-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-6-карбоновой кислоты (0,67 г).

[0128]

Справочный пример 79

К раствору 5-фтор-2-(трифторметил)бензойной кислоты (2,54 г) в DMA (20 мл) добавляли SOCl₂ (0,933 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Методом LC-MS обнаруживали оставшиеся исходные вещества, и добавляли к смеси дополнительно SOCl₂ (0,170 мл). Затем, смесь перемешивали в течение 1 часа. К смеси добавляли 4-амино-*мета*-толуиловую кислоту (1,757 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем, смесь гомогенизировали добавлением 5н водного раствора NaOH (20 мл) и воды, а затем промывали водный слой АсОEt. Водный слой подкисляли добавлением 5н HCl, а затем добавляли iPr₂O. Смесь перемешивали некоторое время, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и

сушили при 60°C с получением 4-[5-фтор-2-(трифторметил)бензамидо]-3-метилбензойной кислоты (2,874 г).

[0129]

Справочный пример 81

4,4'-Дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (1,75 г) растворяли в DMA (10 мл), добавляли SOCl_2 (0,709 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли 4-аминобензойную кислоту (1,025 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Методом LC-MS обнаруживали исчезновение исходных веществ. К реакционному раствору добавляли воду, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе при 60°C, а затем сушили в условиях пониженного давления при 60°C с получением 4-{4,4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}бензойной кислоты (2,58 г).

[0130]

Справочный пример 95

К раствору 4,2'-дифтор-1,1'-бифенил-2-карбоновой кислоты (2,00 г) в DCM (50 мл) в атмосфере азота добавляли $(\text{COCl})_2$ (1,495 мл) и DMF (50 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали, а затем растворяли остаток в DCM (50 мл). Затем, по каплям добавляли метил-6-аминоникотинат (1,364 г) и пиридин (2,072 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, а затем растворяли концентрат в THF (15 мл) и MeOH (15 мл). В условиях охлаждения на льду нему добавляли 5н водный раствор NaOH (5,12 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением 5н соляной кислоты и воды в условиях охлаждения на льду, полученный осадок фильтровали и промывали водой с получением 6-{2',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (2,60 г).

[0131]

Справочный пример 97

4-Фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (2,5 г) растворяли в DMA (100 мл), добавляли DMF (10 мкл) и SOCl_2 (0,963 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли 4-аминобензойную кислоту (1,420 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляли воду, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили на воздухе при 60°C с получением 4-{4-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-2-амидо}бензойной кислоты (3,8 г).

[0132]

Справочный пример 98

4-Фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (2,5 г) растворяли в DMA (20 мл), добавляли SOCl_2 (0,963 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли 4-амино-3-

фторбензойную кислоту (1,606 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток кристаллизовали из DCM. Полученное твердое вещество диспергировали и промывали смесью AcOEt/гексан=1/3, фильтровали и сушили на воздухе с получением 3-фтор-4-{4-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-2-амидо}бензойной кислоты (3,32 г).

[0133]

Справочный пример 99

4-Фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (2,5 г) растворяли в DCM/DMA=2/1 (120 мл), к смеси добавляли (COCl)₂ (10,15 мл) и пиридин (1,642 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционный раствор концентрировали, и добавляли DCM (50 мл) и DMA (30 мл). Затем, последовательно добавляли метил-6-аминоникотинат (1,576 г) и пиридин (1,642 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Методом LC-MS обнаруживали исчезновение исходных веществ, но выход диацила составлял приблизительно 10%. Реакционный раствор концентрировали. Остаток растворяли в MeOH/THF=1/1 (60 мл), добавляли 1н NaOH (30 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционный раствор концентрировали и промывали небольшим количеством AcOEt, и разделяли водный слой. К полученному водному слою добавляли 5н HCl (7 мл), и корректировали смесь до pH 3-4 путем дополнительного добавления 1н HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили на воздухе при 60°C с получением 6-{4-фтор-2'-метокси-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (2,26 г).

[0134]

Справочный пример 109

К раствору 4,3'-дифтор-1,1'-бифенил-2-карбоновой кислоты (2,0 г) в DCM (30 мл) в атмосфере азота добавляли (COCl)₂ (1,495 мл) и DMF (51 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Остаток в условиях охлаждения на льду по каплям добавляли к раствору метил-6-аминоникотината (1,364 г) в пиридине (15 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли воду, осадок фильтровали и промывали водой. К полученному твердому веществу добавляли MeOH (20 мл), THF (20 мл) и 5н водный раствор NaOH (5,12 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением 5н соляной кислоты и воды в условиях охлаждения на льду, осадок фильтровали и промывали IPE с получением 6-{3',4'-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (2,38 г).

[0135]

Справочный пример 116

7-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-он (3 г), метил-4-йодбензоат (4,88 г), CuI (0,354 г), DMEDA (0,396 мл) и K_3PO_4 (7,90 г) смешивали в 1,4-диоксане (50 мл), и перемешивали смесь при 90°C в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite, а затем промывали фильтрат водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , и удаляли растворитель. Полученное неочищенное кристаллическое вещество промывали Et_2O и сушили на воздухе при 60°C с получением метил-4-(7-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)бензоата (4,42 г).

[0136]

Справочный пример 121

Раствор метил-4-(7-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)бензоата (4,42 г) в EtOH (90 мл) охлаждали на льду, а затем добавляли 5н водный раствор NaOH (14,97 мл) и воду. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли, а затем корректировали остаток до pH=1 добавлением 5н HCl. Полученное кристаллическое вещество фильтровали и сушили на воздухе при 60°C с получением 4-(7-метил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)бензойной кислоты (2,45 г).

[0137]

Справочный пример 137

К раствору 2-хлорбензоилхлорида (0,227 мл) в DMA (8 мл) добавляли 4-амино-3-метоксибензойную кислоту (300 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду, и перемешивали смесь в течение 30 минут. Затем, осадок фильтровали, промывали водой и Et_2O и сушили на воздухе при 60°C с получением 4-(2-хлорбензамидо)-3-метоксибензойной кислоты (470 мг).

[0138]

Справочный пример 138

К суспензии 2-(трифторметил)пиридин-3-карбоновой кислоты (9,76 г) в DCM (200 мл) при 0°C добавляли $(COCl)_2$ (13,41 мл) и DMF (0,119 мл), и перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа, а затем перемешивали при 30–40°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, а затем разбавляли концентрат DCM. Полученный раствор добавляли к суспензии метил-6-аминоникотината (7,77 г) в пиридине (20,65 мл) и DCM (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем удаляли DCM в условиях пониженного давления. К остатку добавляли воду, и экстрагировали смесь $AcOEt$. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в MeOH–THF (4:1; 200 мл), а затем добавляли 5н водный раствор NaOH (20,43 мл), и перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали и удаляли MeOH. Затем, остаток разбавляли водой и корректировали до pH (4–5) добавлением водн. HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали водой с получением 6-[2-(трифторметил)пиридин-3-амидо]пиридин-3-карбоновой кислоты (11,21 г).

[0139]

Справочный пример 139

К раствору бис(тетрафторбората) 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабисцикло[2.2.2]октана (Selectfluor; 376 г) в MeCN (950 мл) пять раз через каждые 40 минут добавляли N-[(5Z)-7-хлор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-илиден]бутан-1-амин (197 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 суток. К смеси добавляли концентрированную HCl (203 мл) и воду со льдом, и перемешивали смесь. Осадок фильтровали и промывали водой с получением 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она (187 г).

[0140]

Справочный пример 140

7-Хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-он (240 г) в условиях охлаждения на льду добавляли к концентрированной серной кислоте (265 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор добавляли к 50% водному раствору NaOH (796 г) и льду (3 л), осадок фильтровали и промывали нагретой водой с получением 7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она (138 г).

[0141]

Справочный пример 141

К раствору 7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (286 мг) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли Mg (250 мг) и I₂ (34,7 мг), и перемешивали смесь в атмосфере азота. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов, а затем добавляли насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь фильтровали через Celite и промывали AcOEt. Органический слой разделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а затем очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением 7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (90 мг).

[0142]

Справочный пример 142

К раствору 7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (250 мг) в THF (2 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Im (122 мг), а затем при 0°C добавляли TBDMSCl (135 мг). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, а затем разбавляли водой и экстрагировали AcOEt. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением 5-[[*(трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]-7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (278 мг).

[0143]

Справочный пример 143

5- $\{[(\textit{трет}$ -Бутилдиметилсилил)окси]метил}-7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (278 мг), MeOH (5 мл) и Mg (63,5 мг) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов, а затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Смесь фильтровали через Celite и промывали AcOEt. Органический слой разделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением 5- $\{[(\textit{трет}$ -бутилдиметилсилил)окси]метил}-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (102 мг).

[0144]

Справочный пример 144

Смесь 7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она (113 г), THF (400 мл), Woc_2O (114 мл) и DMAP (1,79 г) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционный раствор концентрировали в условиях пониженного давления, и перекристаллизовывали остаток из смеси IPA/гексан. Фильтрат дополнительно концентрировали в условиях пониженного давления, перекристаллизовывали из смеси IPA/гексан и промывали гексаном с получением *трет*-бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (117 г).

[0145]

Справочный пример 145

К раствору 7-хлор-4,4-дифтор-5-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (0,769 г) в MeOH (20 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли Mg (0,465 г), и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , смесь фильтровали через Celite и промывали AcOEt. Органический слой разделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Затем, полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением 7-хлор-4,4-дифтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (0,414 г).

[0146]

Справочный пример 146

К раствору йодида триметилсульфоксония (0,982 г) в DMSO (12 мл) добавляли KOtBu (0,375 г), и перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем, при комнатной температуре добавляли *трет*-бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (0,74 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем добавляли воду. Смесь экстрагировали AcOEt. Объединенный органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали.

Затем, к полученному остатку при комнатной температуре добавляли DMF/H₂O=4:1 (12 мл) и AcONa (1,464 г), и перемешивали смесь при 80°C в течение 24 часов. Реакционную смесь экстрагировали AcOEt, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Затем, полученный остаток перекристаллизовывали из смеси DCM–гексан с получением *трет*-бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (0,491 г).

[0147]

Справочный пример 147

Смесь 7-хлор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она (20,0 г), *n*-бутиламина (8,48 мл), циклогексана (150 мл) и TFA (0,661 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 12 часов с удалением воды в ловушке Дина–Старка. Реакционный раствор концентрировали в условиях пониженного давления, и промывали остаток смесью AcOEt/гексан с получением N-[(5Z)-7-хлор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-илиден]бутан-1-амин (21,4 г).

[0148]

Справочный пример 150

Смесь *трет*-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([(2R)-2-(4-метилбензолсульфонамидо)-3-фенилпропаноил]окси)-метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (0,20 г), EtOH (1,0 мл) и 5н водного раствора NaOH (0,18 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением *трет*-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (99 мг).

[0149]

Справочный пример 151

Смесь [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-(2S)-2-(нафталин-1-сульфонамидо)-3-фенилпропаноата (1,10 г), триметилсиланолата калия (1,05 г) и THF (9,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt), диспергировали и промывали смесью DCM/гексан с получением (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (350 мг).

[0150]

Справочный пример 152

трет-Бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (500 мг) растворяли в EtOH (10 мл),

добавляли 12н HCl (0,115 мл), и нагревали смесь с обратным холодильником. Спустя 1 час, реакция была не завершена, к смеси дополнительно добавляли 12н HCl (0,5 экв.), и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь концентрировали, растворяли в AcOEt, и повторно концентрировали с получением кристаллического вещества. Кристаллическое вещество сушили в условиях вакуума с получением (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола гидрохлорида (412,51 мг).

[0151]

Справочный пример 153

трет-Бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (200 мг), TEA (0,230 мл), THF (2 мл), 4-бромбензоилхлорид (145 мг) и DMAP (6,72 мг) добавляли при комнатной температуре, и перемешивали смесь в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением *трет*-бутил-5-[(4-бромбензоилокси)-метил]-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (317 мг).

[0152]

Справочный пример 154

трет-Бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (21,86 г) растворяли в THF (200 мл), затем добавляли TEA (25,1 мл) и 4-бромбензоилхлорид (13,19 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавляли воду, и разбавляли смесь AcOEt. Смесь промывали 1н HCl, 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. К полученному остатку добавляли AcOEt (20 мл) и DCM (30 мл), что приводило к формированию кристаллического вещества. Кристаллическое вещество диспергировали и промывали смесью AcOEt:DCM:гексан=2:3:2, а затем фильтровали и сушили при 60°C с получением *трет*-бутил-(5R)-5-[(4-бромбензоилокси)метил]-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (24,7 г; партия 1). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt/гексан) и концентрировали. Затем, концентрат кристаллизовали из смеси DCM/AcOEt/гексан, фильтровали и сушили при 60°C с получением *трет*-бутил-(5R)-5-[(4-бромбензоилокси)метил]-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (6,1 г; партия 2). Фильтрат дополнительно концентрировали, а затем кристаллизовали из смеси DCM/гексан. Полученное вещество фильтровали и сушили при 60°C с получением *трет*-бутил-(5R)-5-[(4-бромбензоилокси)-метил]-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (2,2 г; партия 3). Структуры веществ в партии 1, партии 2 и партии 3 подтверждали методом ¹H-ЯМР. Оптическая чистота в каждой партии составляла 100% э.и., 99,9% э.и. и 100% э.и., соответственно. Партии

объединяли с получением *трет*-бутил-(5R)-5-[(4-бромбензоилокси)метил]-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (33,0 г) (Считается, что он присутствует в форме сокристалла с DCM (1:1) или сольвата с DCM).

[0153]

Справочный пример 155

трет-Бутил-(5R)-5-[(4-бромбензоилокси)метил]-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (33,0 г) растворяли в DCM (100 мл), затем добавляли TFA (46,5 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 часов и нейтрализовали добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия в условиях охлаждения на льду. Смесь экстрагировали AcOEt, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили при 60°C с получением [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоата (23,35 г).

[0154]

Справочный пример 156

трет-Бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (50 мг) растворяли в THF (2 мл), затем добавляли TEA (0,057 мл) и 4-бромбензоилхлорид (30,2 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды, и разбавляли смесь AcOEt. Смесь промывали 1N HCl, 1N NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt/гексан) и сушили в условиях вакуума. Полученный *трет*-бутил-5-[(4-бромбензоилокси)метил]-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат растворяли в DCM (2 мл), добавляли TFA (0,318 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь охлаждали на льду, нейтрализовали добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия и экстрагировали AcOEt. Экстракт сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt), концентрировали, а затем сушили в условиях вакуума с получением (7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил)метил-4-бромбензоата (38,3 мг).

[0155]

Справочные примеры 157 и 158

трет-Бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (1 г), TEA (1,149 мл), THF (10 мл), (S)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)-3-фенилпропаноилхлорид (0,929 г) и DMAP (0,034 г) добавляли при комнатной температуре, и перемешивали смесь в течение 20 часов.

Реакционный раствор концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt), а затем перекристаллизовывали из смеси DCM/*n*-гексан с получением *трет*-бутил-(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([[(2S)-2-(4-метилбензолсульфонамидо)-3-фенилпропаноил]окси}метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (430 мг; Справочный пример 157) и *трет*-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([[(2S)-2-(4-метилбензол-сульфонамидо)-3-фенилпропаноил]окси}метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (740 мг; Справочный пример 158).

[0156]

Справочный пример 159

К раствору 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-он (1,50 г) в безводном THF (20 мл) при 0°C добавляли алюмодейтерид лития (0,163 г), и перемешивали смесь в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду (0,16 мл), 15% водный раствор NaOH (0,16 мл) и воду (0,48 мл), смесь перемешивали, а затем фильтровали через Celite и промывали АсОEt. К фильтрату добавляли воду, и экстрагировали фильтрат АсОEt. Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/АсОEt) с получением 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро(5-²H)-1H-1-бензазепин-5-ола (1,04 г).

[0157]

Справочный пример 160

К раствору 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро(5-²H)-1H-1-бензазепин-5-ола (1,04 г) в безводном MeOH (20 мл) добавляли магний (0,390 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли АсОEt (20 мл), а затем при 0°C добавляли 5N HCl (10,16 мл). Затем, к смеси добавляли воду, и перемешивали. Смесь перемешивали при комнатной температуре и экстрагировали АсОEt. Органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро(5-²H)-1H-1-бензазепин-5-ола (473 мг).

[0158]

Справочный пример 161

трет-Бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (133 г), THF (1200 мл), TEA (153 мл), DMAP (4,47 г) и (R)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)-3-фенилпропаноилхлорид (148 г) смешивали в условиях охлаждения на льду, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Осадок фильтровали и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали (эфир/гексан).

Фильтрат очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/АсОEt) и перекристаллизовывали (эфир/гексан), что в комбинации давало *трет*-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([[(2R)-2-(4-метилбензолсульфонамидо)-3-фенилпропаноил]окси}метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (92,4 г).

[0159]

Справочный пример 162

Из фильтрата *трет*-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([[(2R)-2-(4-метилбензолсульфонамидо)-3-фенилпропаноил]окси}метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата получали *трет*-бутил-(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([[(2R)-2-(4-метилбензолсульфонамидо)-3-фенилпропаноил]окси}метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (128 г).

[0160]

Справочный пример 163

5-Фтор-2-(пиридин-2-ил)бензойную кислоту (688 мг) растворяли в DMA (20 мл), добавляли SOCl_2 (0,301 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли метил-4-амино-3-фторбензоат гидрохлорид (651 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляли водный раствор NaHCO_3 , и экстрагировали смесь АсОEt. Органический слой промывали водным раствором NaHCO_3 и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Выпавшее в осадок твердое вещество диспергировали и промывали смесью АсОEt/гексан=1/2, полученное твердое вещество фильтровали и сушили на воздухе с получением метил-3-фтор-4-[5-фтор-2-(пиридин-2-ил)бензамидо]бензоата (970 мг).

[0161]

Справочный пример 164

Метил-3-фтор-4-[5-фтор-2-(пиридин-2-ил)бензамидо]бензоат (970 мг) растворяли в смеси MeOH/THF=3/1, добавляли 5н водный раствор NaOH (2,63 мл), и перемешивали смесь при 60°C в течение 6 часов. Реакционный раствор концентрировали, подкисляли добавлением 5н HCl (3,68 мл), концентрировали и сушили в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в этаноле, и фильтровали нерастворимые вещества. Фильтрат концентрировали. к остатку добавляли THF, смесь снова концентрировали и сушили при 50°C в условиях пониженного давления с получением гидрохлорида 3-фтор-4-[5-фтор-2-(пиридин-2-ил)бензамидо]бензойной кислоты (1,02 г).

[0162]

Справочный пример 165

К раствору *трет*-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([[(2R)-2-(4-метилбензолсульфонамидо)-3-фенилпропаноил]окси}метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (2 г) в DCM (4 мл) при комнатной температуре добавляли

TFA (2,317 мл), и перемешивали смесь в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 , а затем разбавляли AcOEt . Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали водой и AcOEt с получением [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-(2R)-2-(4-метилбензолсульфонамидо)-3-фенилпропаноата (1,35 г).

[0163]

Справочный пример 166

Триметилсульфоксония йодид (228 мг), DMSO (4 мл) и KOtBu (87 мг) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 минут. При комнатной температуре добавляли 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-он (200 мг), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали AcOEt . Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/ AcOEt) с получением 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5,2'-оксирана (200 мг; включая ~0,2 экв. AcOEt).

[0164]

Справочный пример 167

К раствору метилтрифенилфосфония бромида (956 мг) и 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она (860 мг) в безводном THF (10 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли KOtBu (300 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/ AcOEt) с получением 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-5-метилен-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепина (270 мг).

[0165]

Справочный пример 168

К раствору 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-5-метилен-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепина (270 мг) в смеси THF/ H_2O /ацетон (1/1/2; 8 мл) в атмосфере азота добавляли NMO (165 мг) и 4% водн. OsO_4 (447 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 недели, затем добавляли насыщенный водный раствор Na_2SO_3 , и экстрагировали смесь AcOEt . Органический слой промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/ AcOEt) с получением 7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (210 мг).

[0166]

Справочный пример 169

К раствору 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-она (1 г) в THF (10 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли 1,0М метилмагнийбромид (3,37 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток перекристаллизовывали из смеси DCM/AcOEt/гексан с получением 7-хлор-4,4-дифтор-5-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (769 мг).

[0167]

Справочный пример 170

К раствору триметилсульфоксония йодида (80 г) в DMSO (500 мл) в атмосфере азота добавляли KOtBu (30,4 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем, при комнатной температуре добавляли *трет*-бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилат (60 г), смесь перемешивали в течение 2,5 часов, а затем в смесь вливали воду со льдом (2 л). Смесь фильтровали и промывали водой. К полученному остатку добавляли AcOEt и воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. К полученному остатку при комнатной температуре добавляли DMF/H₂O=2:1 (600 мл) и AcONa (119 г), и перемешивали смесь при 80°C в течение 24 часов. Реакционный раствор вливали в воду со льдом (2 л), смесь фильтровали и промывали водой. К полученному остатку добавляли AcOEt и воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток измельчали с добавлением DCM (2 мл/г) и гексана (2 мл/г). Нерастворимое вещество фильтровали с получением *трет*-бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (29,4 г). Фильтрат концентрировали, и очищали остаток методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением *трет*-бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (4,82 г) и *трет*-бутил-7-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,2'-оксетан]-1-карбоксилата (18,38 г).

[0168]

Справочные примеры 171 и 172

Смесь *трет*-бутил-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (2,0 г), THF (20 мл), TEA (2,3 мл), DMAP (0,067 г) и N-(1-нафталинсульфонил)-L-фенилаланилхлорида (2,47 г) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением *трет*-бутил-(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([[(2S)-2-(нафталин-1-сульфонамидо)-3-

фенилпропаноил]окси}метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (1,56 г; Справочный пример 171) в виде продукта с высокой полярностью и *трет*-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([[(2S)-2-(нафталин-1-сульфонамидо)-3-фенилпропаноил]окси}метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (1,51 г; Справочный пример 172) в виде продукта с низкой полярностью.

[0169]

Справочный пример 174

К раствору *трет*-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-([[(2S)-2-(нафталин-1-сульфонамидо)-3-фенилпропаноил]окси}метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (1,3 г) в DCM (8,0 мл) в атмосфере азота добавляли TFA (2,143 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и экстрагировали смесь AcOEt. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-(2S)-2-(нафталин-1-сульфонамидо)-3-фенилпропаноата (1,18 г, содержит ~0,9 экв. AcOEt).

[0170]

Справочный пример 175

Смесь [(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-(2S)-2-(нафталин-1-сульфонамидо)-3-фенилпропаноата (827 мг), триметилсилолата калия (784 мг) и THF (7,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt), а затем диспергировали и промывали смесью DCM/гексан с получением (5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (257 мг).

[0171]

Справочный пример 176

Смесь *трет*-бутил-(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (0,97 г), EtOH (10 мл) и концентрированной HCl (0,667 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали в условиях пониженного давления. К остатку добавляли AcOEt, и дополнительно концентрировали смесь в условиях пониженного давления с получением (5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола гидрохлорида (820 мг).

[0172]

Справочный пример 177

К смеси толуол/H₂O=1:1 (1 мл) при комнатной температуре добавляли *трет*-бутил-7-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,2'-оксетан]-1-карбоксилат (200 мг) и тетрабутиламмония сульфат (377 мг), а затем перемешивали смесь при 100°C в течение 1,5 суток. Реакционную смесь очищали методом колоночной

хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/АсОEt) с получением 7-хлор-4,4-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (122 мг).

[0173]

Справочный пример 178

К раствору 7-хлор-4,4-дифтор-5-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (1,728 г) и Im (1,271 г) в DCM (30 мл) при 0°C добавляли TBDMSCl (1,125 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем разбавляли водой и экстрагировали АсОEt. Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt) с получением 5-{2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)-окси]этил}-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (2,016 г).

[0174]

Справочный пример 179

К раствору 7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5,2'-оксирана (8 г) в смеси DMF:H₂O=4:1 (50 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли NaN₃ (6,50 г). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов, а затем добавляли воду. Выпавшее в остаток кристаллическое вещество фильтровали и промывали водой. Полученное вещество промывали IPA с получением 5-(азидометил)-7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (количественный выход).

[0175]

Справочный пример 180

К раствору 5-(азидометил)-7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (9,8 г) в EtOH (80 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли цинковый порошок (5,79 г), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат. Полученный неочищенный продукт сушили в условиях вакуума. К раствору полученного вещества в THF (80 мл) добавляли Woc₂O (6,10 мл), и перемешивали смесь в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор концентрировали, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt) с получением *трет*-бутил-N-{[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил}карбамата (6,92 г).

[0176]

Справочный пример 181

К раствору *трет*-бутил-N-{[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил}карбамата (6,92 г) в MeOH (80 мл) в атмосфере азота добавляли йод (3,40 мг) и магний (3,7 г), и

нагревали смесь с обратным холодильником в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли 1н HCl (294 мл), и экстрагировали реакционный раствор AcOEt. Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением *трет*-бутил-N-[(7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил)метил]карбамата (4,05 г).

[0177]

Справочный пример 182

К раствору 4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-3-метоксибензойной кислоты (1,338 г) в DMA (15 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли SOCl₂ (0,316 мл), и перемешивали смесь в течение 2 часов. При комнатной температуре добавляли *трет*-бутил-N-[(7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил)метил]карбамат (1 г), и перемешивали смесь в течение 1 суток. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали водой. Полученное неочищенное кристаллическое вещество очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) с получением *трет*-бутил-N-[(7-хлор-1-[4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-3-метоксибензоил]-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил}метил)карбамата (1,73 г; содержит ~0,7 экв. AcOEt).

[0178]

Справочный пример 183

К раствору *трет*-бутил-(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (515 мг) в безводном THF (5,0 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли 55% NaH (154 мг). К реакционному раствору при той же температуре добавляли TsCl (283 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли 1н водный раствор NaOH, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением *трет*-бутил-(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,2'-оксиран]-1-карбоксилата (371 мг).

[0179]

Справочный пример 185

Смесь *трет*-бутил-(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,2'-оксиран]-1-карбоксилата (371 мг), EtOH (5,5 мл) и NaBH₄ (81 мг) перемешивали при 50°C в течение 6 часов. К реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением

трет-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (334 мг).

[0180]

Справочный пример 187

Смесь *трет*-бутил-(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбоксилата (334 мг), DCM (4,0 мл) и TFA (0,740 мл) перемешивали в течение 1 часа. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали AcOEt. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (183 мг).

[0181]

Справочный пример 189

К раствору 2-хлор-N-{5-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-пиридин-2-ил}-5-фторбензамида (820 мг) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли TMPDA (0,736 мл) и TsCl (337 мг). Смесь перемешивали при 0°C в течение 6 часов, а затем добавляли водный бикарбонат натрия, смесь экстрагировали AcOEt, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-[5-({7-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,2'-оксиран]-1-ил}карбонил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)бензамида (882 мг).

[0182]

Справочный пример 190

Суспензию димера пентаметилциклопентадиенилиридия (III) хлорида (0,829 г) и N-((1R,2R)-2-амино-1,2-дифенилэтил)-2,3,4,5,6-пентафторбензолсульфонамида (1,48 г) в воде (800 мл) перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 4 часов. Суспензию охлаждали, затем добавляли HCO₂Na (198 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь охлаждали до 0°C, последовательно добавляли DCM (500 мл) и 7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-он (225 г), и перемешивали смесь при 0°C в течение ночи. DCM-слой разделяли и концентрировали с получением (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (228 г).

[0183]

Справочный пример 191

К раствору (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (284 г) в MeOH (1 л) при комнатной температуре добавляли магний (17,80 г), и перемешивали смесь при нагревании при 70°C. К реакционному раствору добавляли AcOEt (1 л), и перемешивали смесь. Реакционный раствор медленно вливали в смесь 5N HCl (1,465 л), воды (500 мл) и AcOEt (1 л), и

перемешивали смесь. После растворения твердых веществ смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали. К концентрату добавляли гексан (1 л) и Et_2O (300 мл), смесь нагревали с обратным холодильником, диспергировали и промывали. Полученное вещество немедленно фильтровали методом горячего фильтрования с получением порошка, и сушили порошок с получением (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (119 г).

[0184]

Справочный пример 192

К раствору 6-[2-(трифторметил)бензамидо]пиридин-3-карбоновой кислоты (2,280 г) в DMA (40 мл) добавляли $SOCl_2$ (1,0 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем, добавляли раствор (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (1,145 г) в DMA (20 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли AcOEt и воду, смесь экстрагировали AcOEt, промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным соевым раствором, фильтровали и концентрировали. Затем, остаток очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt). Полученное неочищенное кристаллическое вещество перекристаллизовывали из смеси AcOEt/гексан с получением (5R)-N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-2-(трифторметил)бензамида (1,2 г).

[0185]

Справочный пример 195

К раствору 6-{[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (440 мг) в DMA (20 мл) на водяной бане по каплям добавляли $SOCl_2$ (0,104 мл). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 40 минут, а затем добавляли раствор (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (323 мг) в DMA (3 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем добавляли водный раствор $NaHCO_3$, и экстрагировали смесью AcOEt/гексан (10/1). Объединенный органический слой промывали водой и сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt), кристаллизовали из смеси ацетон/гексан, кристаллическое вещество фильтровали и промывали смесью Et_2O /гексан (1/20) с получением N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (390 мг).

[0186]

Справочный пример 196

К раствору 4-(2-хлор-5-фторбензамидо)бензойной кислоты (264 мг) в DMA (3,0 мл) добавляли $SOCl_2$ (75 мкл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем, при $0^\circ C$ добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-

1H-1-бензазепин-5-ол (200 мг), и перемешивали смесь в течение 4 часов. Затем, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и экстрагировали смесь AcOEt . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/ AcOEt) и кристаллизовали из смеси AcOEt /гексан с получением 2-хлор-N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-5-фторбензамида (374,4 мг).

[0187]

Справочный пример 199

К раствору 6-{4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (360 мг) в DMA (4,0 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl_2 (86,0 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Затем, при той же температуре добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (250 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и экстрагировали смесь AcOEt . Органический слой промывали 1н водным раствором NaOH и насыщенным соевым раствором, а затем сушили над Na_2SO_4 . Na_2SO_4 фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (429 мг).

[0188]

Справочный пример 201

4-{4-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}бензойную кислоту (746 мг) растворяли в DMA (10 мл), добавляли SOCl_2 (0,187 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (400 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционному раствору добавляли 1н водный раствор NaOH , и экстрагировали смесь AcOEt . Органический слой промывали 1н водным раствором NaOH и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/ AcOEt) с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (940 мг).

[0189]

Примеры

Пример 1

К раствору 6-(2-хлорбензамидо)пиридин-3-карбоновой кислоты (113 мг) в DMA (1,0 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl_2 (30,0 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. При той же температуре

добавляли 7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (90,0 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, осадок фильтровали и очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением 2-хлор-N-{5-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}бензамида (50,0 мг).

[0190]

Пример 2

К раствору 6-[2-(трифторметил)бензамидо]пиридин-3-карбоновой кислоты (164 мг) в DMA (2 мл) добавляли SOCl_2 (38 мкл), и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов в атмосфере азота, а затем при 0°C добавляли 5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил}-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток, а затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и промывали водой. Твердые вещества растворяли в THF (2 мл), добавляли 1M раствор TBAF в THF (0,529 мл), и перемешивали смесь в течение 2 часов в атмосфере азота. К смеси добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/ AcOEt) и перекристаллизовывали из EtOH с получением N-{5-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-2-(трифторметил)бензамида (86 мг).

[0191]

Пример 3

К раствору 6-(2-хлор-5-фторбензамидо)пиридин-3-карбоновой кислоты (654 мг) в DMA (7 мл) добавляли SOCl_2 (0,161 мл), и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 часов в атмосфере азота. При 0°C добавляли 7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (450 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , выпавшее в осадок твердое вещество промывали водой и очищали методом колоночной хроматографии (гексан/ AcOEt) с получением 2-хлор-N-{5-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-5-фторбензамида (740 мг).

[0192]

Пример 8

К раствору 6-[2-(трифторметил)бензамидо]пиридин-3-карбоновой кислоты (651 мг) в DMA (7,0 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl_2 (152 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. При той же температуре добавляли 7-хлор-4,4-дифтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-

бензазепин-5-ол (400 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду. Осадок фильтровали и промывали водой, а затем очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt) и проводили перекристаллизацию (гексан/ AcOEt) с получением N-[5-(7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил)пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)бензамида (836 мг).

[0193]

Пример 13

К раствору 6-(2-трифторбензамидо)никотиновой кислоты (549 мг) в DMA (6 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl_2 (0,128 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, при комнатной температуре добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (500 мг), и перемешивали смесь в течение 3 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, и фильтровали осадок. Полученное твердое вещество смешивали с этанолом (10 мл) и 5N водным раствором NaOH (0,885 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением воды со льдом и 5N HCl , осадок фильтровали и промывали водой. Полученное твердое вещество очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-2-(трифторметил)бензамида (400 мг).

[0194]

Пример 14

К раствору 6-(2-хлор-5-фторбензамидо)пиридин-3-карбоновой кислоты (160 мг) в DMA (2,0 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl_2 (39 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Затем, при той же температуре добавляли (5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-5-ол (110 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, осадок фильтровали и очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt/MeOH) с получением 2-хлор-N-{5-[(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-5-фторбензамида (156 мг).

[0195]

Пример 15

К раствору 6-(2-хлор-5-фторбензамидо)пиридин-3-карбоновой кислоты (203 мг) в DMA (2,5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли SOCl_2 (50 мкл), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Затем, при 0°C добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-

(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (140 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Выпавшее в остаток кристаллическое вещество фильтровали, промывали водой, очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt / MeOH) и проводили перекристаллизацию (гексан/ AcOEt) с получением 2-хлор-N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-5-фторбензамида (202 мг).

[0196]

Пример 16

К раствору 6-[2-(трифторметил)бензамидо]пиридин-3-карбоновой кислоты (581 мг) в DMA (5,0 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl_2 (136 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Затем, при той же температуре добавляли 7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (400 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, осадок фильтровали, а затем очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением N-{5-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-2-(трифторметил)бензамида (53 мг).

[0197]

Пример 17

К раствору 6-(2-хлорбензамидо)пиридин-3-карбоновой кислоты (248 мг) в DMA (1,5 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl_2 (65,0 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Затем, при той же температуре добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (400 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, и фильтровали осадок. К полученному твердому веществу добавляли этанол (2,0 мл) и 5н водный раствор NaOH (0,448 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением воды со льдом и 5н HCl , осадок фильтровали и промывали водой. Полученное твердое вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ AcOEt) и проводили перекристаллизацию (гексан/ AcOEt) с получением 2-хлор-N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}бензамида (200 мг).

[0198]

Пример 19

6-(2,3-Дихлорбензамидо)пиридин-3-карбоновую кислоту (153 мг) растворяли в DMA (1 мл), а затем в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl_2 (42 мкл). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-

(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и экстрагировали смесь AcOEt . Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а затем концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/ AcOEt), кристаллизовали из смеси гексан/ AcOEt , и фильтровали с получением 2,3-дихлор-N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}бензамида (135 мг).

[0199]

Пример 21

4-[2-(Трифторметил)бензамидо]бензойную кислоту (152 мг) растворяли в DMA (2 мл), а затем добавляли SOCl_2 (42 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли AcOEt , и добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt /гексан. Органический слой промывали 1н HCl , 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, и сушили над безводным Na_2SO_4 . Фильтровали Na_2SO_4 , и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Затем, полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt /гексан, затем AcOEt /MeOH) и концентрировали с получением кристаллического вещества. Кристаллическое вещество диспергировали, промывали смесью AcOEt /гексан и фильтровали. Полученное вещество сушили в условиях вакуума при 60°C с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-2-(трифторметил)бензамида (135,8 мг).

[0200]

Пример 23

4-(2-Хлор-5-фторбензамидо)бензойную кислоту (145 мг) растворяли в DMA (2 мл), а затем добавляли SOCl_2 (42 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли AcOEt , и добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt /гексан. Органический слой промывали 1н HCl , 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt /гексан, затем AcOEt /MeOH) и концентрировали с получением кристаллического вещества. Кристаллическое вещество диспергировали и промывали смесью AcOEt /гексан и фильтровали. Полученное вещество сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 2-хлор-N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-5-фторбензамида (124,7 мг).

[0201]

Пример 24

4-(2-Хлор-5-фторбензамидо)-3-фторбензойную кислоту (154 мг) растворяли в DMA (2 мл), а затем добавляли SOCl_2 (42 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли AcOEt, и добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt/гексан и промывали 1н HCl, 1н NaOH и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt/гексан, затем AcOEt/MeOH) и концентрировали с получением кристаллического вещества. Кристаллическое вещество диспергировали, промывали смесью AcOEt/гексан и фильтровали. Полученное вещество сушили в условиях вакуума при 60°C с получением 2-хлор-N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-фторфенил}-5-фторбензамида (114,9 мг).

[0202]

Пример 25

4-(2,5-Дихлорбензамидо)бензойную кислоту (153 мг) растворяли в DMA (2 мл), а затем добавляли SOCl_2 (42 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь экстрагировали AcOEt, и добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt/гексан. Органический слой промывали 1н HCl, 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt/гексан, затем AcOEt/MeOH). После концентрирования, концентрат сушили в условиях вакуума, и сушили полученное аморфное вещество в условиях вакуума при 60°C с получением 2,5-дихлор-N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}бензамида (95,8 мг).

[0203]

Пример 26

4-(2,5-Дихлорбензамидо)-3-фторбензойную кислоту (162 мг) растворяли в DMA (2 мл), и добавляли SOCl_2 (42 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли AcOEt, и добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt/гексан. Органический слой промывали 1н HCl, 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали.

Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt/гексан, затем AcOEt/MeOH). После концентрирования, концентрат сушили в условиях вакуума, и сушили полученное аморфное вещество в условиях вакуума при 60°C с получением 2,5-дихлор-N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-фторфенил}бензамида (154 мг).

[0204]

Пример 33

6-(2,3-Дихлорбензамидо)пиридин-3-карбоновую кислоту (124 мг) растворяли в DMA (1 мл), и охлаждали раствор на льду. Затем, добавляли SOCl₂ (34 мкл), и перемешивали смесь в течение 30 минут. Затем, добавляли гидрохлорид (5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола (100 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а затем концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt), кристаллизовали из смеси гексан/AcOEt, и фильтровали с получением 2,3-дихлор-N-{5-[(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}бензамида (120 мг).

[0205]

Пример 34

К раствору 4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-3-метоксибензойной кислоты (459 мг) в DMA (6,0 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl₂ (120 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Затем, при той же температуре добавляли 5-(2-(*трет*-бутилдиметилсилилокси)этил)-7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-5-ол (500 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. В другом реакционном сосуде, к раствору 4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-3-метоксибензойной кислоты (459 мг) в DMA (6,0 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl₂ (120 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Смесь добавляли при комнатной температуре к реакционному раствору, и перемешивали смесь в течение 1 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и воду, и фильтровали осадок. К раствору полученного твердого вещества в THF (4,0 мл) добавляли 1M раствор TBAF в THF (2,55 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали смесь AcOEt. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH) и проводили перекристаллизацию (гексан/AcOEt) с получением 2-

хлор-N-{4-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(2-гидроксиэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-метоксифенил}-5-фторбензамида (205 мг).

[0206]

Пример 37

К раствору 4-(5-фтор-2-метилбензамидо)бензойной кислоты (162 мг) в DMA (2,5 мл) в атмосфере азота в условиях охлаждения на льду добавляли SOCl_2 (43,0 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Затем, при той же температуре добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (120 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, осадок фильтровали и очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt / MeOH) с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-5-фтор-2-метилбензамида (159 мг).

[0207]

Пример 51

6-(2,4-Дихлорбензамидо)пиридин-3-карбоновую кислоту (165 мг) растворяли в DMA (2 мл), а затем добавляли SOCl_2 (44 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания смеси в течение 2 часов, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг), и перемешивали смесь в течение ночи. Смесь разбавляли AcOEt , а затем добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt /гексан, промывали 1н HCl , 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt /гексан, затем AcOEt / MeOH). После концентрирования, концентрат сушили в условиях вакуума, и сушили полученное аморфное вещество в условиях вакуума при 60°C с получением 2,4-дихлор-N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}бензамида (80,5 мг).

[0208]

Пример 52

6-(2,4-Дихлор-5-фторбензамидо)пиридин-3-карбоновую кислоту (175 мг) растворяли в DMA (2 мл), а затем добавляли SOCl_2 (44 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Спустя 2 часа, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг), и перемешивали смесь в течение ночи. Смесь разбавляли AcOEt , а затем добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt /гексан. Органический слой промывали 1н HCl , 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt /гексан, затем AcOEt / MeOH). После

концентрирования, концентрат сушили в условиях вакуума, и сушили полученное аморфное вещество в условиях вакуума при 60°C с получением 2,4-дихлор-N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-5-фторбензамида (61,8 мг).

[0209]

Пример 57

3-Метокси-4-(2-метилфуран-3-амидо)бензойную кислоту (161 мг) растворяли в DMA (2 мл), а затем добавляли SOCl₂ (48 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (110 мг), и перемешивали смесь в течение 3 суток. Смесь разбавляли AcOEt, и добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt/гексан. Органический слой промывали 1н HCl, 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt/гексан, затем AcOEt/MeOH), концентрировали, а затем сушили в условиях вакуума. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили в условиях вакуума при 60°C с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-метоксифенил}-2-метилфуран-3-карбоксамида (132,7 мг).

[0210]

Пример 58

4-(2-Хлор-4-фторбензамидо)-3-метоксибензойную кислоту (189 мг) растворяли в DMA (2 мл), а затем добавляли SOCl₂ (48 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (110 мг), и перемешивали смесь в течение 3 суток. Смесь разбавляли AcOEt, и добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt/гексан. Органический слой промывали 1н HCl, 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt/гексан, затем AcOEt/MeOH). После концентрирования, концентрат сушили в условиях вакуума, и сушили полученное аморфное вещество в условиях вакуума при 60°C с получением 2-хлор-N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-метоксифенил}-4-фторбензамида (141,3 мг).

[0211]

Пример 63

К раствору 6-{[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (126 мг) и DMA (1,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли SOCl₂ (30,0 мкл), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Затем, при комнатной температуре добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-

бензазепин-5-ол (80 мг), и перемешивали смесь в течение 7 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, осадок фильтровали и очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt/MeOH) с получением N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (104 мг).

[0212]

Пример 65

прет-Бутил-N-({7-хлор-1-[4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-3-метоксибензоил]-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил}метил)карбамат (1,2 г), EtOH (10 мл) и концентрированную HCl (0,449 мл) смешивали при комнатной температуре в атмосфере азота, и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt/MeOH) и методом колоночной хроматографии на кислом силикагеле (гексан/ AcOEt/MeOH) с получением N-{4-[5-(аминометил)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-метоксифенил}-2-хлор-5-фторбензамида (715 мг).

[0213]

Пример 66

К раствору 6-[2-(трифторметил)пиридин-3-амидо]пиридин-3-карбоновой кислоты (123 мг) и DMA (1,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли SOCl_2 (30 мкл), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Затем, при комнатной температуре добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (80 мг), и перемешивали смесь в течение 1 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду. Осадок фильтровали, промывали водой и очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt/MeOH) с получением N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-2-(трифторметил)пиридин-3-карбоксамида (83 мг).

[0214]

Пример 71

К раствору 4-(2-хлор-4-фторбензамидо)-3-метилбензойной кислоты (194 мг) в DMA (2,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли SOCl_2 (43,0 мкл), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Затем, при комнатной температуре добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ола гидрохлорид (120 мг), и перемешивали смесь в течение 1 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, осадок фильтровали и очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/ AcOEt/MeOH) с получением 2-хлор-N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-

2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-метилфенил}-4-фторбензамида (174 мг).

[0215]

Пример 91

К раствору 6-{4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (753 мг) в DMA (6,0 мл) в условиях охлаждения на льду в атмосфере азота добавляли SOCl_2 (162 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Затем, при той же температуре добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (500 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, и фильтровали осадок. Полученное твердое вещество смешивали с EtOH (10 мл) и 5н водным раствором NaOH (1,11 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением воды со льдом и 5н HCl, осадок фильтровали и промывали водой. Полученное твердое вещество очищали методом колоночной хроматографии на щелочном силикагеле (гексан/AcOEt/MeOH) с получением N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (620 мг).

[0216]

Пример 96

6-{4-Фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновую кислоту (542 мг) растворяли в DMA (5 мл) а затем добавляли SOCl_2 (0,133 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (480 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 суток. К смеси добавляли воду, и фильтровали полученное твердое вещество. Твердое вещество суспендировали в EtOH (20 мл), и добавляли 5н водный раствор NaOH (1,075 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем корректировали до pH=8 добавлением 1н HCl. Смесь экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали 1н HCl, 1н NaOH и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (колонок с щелочным силикагелем (NH-Si) производства Biotage: AcOEt/гексан, затем AcOEt/MeOH) и (колонок с кислым силикагелем (Kp-Si) производства Biotage: AcOEt/гексан). После концентрирования, концентрат сушили в условиях вакуума, и сушили полученное аморфное вещество в условиях вакуума при 60°C с получением N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (511,5 мг).

[0217]

Пример 97

6-(2-Фенилпиридин-3-амидо)пиридин-3-карбоновую кислоту (160 мг) растворяли в DMA (2 мл), а затем добавляли SOCl_2 (45 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (110 мг), и перемешивали смесь в течение 2 суток. Смесь разбавляли AcOEt, и добавляли воду. Смесь экстрагировали смесью AcOEt/гексан. Органический слой промывали 1н HCl, 1н NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (AcOEt/гексан, затем AcOEt/MeOH). После концентрирования, концентрат сушили в условиях вакуума, и сушили полученное аморфное вещество в условиях вакуума при 60°C с получением N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-2-фенилпиридин-3-карбоксамида (115,9 мг).

[0218]

Пример 99

К раствору 4-(2-хлорбензамидо)-3-метоксибензойной кислоты (684 мг) в DMA (6,0 мл) в условиях охлаждения на льду в атмосфере азота добавляли SOCl_2 (162 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Затем, при той же температуре добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (500 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и воду, и фильтровали осадок. К полученному твердому веществу добавляли EtOH (10 мл) и 5н водный раствор NaOH (1,11 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционный раствор нейтрализовали добавлением воды со льдом и 5н HCl, осадок фильтровали и промывали водой. Полученное твердое вещество растворяли в AcOEt и промывали 1н водным раствором NaOH и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением 2-хлор-N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-метоксифенил}бензамида (620 мг).

[0219]

Пример 100

К раствору 4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-3-метоксибензойной кислоты (189 мг) в DMA (4 мл) при 0°C добавляли SOCl_2 (43 мкл), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Затем, добавляли раствор 7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро(5-²H)-1H-1-бензазепин-5-ола (114 мг) в DMA (2 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, и экстрагировали

смесь AcOEt. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) и перекристаллизовывали из гексана с получением 2-хлор-N-{4-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро(5-²H)-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-метоксифенил}-5-фторбензамида (155 мг).

[0220]

Пример 101

К раствору 4-(2-хлор-5-фторбензамидо)-3-метоксибензойной кислоты (224 мг) в DMA (4 мл) при 0°C добавляли SOCl₂ (48 мкл), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Затем, добавляли раствор 7-хлор-4,4-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро(5-²H)-1H-1-бензазепин-5-ола (129 мг) в DMA (2 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору добавляли воду, смесь экстрагировали AcOEt, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Концентрат очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt) и перекристаллизовывали из MeCN с получением N-{4-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро(5-²H)-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-метоксифенил}-2-(трифторметил)бензамида (183 мг).

[0221]

Пример 102

К раствору 4-(5-фтор-2-метилбензамидо)-3-фторбензойной кислоты (92 мг) в DMA (1,0 мл) в условиях охлаждения на льду в атмосфере азота добавляли SOCl₂ (23 мкл), и перемешивали смесь при той же температуре в течение 2 часов. Затем, при той же температуре добавляли (5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (60 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 суток. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и воду, и фильтровали осадок. Полученное твердое вещество растворяли в AcOEt и промывали 1n водным раствором NaOH и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-фторфенил}-5-фтор-2-метилбензамида (100 мг).

[0222]

Пример 125

К раствору N-[5-({7-хлор-4,4-дифтор-1,2,3,4-тетрагидроспиро[1-бензазепин-5,2'-оксиран]-1-ил}карбонил)-пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)бензамида (100 мг) в MeOH (1 мл) добавляли этаноламин (0,112 мл), и перемешивали смесь при 70°C в течение 4 часов. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, смесь экстрагировали

AcOEt и сушили над безводным Na_2SO_4 . Фильтровали Na_2SO_4 , фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и сушили в условиях вакуума с получением N-[5-(7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-[(2-гидроксиэтил)амино]-метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил]-2-(трифторметил)бензамида (107,2 мг).

[0223]

Пример 127

К раствору 4-[5-фтор-2-(трифторметил)бензамидо]бензойной кислоты (769 мг) в DMA (7 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (0,172 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (700 мг). Смесь перемешивали в течение 5 суток. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и фильтровали полученное твердое вещество. Полученное вещество суспендировали в EtOH (15 мл), и по каплям добавляли 5н водный раствор NaOH (1,567 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем, добавляли 5н HCl. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой, а затем растворяли в THF. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, а затем неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/AcOEt/MeOH) и сушили при 60°C в условиях пониженного давления с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-5-фтор-2-(трифторметил)бензамида (772 мг).

[0224]

Пример 132

К раствору 3-фтор-4-[5-фтор-2-(трифторметил)бензамидо]бензойной кислоты (812 мг, 2,351 ммоль) в DMA (7 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (0,172 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (700 мг), и перемешивали смесь в течение 2 суток. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и фильтровали полученное твердое вещество. Полученное вещество суспендировали в EtOH (15 мл), и по каплям добавляли 5н водный раствор NaOH (1,567 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут. К смеси добавляли 5н HCl, полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой, а затем растворяли в THF. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH) и сушили в условиях пониженного давления при 60°C с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-фторфенил}-5-фтор-2-(трифторметил)бензамида (840 мг).

[0225]

Пример 153

К раствору 4-{4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}бензойной кислоты (901 мг) в DMA (7 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (0,196 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа,

а затем добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (600 мг). Смесь перемешивали в течение 2 суток. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и фильтровали полученное твердое вещество. Полученное вещество суспендировали в EtOH (15 мл), и по каплям добавляли 5н водный раствор NaOH (1,343 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 5н HCl, полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой, а затем растворяли в THF. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH) и сушили в условиях пониженного давления при 60°C с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-4-фтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксоамида (722 мг).

[0226]

Пример 157

К раствору 4-[2-(диформетил)-5-фторбензамидо]-3-фторбензойной кислоты (659 мг) в DMA (7 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (0,147 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (600 мг). Смесь перемешивали в течение 2 суток. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и фильтровали полученное твердое вещество. Полученное вещество суспендировали в EtOH (15 мл), и по каплям добавляли 5н NaOH (1,343 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 5н HCl, полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой, а затем растворяли в THF. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH) и сушили в условиях пониженного давления при 60°C с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-фторфенил}-2-(диформетил)-5-фторбензамида (603 мг).

[0227]

Пример 160

К раствору 4-{[1,1'-бифенил]-2-амидо}бензойной кислоты (167 мг) в DMA (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли SOCl_2 (0,049 мл), и перемешивали смесь в течение 2 часов. Затем, добавляли (5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ол (100 мг), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (4 мл) и воду, и трижды экстрагировали смесь AcOEt (4 мл). Объединенный органический слой промывали 1н водным раствором NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а затем удаляли растворитель. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/AcOEt) с

получением N-{4-[(5S)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (163 мг).

[0228]

Пример 165

К раствору 6-{2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}пиридин-3-карбоновой кислоты (952 мг) в DMA (7 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (0,196 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем, добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (600 мг), и перемешивали смесь в течение ночи. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и фильтровали полученное твердое вещество. Полученное вещество суспендировали в EtOH (15 мл), и по каплям добавляли 5н NaOH (1,343 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 5н HCl, полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой. Затем, твердое вещество растворяли в AcOEt. Добавляли 1н NaOH, AcOEt-слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt) и сушили в условиях пониженного давления при 60°C с получением N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (642 мг).

[0229]

Пример 168

К раствору 4-{2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}-3-фторбензойной кислоты (748 мг) в DMA (7 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (0,147 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем, добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (600 мг), и перемешивали смесь в течение 2 суток. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и фильтровали полученное твердое вещество. Полученное вещество суспендировали в EtOH (15 мл). По каплям добавляли 5н NaOH (1,343 мл), и перемешивали смесь в течение 30 минут. Добавляли 5н HCl, полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой, а затем растворяли в THF. Раствор в THF сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, а затем неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан/AcOEt/MeOH) и сушили в условиях пониженного давления при 60°C с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-фторфенил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (706 мг).

[0230]

Пример 169

К раствору 4-{2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-амидо}бензойной кислоты (712 мг) в DMA (7 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (0,147 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем, добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-

бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (600 мг), и перемешивали смесь в течение 2 суток. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и фильтровали полученное твердое вещество. Полученное вещество суспендировали в EtOH (15 мл), и по каплям добавляли 5н NaOH (1,343 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 5н HCl, полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой, а затем растворяли в THF. Раствор в THF сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, а затем неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt/MeOH) и сушили в условиях пониженного давления при 60°C с получением N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-2',4-дифтор-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамида (664 мг).

[0231]

Пример 187

К раствору 4-(7-фтор-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)бензойной кислоты (192 мг) в DMA (3 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (49 мкл). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем, добавляли [(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-5-ил]метил-4-бромбензоат (150 мг), и перемешивали смесь в течение 3 суток. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и фильтровали полученное твердое вещество. Полученное вещество суспендировали в EtOH (10 мл), и по каплям добавляли 5н водный раствор NaOH (0,336 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 5н HCl, полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой, а затем растворяли в АсОEt. Добавляли 1н NaOH, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, и сушили над безводным Na_2SO_4 . Полученное вещество фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии (гексан/АсОEt) и сушили в условиях пониженного давления при 60°C с получением 2-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]фенил}-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-она (126 мг).

[0232]

Пример 219

К раствору 2-хлор-N-{4-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-2-фторфенил}-4,5-дифторбензамида (0,60 г) в DMSO (5 мл) добавляли IBX (0,616 г), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду, смесь экстрагировали АсОEt, промывали насыщенным соевым раствором, фильтровали и концентрировали. Концентрат очищали методом колоночной хроматографии среднего давления (гексан/АсОEt), и перекристаллизовывали неочищенный продукт из Et_2O с получением 2-хлор-N-[4-(7-хлор-4,4-дифтор-5,5-дигидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил)-2-фторфенил]-4,5-дифторбензамида (460 мг).

[0233]

Пример 220

К раствору 2-хлор-N-{5-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-5-фторбензамида (100 мг) в AcOEt (1 мл) добавляли раствор MsOH в AcOEt (0,046 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 суток. Добавляли IPE (1,0 мл), выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили в условиях пониженного давления при 80°C в течение 2 суток с получением 2-хлор-N-{5-[7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]-пиридин-2-ил}-5-фторбензамида метансульфоната (112,1 мг).

[0234]

Пример 223

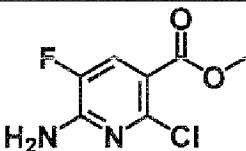
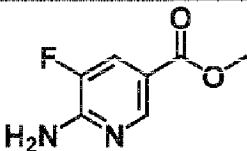
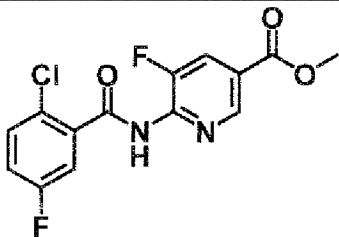
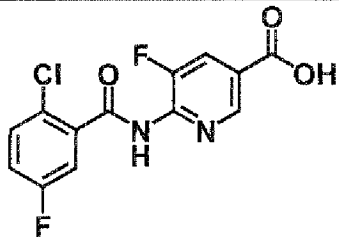
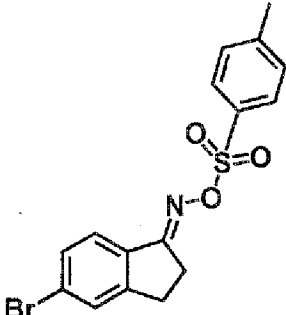
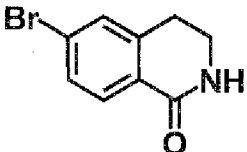
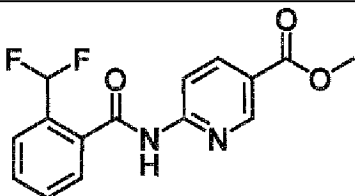
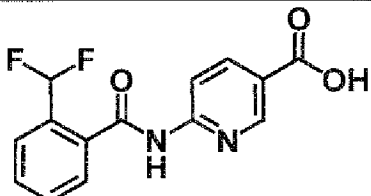
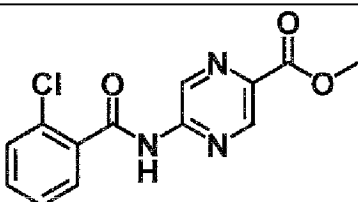
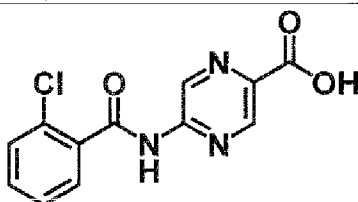
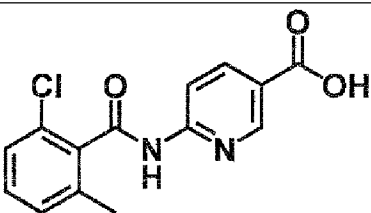
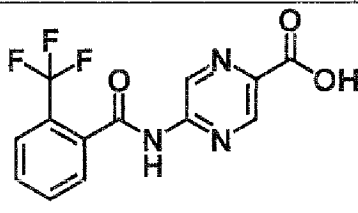
К раствору 2,4-дихлор-N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-5-фторбензамида (100 мг) в AcOEt (1 мл) добавляли раствор HCl в AcOEt (0,043 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли IPE (1,0 мл), выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили в условиях пониженного давления при 80°C в течение 2 суток с получением 2,4-дихлор-N-{5-[(5R)-7-хлор-4,4-дифтор-5-гидрокси-5-(гидроксиметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-1-карбонил]пиридин-2-ил}-5-фторбензамида гидрохлорида (48,3 мг).

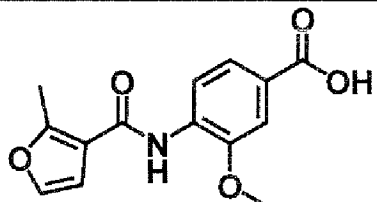
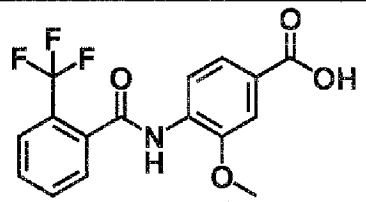
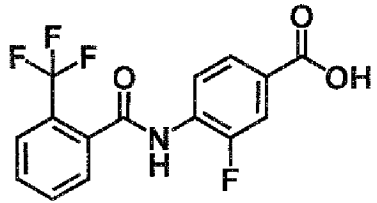
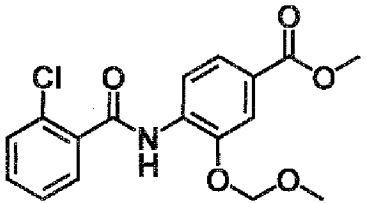
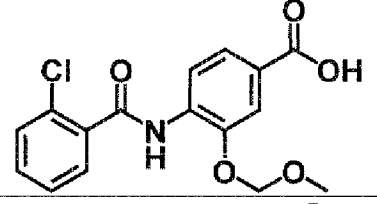
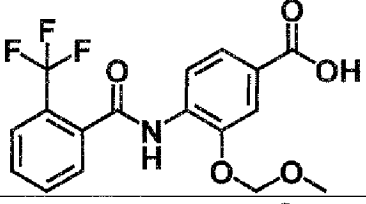
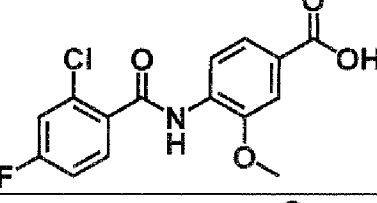
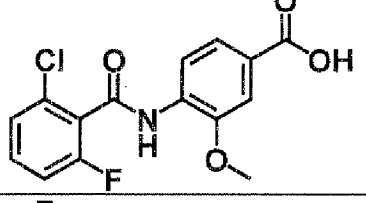
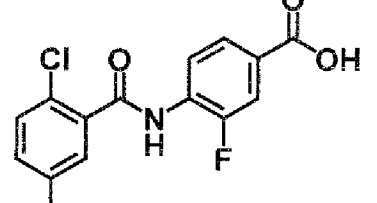
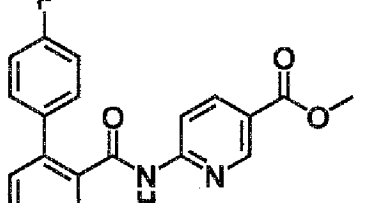
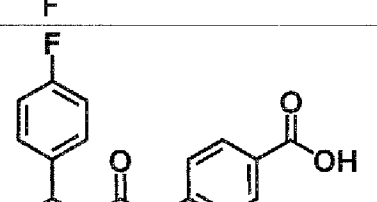
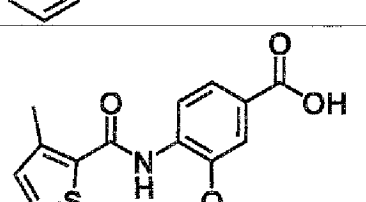
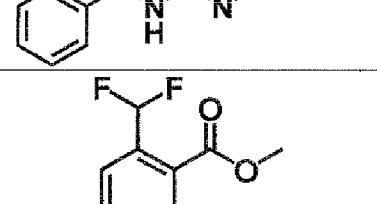
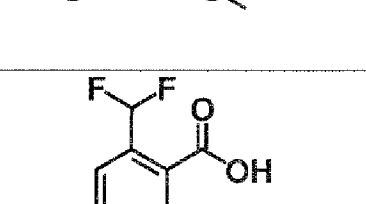
[0235]

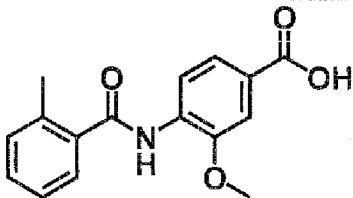
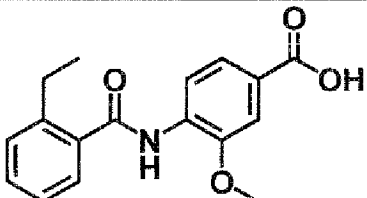
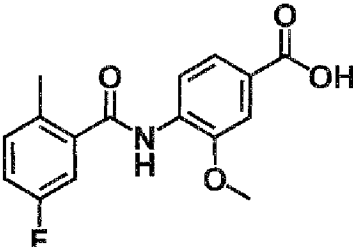
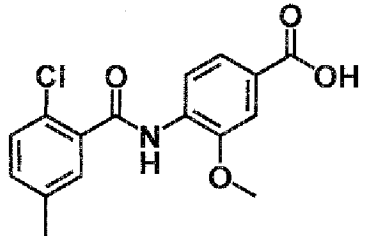
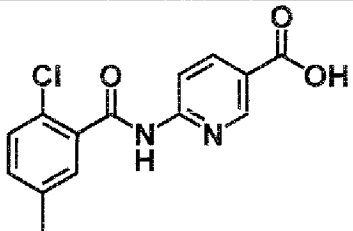
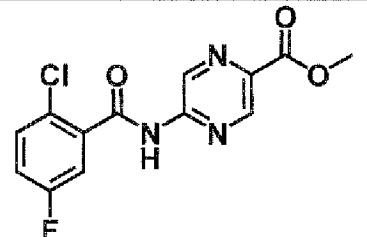
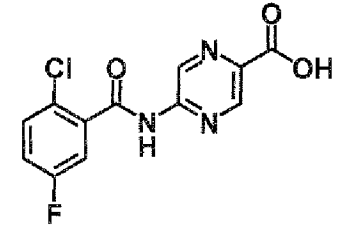
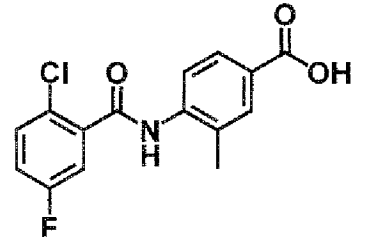
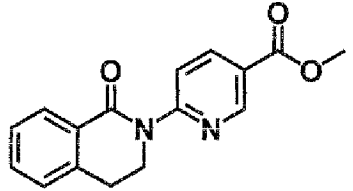
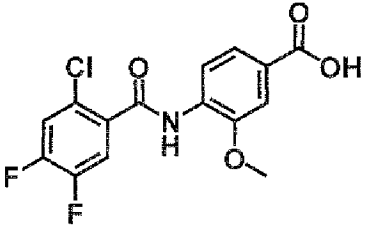
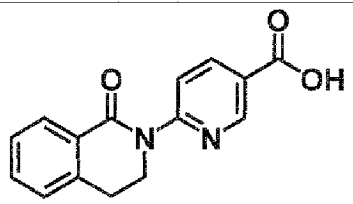
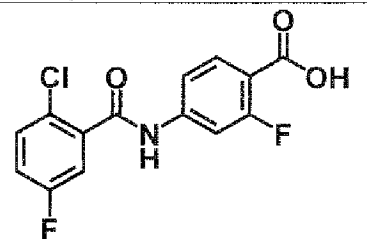
В последующих таблицах представлены структуры, способы получения и физические характеристики соединений Справочных примеров и соединений Примеров.

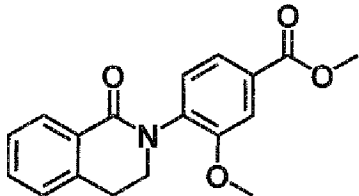
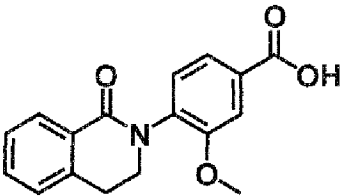
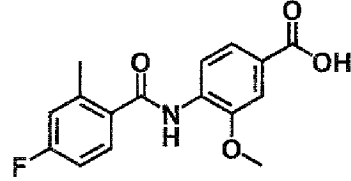
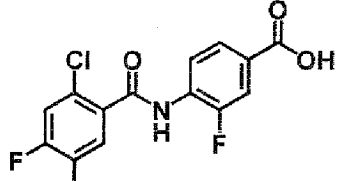
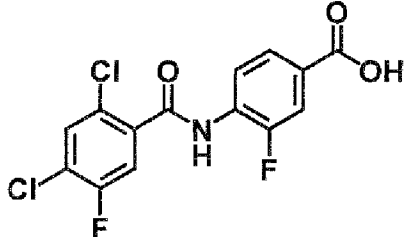
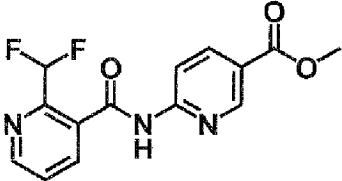
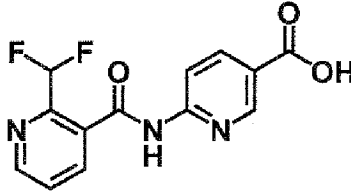
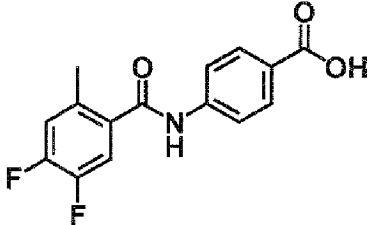
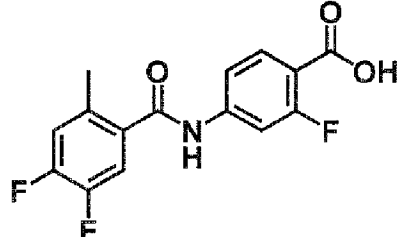
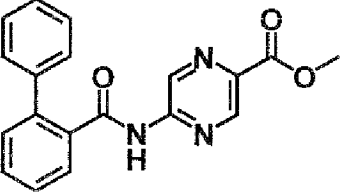
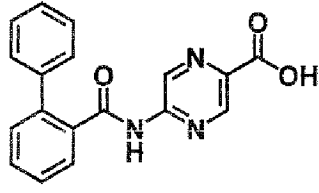
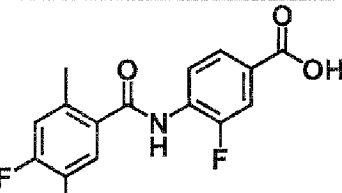
[0236]

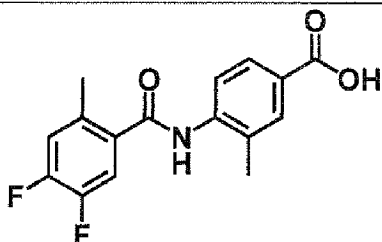
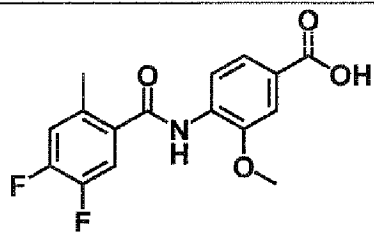
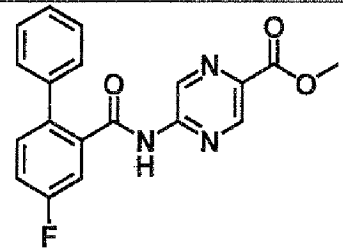
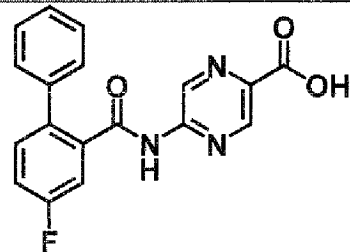
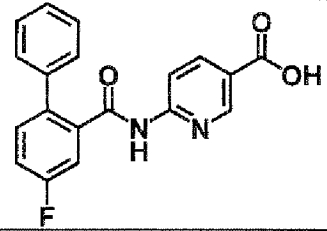
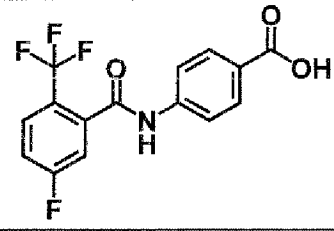
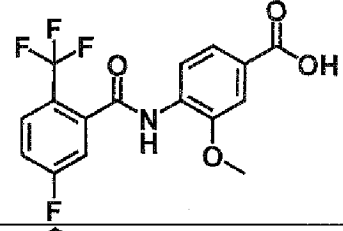
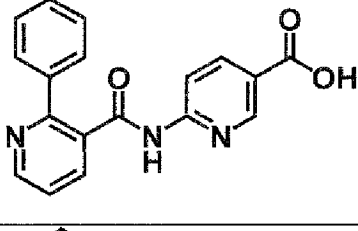
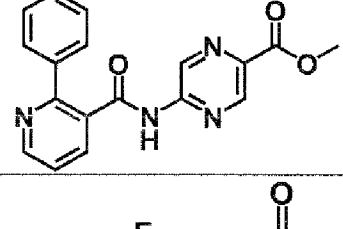
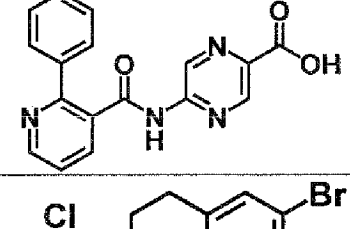
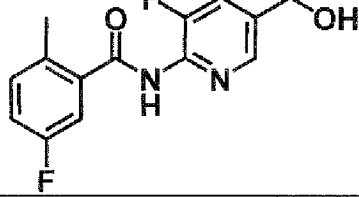
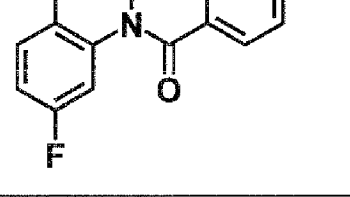
[Таблица 1]

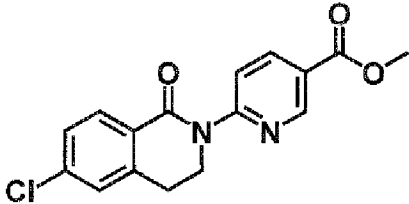
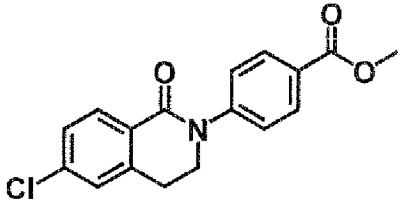
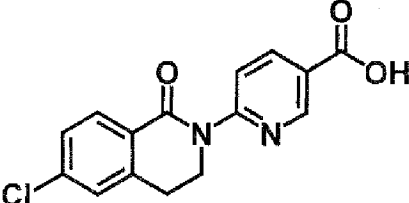
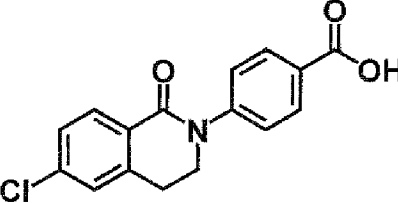
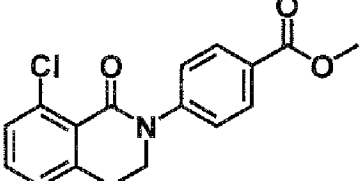
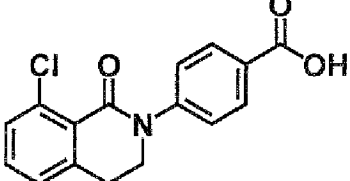
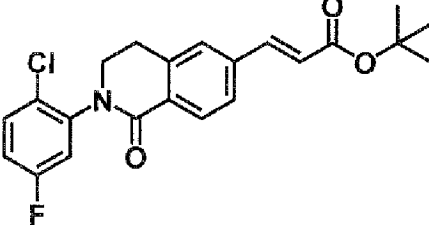
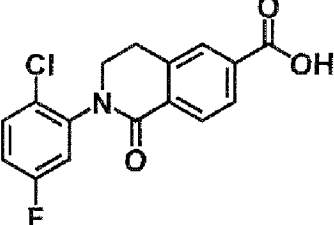
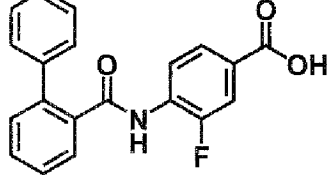
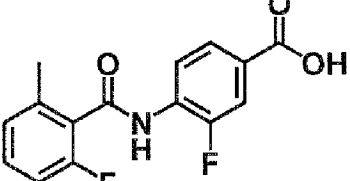
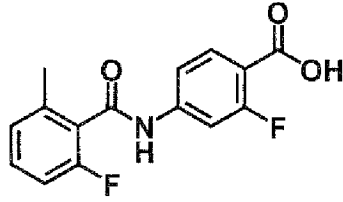
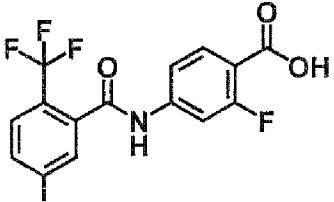
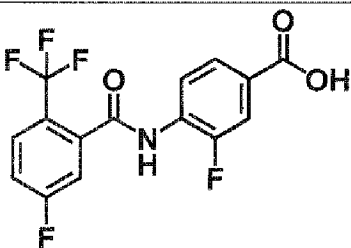
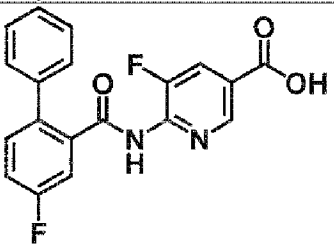
REX	STR	REX	STR
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

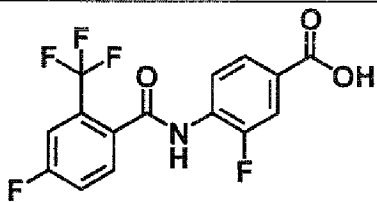
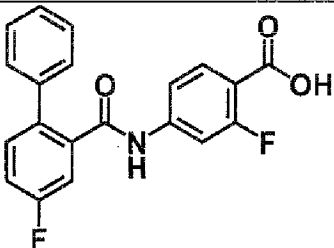
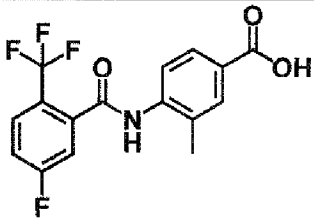
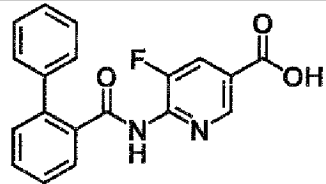
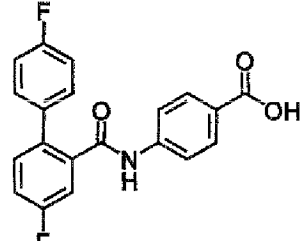
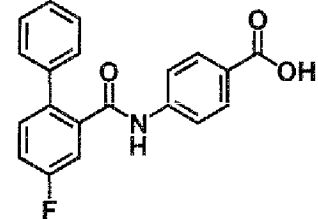
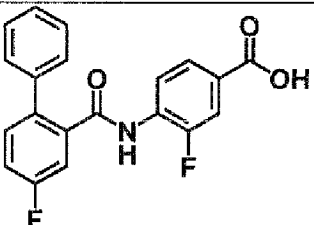
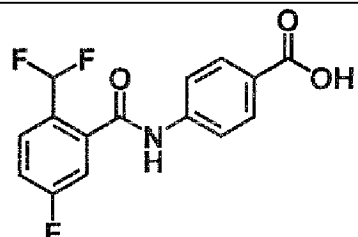
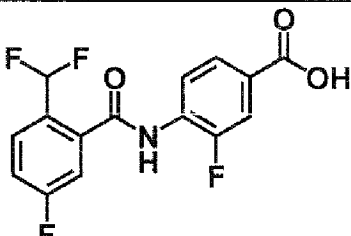
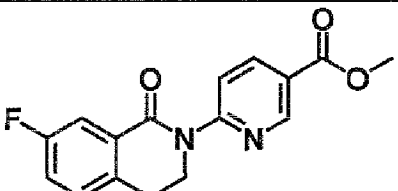
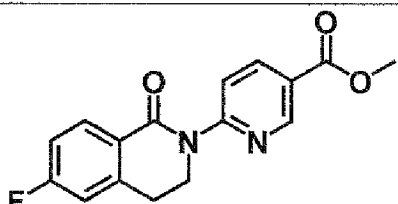
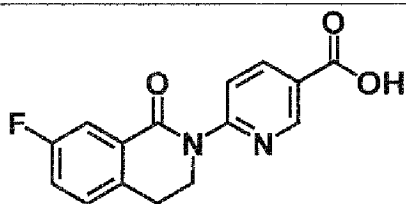
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

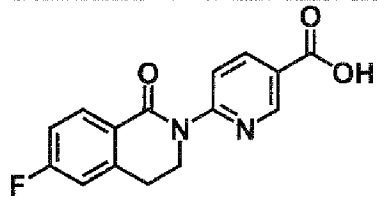
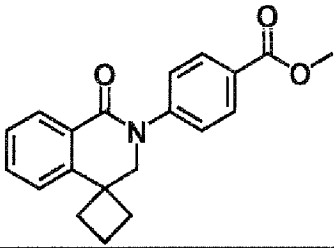
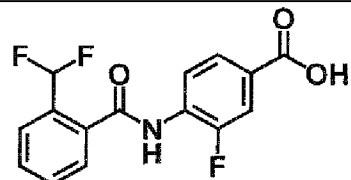
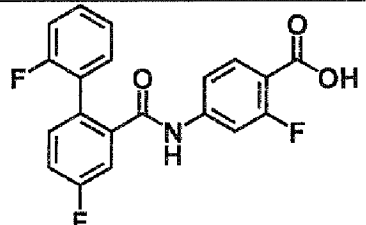
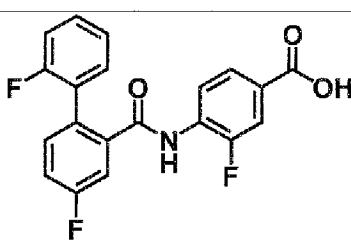
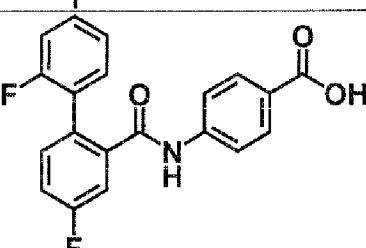
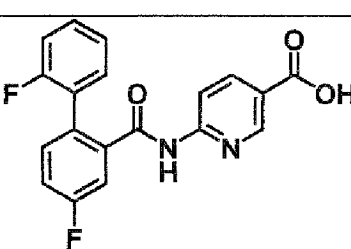
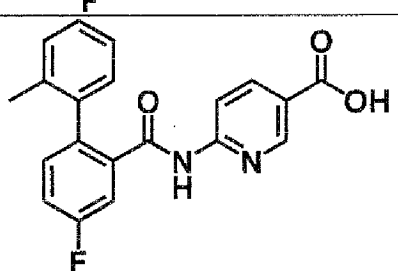
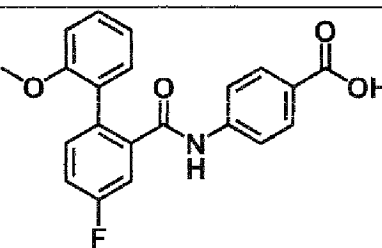
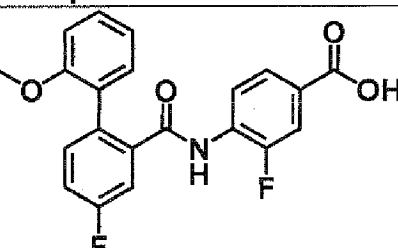
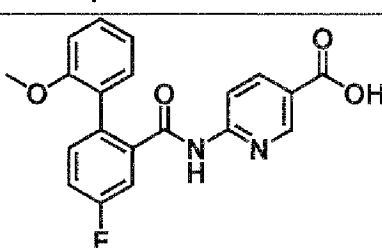
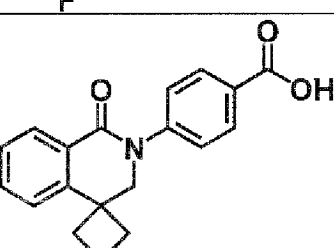
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

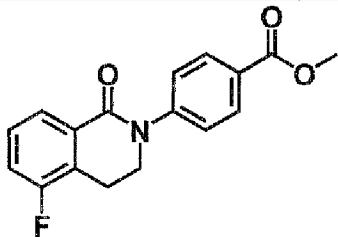
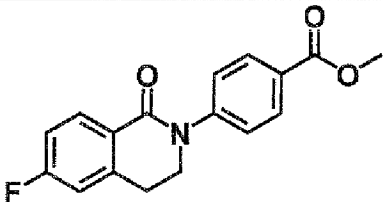
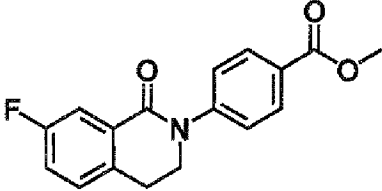
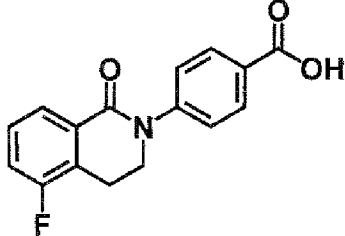
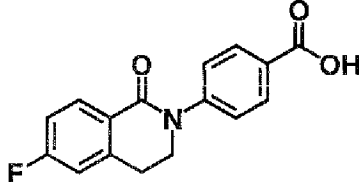
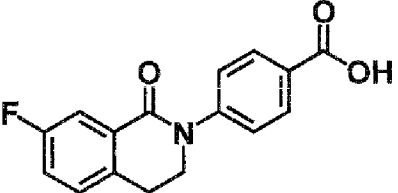
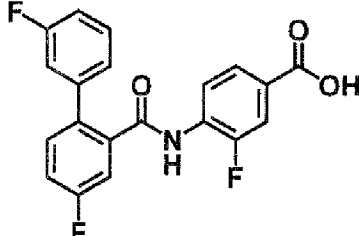
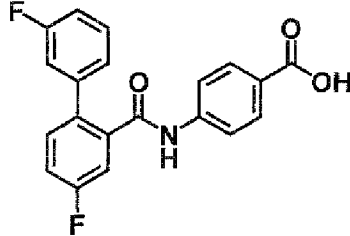
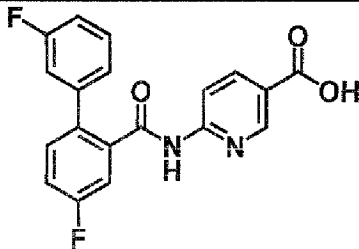
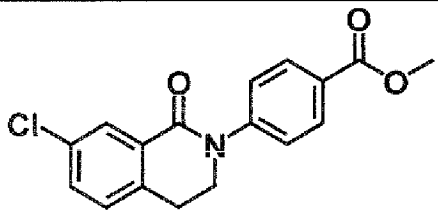
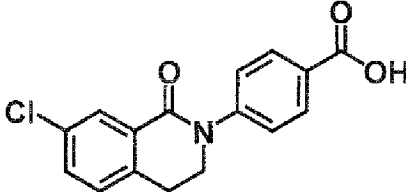
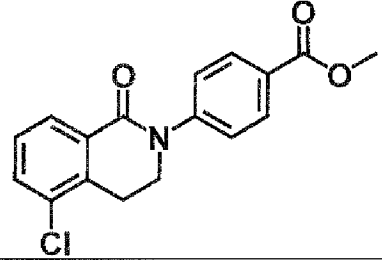
39	 <chem>COC(=O)c1ccc(N2C(=O)c3ccccc3CC2)c(OC)c1</chem>	40	 <chem>OC(=O)c1ccc(N2C(=O)c3ccccc3CC2)c(OC)c1</chem>
41	 <chem>OC(=O)c1ccc(NC(=O)c2cc(C)c(F)cc2)cc1OC</chem>	42	 <chem>OC(=O)c1ccc(NC(=O)c2cc(Cl)c(F)c(F)c2)cc1OC</chem>
43	 <chem>OC(=O)c1ccc(NC(=O)c2cc(Cl)c(F)c(F)c2)cc1OC</chem>	44	 <chem>COC(=O)c1ccncc1NC(=O)c2ccccc2NC(=O)c3cc(F)cc(Cl)c3</chem>
45	 <chem>OC(=O)c1ccncc1NC(=O)c2ccccc2NC(=O)c3cc(F)cc(Cl)c3</chem>	46	 <chem>OC(=O)c1ccc(NC(=O)c2cc(C)c(F)c(F)c2)cc1OC</chem>
47	 <chem>OC(=O)c1ccc(NC(=O)c2cc(C)c(F)c(F)c2)cc1OC</chem>	48	 <chem>COC(=O)c1ccncc1NC(=O)c2ccccc2NC(=O)c3cc(F)cc(Cl)c3</chem>
49	 <chem>OC(=O)c1ccncc1NC(=O)c2ccccc2NC(=O)c3cc(F)cc(Cl)c3</chem>	50	 <chem>OC(=O)c1ccc(NC(=O)c2cc(C)c(F)c(F)c2)cc1OC</chem>

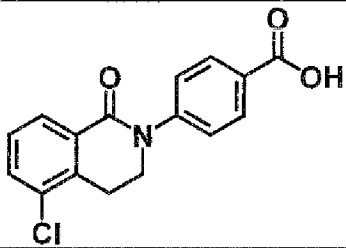
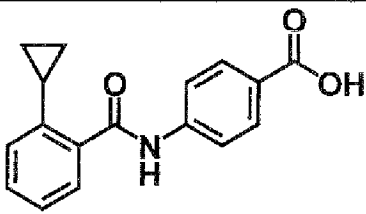
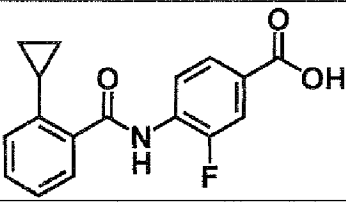
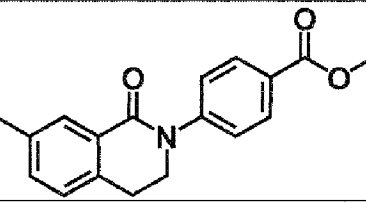
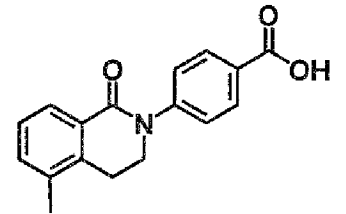
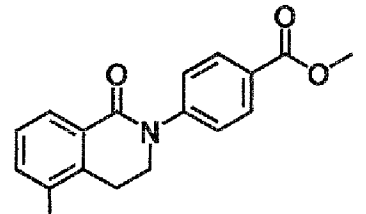
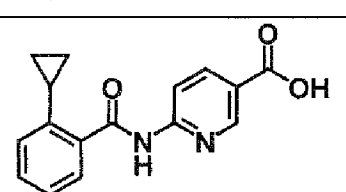
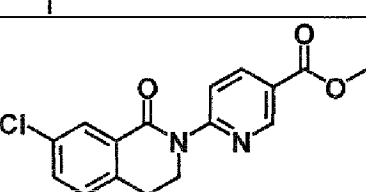
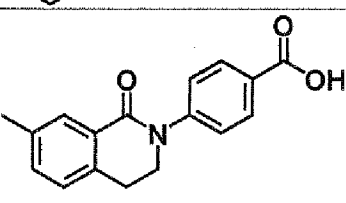
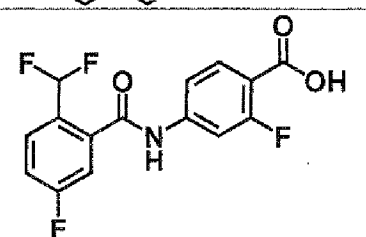
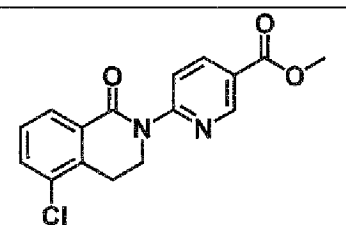
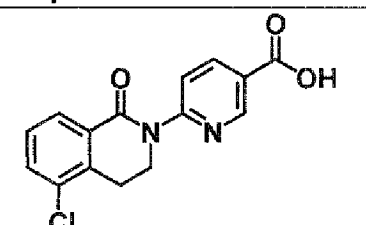
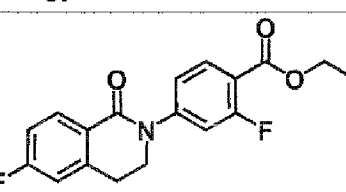
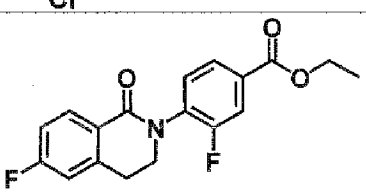
51	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>	52	 <chem>COC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>
53	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>	54	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>
55	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>	56	 <chem>FC(F)(F)C1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>
57	 <chem>FC(F)(F)C1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>	58	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>
59	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>	60	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>
61	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>	62	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C(F)=C(F)C)C(=O)O</chem>

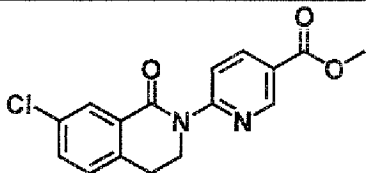
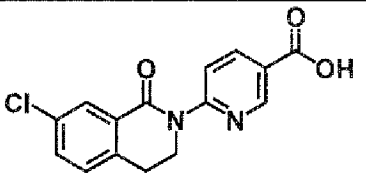
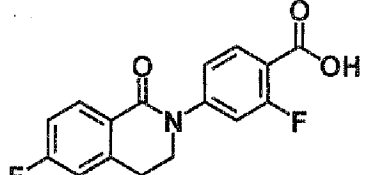
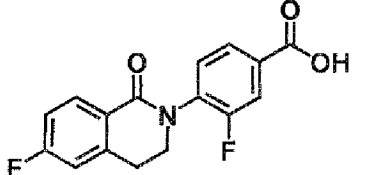
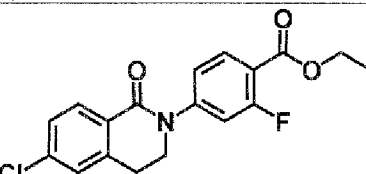
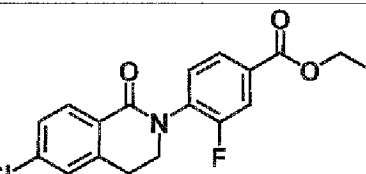
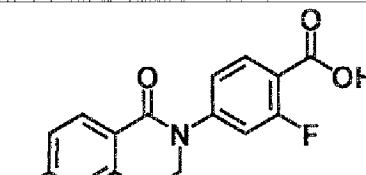
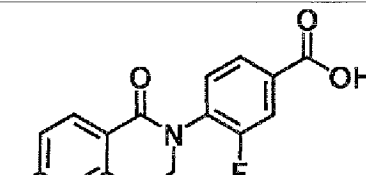
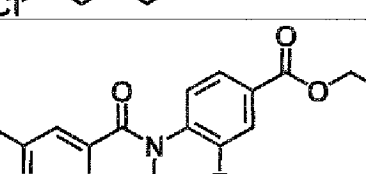
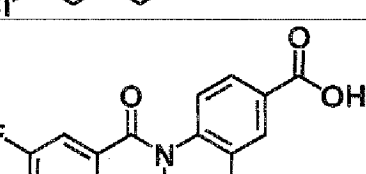
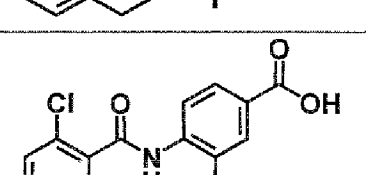
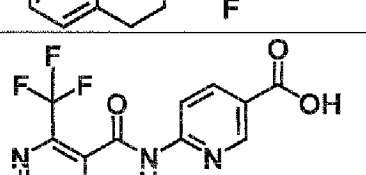
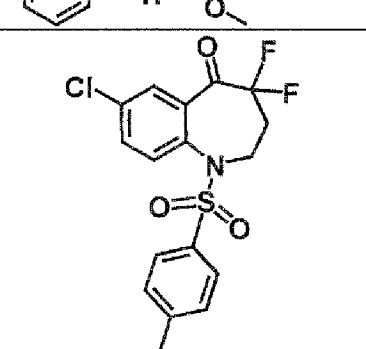
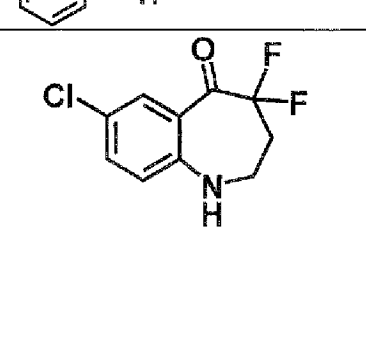
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

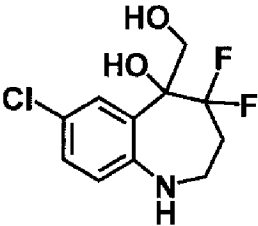
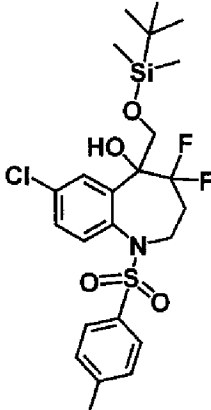
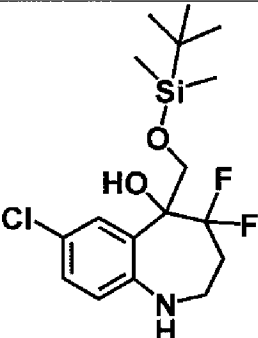
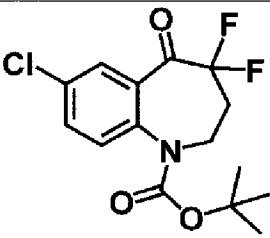
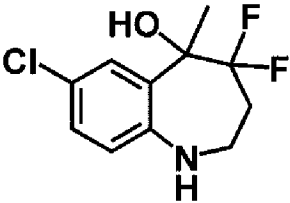
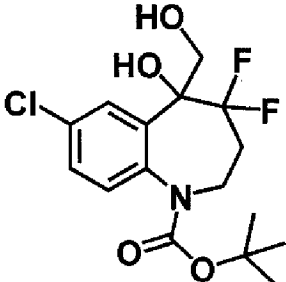
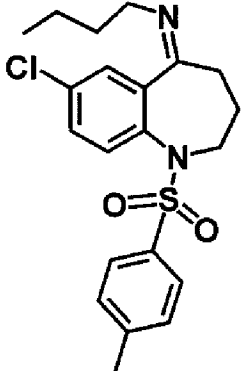
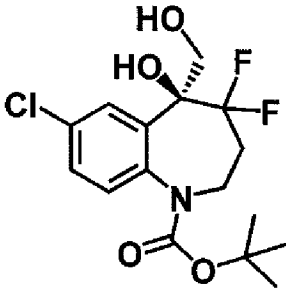
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

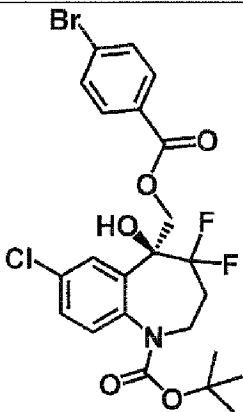
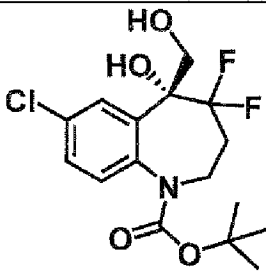
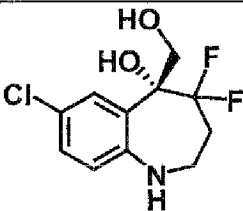
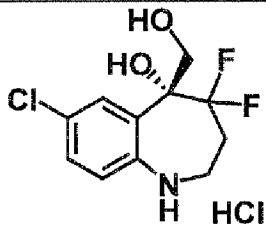
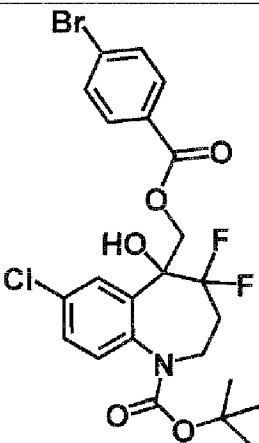
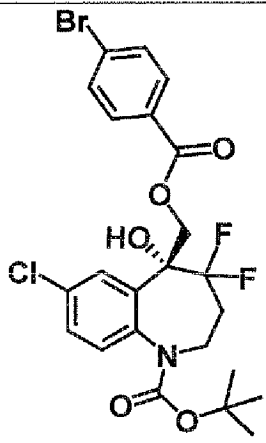
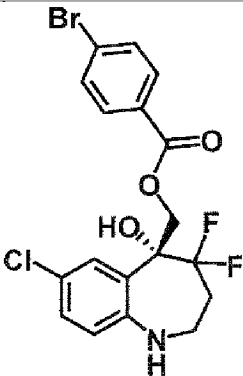
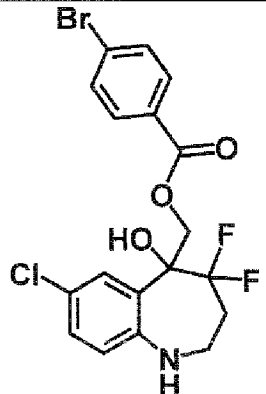
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

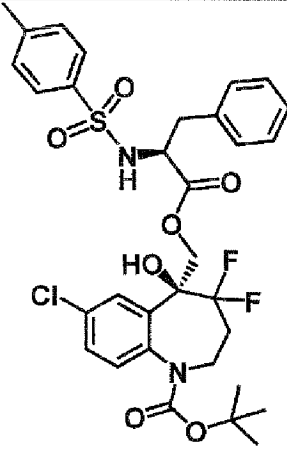
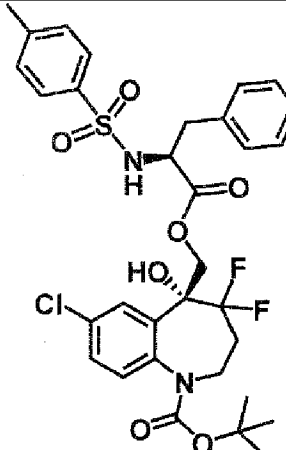
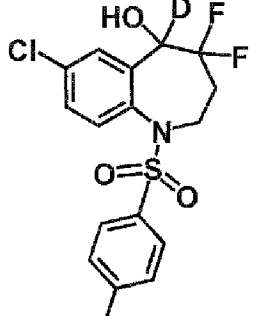
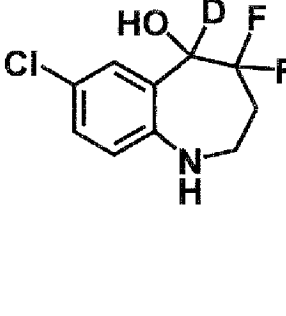
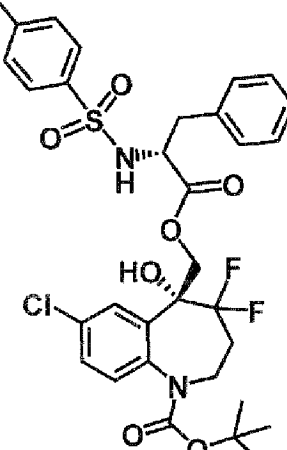
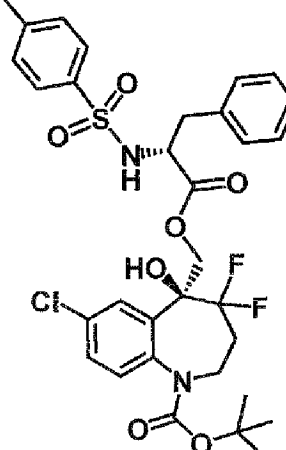
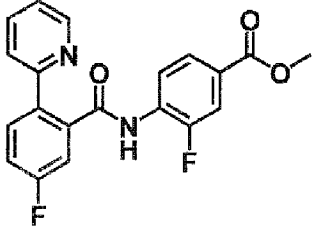
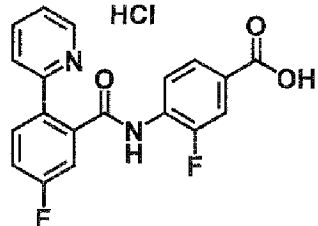
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

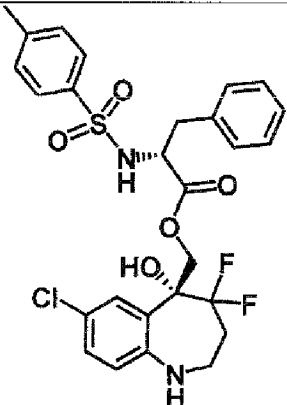
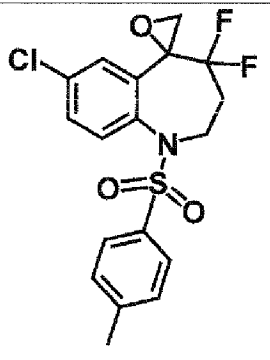
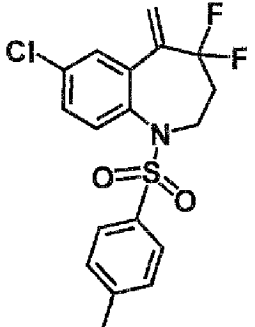
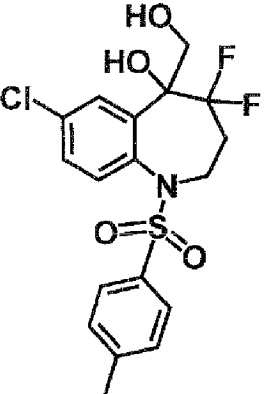
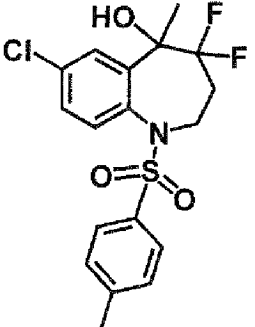
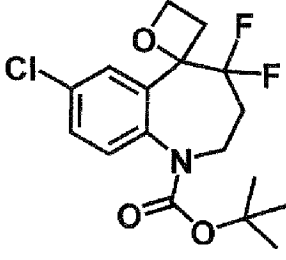
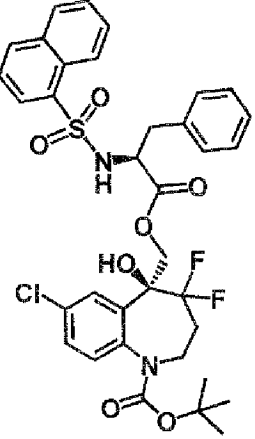
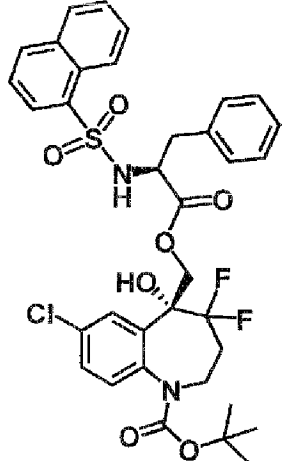
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

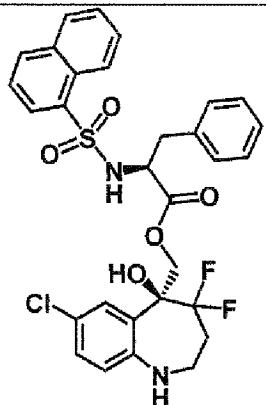
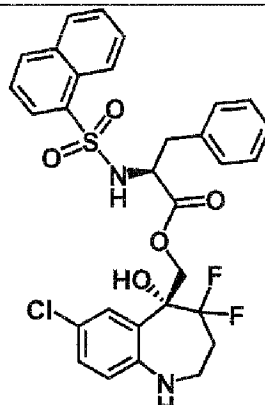
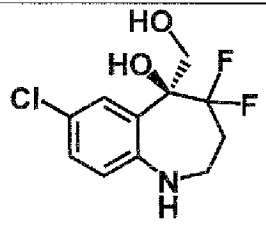
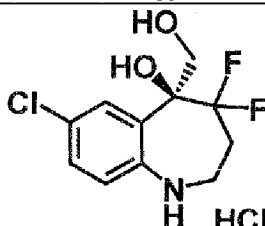
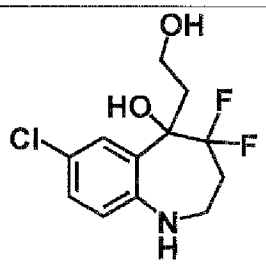
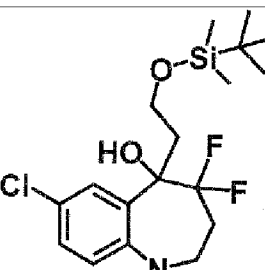
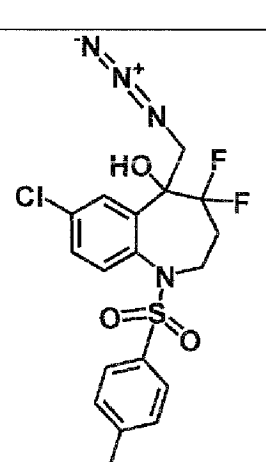
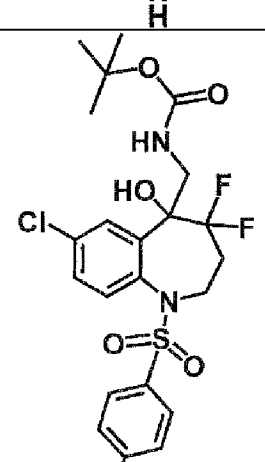
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

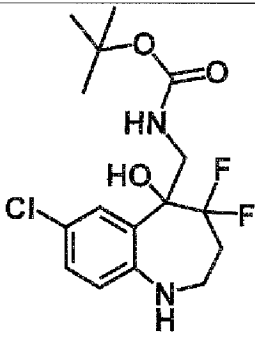
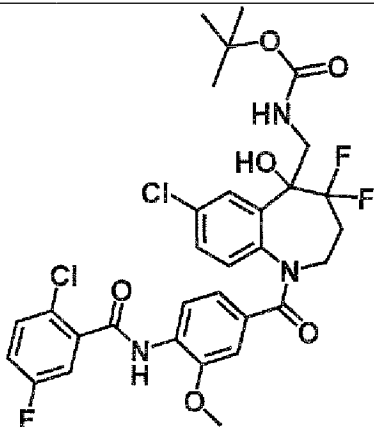
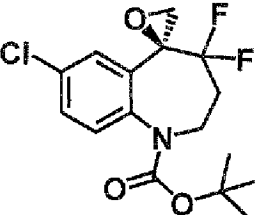
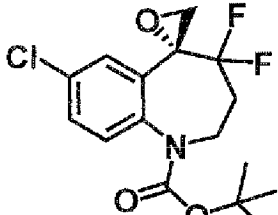
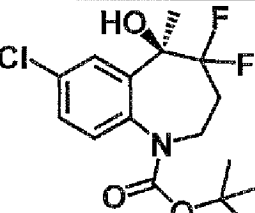
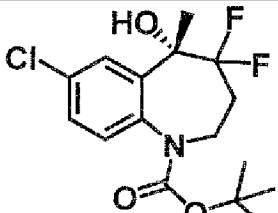
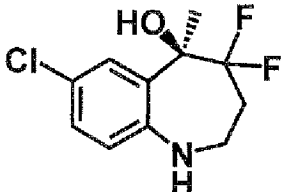
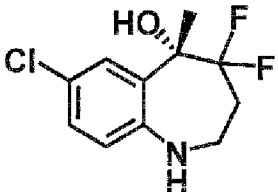
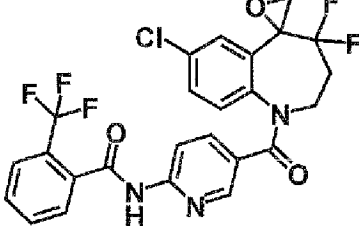
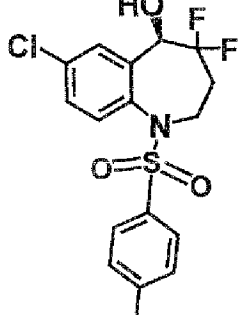
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

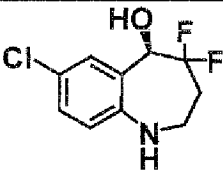
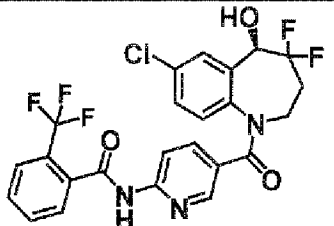
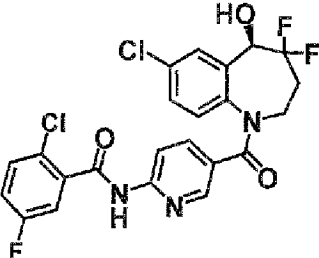
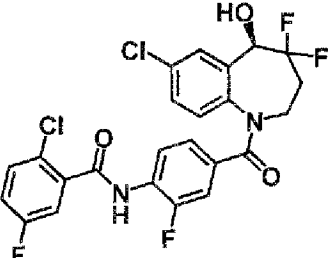
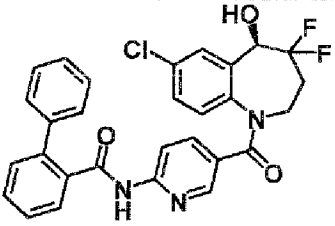
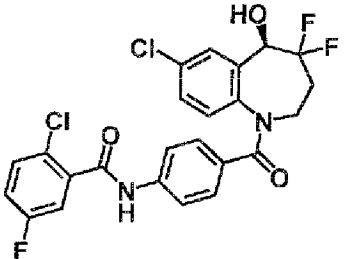
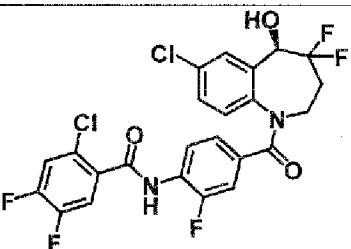
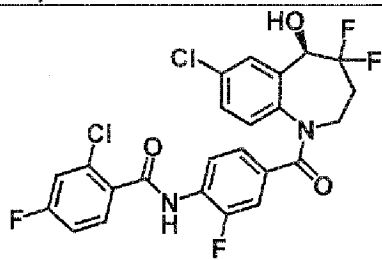
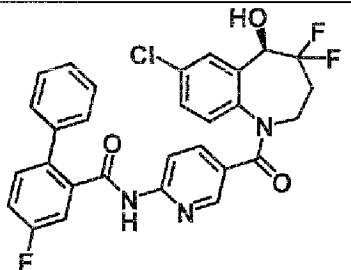
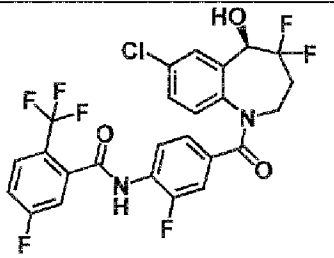
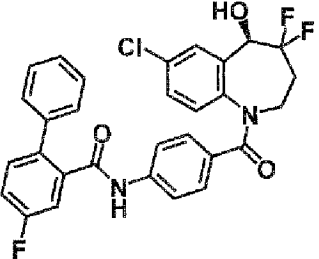
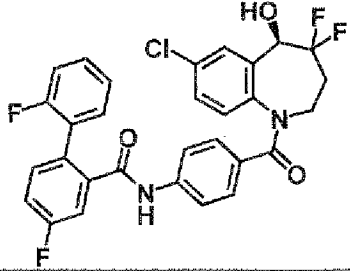
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

157		158	
159		160	
161		162	
163		164	

165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	

181		182	
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

В таблице считается, что REX154 присутствует в форме сокристалла с DCM (1:1) или сольвата с DCM.

[0237]

[Таблица 2]

REX	RProp	Data
1		NMR1 (400MHz): 7.81 (1H, d, J=11.0Hz), 6.50-5.45 (2H, br), 3.77 (3H, s).
2		NMR2 (400MHz): 7.60-7.50 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J=11.0Hz, 1.8Hz), 5.24-4.95 (2H, br), 3.89 (3H, s).
3		NMR2 (400MHz): 8.79 (1H, d, J=1.7Hz), 8.12 (1H, dd, J=9.1Hz, 1.8Hz), 7.37-7.32 (2H, m), 7.32-7.27 (2H, m), 3.96 (3H, s).
4		NMR1 (400MHz): 13.65 (1H, brs), 11.30 (1H, s), 8.78-8.71 (1H, m), 8.18 (1H, dd, J=10.2Hz, 1.8Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.9Hz, 4.8Hz), 7.54 (1H, d, J=8.4Hz, 3.0Hz), 7.42 (1H, dt, J=8.4Hz, 3.0Hz).
5		NMR2 (400MHz): 7.96-7.87 (2H, m), 7.56-7.46 (2H, m), 7.42-7.31 (3H, m), 4.87-4.61 (2H, br), 3.08-2.96 (2H, m), 2.44 (3H, s).
6		NMR2 (400MHz): 7.92 (1H, d, J=8.3Hz), 7.49 (1H, dd, J=8.3Hz, 1.9Hz), 7.43-7.37 (1H, m), 6.65-6.37 (1H, br), 3.57 (2H, td, J=6.6Hz, 2.9Hz), 2.99 (2H, t, J=6.6Hz).
7		NMR2 (400MHz): 8.87-8.75 (2H, m), 8.46-8.33 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=7.5Hz), 7.71 (1H, d, J=7.7Hz), 7.66 (1H, t, J=7.6Hz), 7.59 (1H, t, J=7.7Hz), 7.30 (1H, t, J=55.6Hz), 3.95 (3H, s).
8		NMR1 (400MHz): 13.22 (1H, brs), 11.47 (1H, s), 8.90-8.86 (1H, m), 8.36-8.26 (2H, m), 7.83-7.61 (4H, m), 7.32 (1H, t, J=55.3Hz).
9		NMR2 (400MHz): 9.79 (1H, brs), 9.01 (1H, brs), 8.91 (1H, brs), 7.88-7.82 (1H, m), 7.55-7.40 (3H, m), 4.04 (3H, s).
10		NMR1 (400MHz): 11.56 (1H, brs), 9.42 (1H, brs), 8.91 (1H, brs), 7.64 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 7.53 (1H, ddd, J=8.0Hz, 7.2Hz, 1.8Hz), 7.46 (1H, ddd, J=7.5Hz, 7.3Hz, 1.5Hz).
11		NMR1 (400MHz): 13.20 (1H, brs), 11.47 (1H, brs), 8.88-8.83 (1H, m), 8.37-8.30 (2H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 7.32-7.23 (1H, m), 2.30 (3H, s).
12		NMR1 (400MHz): 11.64 (1H, brs), 9.39 (1H, brs), 8.91 (1H, brs), 7.70-7.88 (4H, m).

13		NMR1 (400MHz) ; 12.90 (1H, brs), 9.00 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=8.2Hz), 7.62 (1H, d, J=2.1Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.2Hz, 1.7Hz), 7.56 (1H, d, J=1.7Hz), 7.02 (1H, d, J=2.1Hz), 3.92 (3H, s), 2.56 (3H, s).
14		NMR1 (400MHz) ; 12.92 (1H, s), 9.96 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=4.4Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80–7.73 (1H, m), 7.73–7.64 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.2Hz), 7.55 (1H, d, J=1.6Hz), 3.87 (3H, s).
15		NMR1 (500MHz) ; 13.42–13.91 (1H, m), 10.72 (1H, s), 8.08 (1H, t, J=8.0Hz), 7.91–7.68 (6H, m).
16		NMR2 (400MHz) ; 8.84 (1H, brs), 8.65 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85–7.76 (3H, m), 7.50–7.38 (3H, m), 5.08 (2H, brs), 3.91 (3H, s), 3.50 (3H, s).
17		NMR2 (400MHz) ; 8.88 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=8.4Hz), 7.88–7.81 (3H, m), 7.51–7.40 (3H, m), 5.32 (2H, s), 3.51 (3H, s).
18		NMR1 (400MHz) ; 9.96 (1H, s), 8.15 (1H, d J=8.3Hz), 7.84–7.55 (6H, m), 5.33 (2H, s), 3.51 (3H, s).
19		NMR1 (400MHz) ; 12.94 (1H, s), 9.90 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=7.8Hz), 7.68–7.56 (4H, m), 7.33 (1H, dt, J=8.5Hz, 2.4Hz), 3.88 (3H, s).
20	19	NMR3 (400MHz) ; 8.36 (1H, d, J=8.4Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.8Hz), 7.69 (1H, d, J=1.7Hz), 7.53–7.48 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.1Hz), 7.24 (1H, t, J=8.6Hz), 3.96 (3H, s).
21		NMR1 (500 MHz) ; 13.20 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 8.16 (1H, t, J=8.0Hz), 7.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.76 (1H, dd, J=11.1Hz, 1.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.9Hz, 4.8Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.4Hz, 3.0Hz), 7.41 (1H, dt, J=8.6Hz, 3.0Hz).
22		NMR2 (400MHz) ; 8.55 (1H, dd, J=2.0Hz, 1.0Hz), 8.39 (1H, s), 8.36–8.21 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J=9.5Hz, 1.4Hz), 7.56 (1H, dt, J=7.5Hz, 1.4Hz), 7.47 (1H, dt, J=7.5Hz, 1.3Hz), 7.44–7.35 (3H, m), 7.11–7.03 (2H, m), 3.91 (3H, s).
23		NMR1 (400MHz) ; 13.15 (1H, s), 11.11 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=1.8Hz), 8.24 (1H, d, J=8.7Hz, 2.3Hz), 8.17–8.07 (1H, m), 7.64–7.54 (2H, m), 7.52–7.37 (4H, m), 7.26–7.16 (2H, m).

24	19	NMR2 (400MHz) ; 8.60 (1H, d, J=8.5Hz), 8.53 (1H, s), 7.82 (1H, dd, J=8.5Hz, 1.7Hz), 7.63 (1H, d, J=1.7Hz), 7.39 (1H, d, J=4.9Hz), 6.96 (1H, d, J=4.9Hz), 4.01 (3H, s), 2.60 (3H, s).
25		NMR2 (500MHz) ; 7.83 (1H, dd, J=8.4Hz, 5.4Hz), 7.76-7.70 (1H, m), 7.50 (1H, t, J=55.4Hz), 7.38-7.30 (1H, m), 3.95 (3H, s).
26		NMR2 (500MHz) ; 7.92-7.83 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=55.3Hz), 7.44-7.33 (1H, m).
27		NMR1 (500MHz) ; 9.43 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=13.0Hz, 1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz), 7.50 (1H, d, J=7.5Hz), 7.43-7.36 (1H, m), 7.33-7.26 (2H, m), 3.88 (3H, s), 2.41 (3H, m).
28	27	NMR1 (500MHz) ; 12.91 (1H, brs), 9.44 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 1.5Hz), 7.55 (1H, d, J=1.5Hz), 7.47 (1H, d, J=7.5Hz), 7.43 (1H, ddd, J=7.5Hz, 7.5Hz, 1.5Hz), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.30 (1H, ddd, J=7.5Hz, 7.5Hz, 1.0Hz), 3.88 (3H, s), 2.76 (2H, q, J=7.5Hz), 1.19 (3H, t, J=7.5Hz).
29	27	NMR1 (500MHz) ; 12.93 (1H, brs), 9.64 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=1.5Hz), 7.37-7.29 (2H, m), 7.43 (1H, ddd, J=8.5Hz, 8.5Hz, 3.0Hz), 3.88 (3H, s), 2.37 (3H, s).
30		NMR1 (500MHz) ; 12.92 (1H, brs), 9.77 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=7.5Hz), 7.55 (1H, d, J=1.0Hz), 7.45-7.37 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.5Hz), 3.88 (3H, s), 2.34 (3H, s).
31		NMR1 (500MHz) ; 13.22 (1H, brs), 11.34 (1H, s), 8.86-8.84 (1H, m), 8.36-8.27 (2H, m), 7.50-7.38 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 2.34 (3H, s).
32		NMR2 (500MHz) ; 9.77 (1H, d, J=1.3Hz), 9.18 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=1.5Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.3Hz, 3.1Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.9Hz, 4.8Hz), 7.26-7.18 (1H, m), 4.04 (3H, s).
33		NMR1 (500MHz) ; 13.54 (1H, brs), 11.83 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.00 (1H, d, J=1.2Hz), 7.68-7.59 (2H, m), 7.43 (1H, dt, J=8.6Hz, 3.1Hz).
34	30	NMR3 (400MHz) ; 7.97 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.3Hz), 7.71 (1H, d, J=8.3Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.9Hz, 4.7Hz), 7.46 (1H, dd, J=8.2Hz, 3.0Hz), 7.32-7.20 (1H, m), 2.43 (3H, s).

35		NMR2 (500MHz) ; 9.05 (1H, dd, J=2.5Hz, 1.0Hz), 8.29 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 8.23 (1H, dd, J=9.0Hz, 1.0Hz), 8.20 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.0Hz), 7.51 (1H, ddd, J=7.5Hz, 7.5Hz, 1.5Hz), 7.43-7.37 (1H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 4.39 (2H, t, J=6.5Hz), 3.95 (3H, s), 3.13 (2H, t, J=6.5Hz).
36	30	NMR1 (500MHz) ; 13.54-12.35 (1H, br), 10.01 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=8.2Hz), 7.87-7.79 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=8.3Hz), 7.55 (1H, s), 3.88 (3H, s).
37		NMR1 (500MHz) ; 13.20 (1H, brs), 8.96 (1H, dd, J=2.5Hz, 0.5Hz), 8.29 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 8.13 (1H, dd, J=8.5Hz, 0.5Hz), 8.04 (1H, dd, J=7.5Hz, 1.0Hz), 7.58 (1H, ddd, J=7.5Hz, 7.5Hz, 1.5Hz), 7.47-7.38 (2H, m), 4.29 (2H, t, J=6.5Hz), 3.13 (2H, t, J=6.5Hz).
38	27	NMR1 (500MHz) ; 13.07 (1H, brs), 11.05 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=8.5Hz, 8.5Hz), 7.74 (1H, dd, J=13.5Hz, 2.0Hz), 7.69-7.60 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.44 (1H, ddd, J=8.5Hz, 8.5Hz, 3.0Hz).
39		NMR2 (500MHz) ; 8.14 (1H, dd, J=7.5Hz, 1.0Hz), 7.71 (1H, dd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.68 (1H, J=1.5Hz), 7.47 (1H, ddd, J=7.5Hz, 7.5Hz, 1.5Hz), 7.41-7.34 (2H, m), 7.26-7.22 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.90-3.77 (2H, m), 3.15 (2H, t, J=1.5Hz).
40	37	NMR1 (500MHz) ; 13.10 (1H, brs), 7.91 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.0Hz), 7.63-7.57 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.43 (1H, J=7.5Hz), 7.41-7.25 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.78 (2H, t, J=1.5Hz), 3.12 (2H, t, J=1.5Hz).
41		NMR2 (500MHz) ; 8.65 (1H, d, J=8.4Hz), 8.29 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J=8.5Hz, 1.8Hz), 7.64 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.4Hz, 5.8Hz), 7.11-6.90 (2H, m), 4.04-3.90 (3H, m), 2.55 (3H, s).
42	30	NMR1 (500MHz) ; 13.21 (1H, brs), 10.71 (1H, s), 8.17 (1H, dd, J=8.0Hz, 8.0Hz), 7.95-7.85 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.75 (1H, dd, J=6.0Hz, 1.5Hz).
43	30	NMR1 (500MHz) ; 13.21 (1H, brs), 10.75 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J=8.0Hz, 8.0Hz), 7.98 (1H, d, J=6.5Hz), 7.88-7.79 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J=6.0Hz, 1.5Hz).

44		NMR2 (500MHz) : 8.90(1H, dd, J=2.5Hz, 1.0Hz), 8.84(1H, dd, J=5.0Hz, 1.5Hz), 8.67(1H, brs), 8.42(1H, dd, J=8.5Hz, 0.5Hz), 8.39(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 8.08(1H, dd, J=2.5Hz, 1.5Hz), 7.58(1H, dd, J=8.0Hz, 5.0Hz), 7.00(1H, t, J=54.5Hz), 3.96(3H, s).
45		NMR1 (500MHz) : 13.25(1H, brs), 11.60(1H, s), 8.89-8.86(1H, m), 8.81(1H, dd, J=5.0Hz, 1.5Hz), 8.35(1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 8.30(1H, d, J=8.5Hz), 8.19(1H, d, J=7.5Hz), 7.70(1H, dd, J=8.0Hz, 5.0Hz), 7.17(1H, t, J=54.0Hz).
46	30	NMR1 (500MHz) : 12.79(1H, brs), 10.66(1H, s), 7.94(2H, d, J=9.0Hz), 7.84(2H, d, J=9.0Hz), 7.67(1H, dd, J=11.0Hz, 8.5Hz), 7.45(1H, dd, J=12.0Hz, 8.0Hz), 2.37(3H, s).
47	30	NMR1 (500MHz) : 13.06(1H, brs), 10.82(1H, s), 7.88(1H, dd, J=8.5Hz, 8.5Hz), 7.76(1H, dd, J=13.5Hz, 2.0Hz), 7.69(1H, dd, J=11.0Hz, 8.5Hz), 7.54(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.46(1H, dd, J=11.5Hz, 8.0Hz), 2.37(3H, s).
48		NMR2 (500MHz) : 9.68-9.58(1H, m), 8.74(1H, s), 7.97-7.78(2H, m), 7.67-7.30(8H, m), 3.99(3H, s).
49		NMR1 (500MHz) : 13.45(1H, brs), 11.46(1H, s), 9.31(1H, s), 8.90(1H, s), 7.81-7.15(9H, m).
50	30	NMR1 (500MHz) : 13.19(1H, brs), 10.44(1H, s), 8.03(1H, dd, J=8.0Hz, 8.0Hz), 7.81(1H, dd, J=8.5Hz, 1.5Hz), 7.75(1H, dd, J=10.0Hz, 2.0Hz), 7.65(1H, dd, J=11.0Hz, 8.0Hz), 7.44(1H, dd, J=12.0Hz, 8.0Hz), 2.38(3H, s).
51	30	NMR1 (500MHz) : 12.86(1H, brs), 9.97(1H, s), 7.84(1H, d, J=1.5Hz), 7.80(1H, dd, J=8.5Hz, 1.5Hz), 7.71-7.60(2H, m), 7.44(1H, dd, J=12.0Hz, 8.0Hz), 2.41(3H, s), 2.33(3H, s).
52	30	NMR1 (500MHz) : 12.93(1H, brs), 9.68(1H, s), 7.84(1H, d, J=3.0Hz), 7.65-7.56(2H, m), 7.56(1H, d, J=1.5Hz), 7.41(1H, dd, J=12.0Hz, 8.0Hz), 3.88(3H, s), 2.37(3H, s).
53		NMR2 (500MHz) : 9.61(1H, s), 8.64(1H, s), 8.09(1H, brs), 7.56(1H, dd, J=8.8Hz, 2.7Hz), 7.50-7.18(7H, m), 3.99(3H, s).
54		NMR1 (500MHz) : 15.50-12.50(1H, br), 11.54(1H, s), 9.29(1H, brs), 8.91(1H, s), 7.78-7.05(8H, m).

55		NMR1 (500MHz) ; 13.16(1H, brs), 11.21(1H, brs), 8.77(1H, s), 8.23(1H, d, J=8.9Hz), 8.10(1H, brs), 7.56-7.24(8H, m).
56	30	NMR1 (400MHz) ; 12.80(1H, s), 10.90(1H, s), 7.98-7.94(3H, m), 7.81-7.41(3H, m), 7.61-7.56(1H, m).
57	30	NMR1 (400MHz) ; 12.90(1H, brs), 10.10(1H, s), 8.17(1H, d, J=8.0Hz), 7.93-7.89(1H, m), 7.63-7.52(4H, m), 3.88(3H, s).
58		NMR1 (500MHz) ; 13.18(1H, s), 11.37(1H, s), 8.90-8.71(2H, m), 8.28(1H, d, J=7.9Hz), 8.19(1H, brs), 8.02(1H, d, J=7.4Hz), 7.65(2H, d, J=7.1Hz), 7.56-7.22(4H, m).
59		NMR1 (500MHz) ; 11.74 (1H, s), 9.39(1H, brs), 8.94(1H, s), 8.90-8.72(1H, m), 8.18-8.00(1H, m), 7.81-7.12(6H, m), 3.90(3H, s).
60	54	NMR1 (500MHz) ; 13.48(1H, m), 11.69(1H, s), 9.38(1H, brs), 8.92(1H, s), 8.85-8.75(1H, m), 8.07(1H, dd, J=7.7Hz, 1.7Hz), 7.73-7.61(2H, m), 7.52(1H, dd, J=7.7Hz, 4.8Hz), 7.50-7.31(3H, m).
61		NMR1 (500MHz) ; 14.30-12.84(1H, br), 11.08(1H, s), 8.77(1H, d, J=1.2Hz), 8.18(1H, dd, J=10.2Hz, 1.8Hz), 7.40-7.34(2H, m), 7.28(1H, td, J=8.6Hz, 2.8Hz), 2.39(3H, s).
62		NMR2 (400MHz) ; 8.10(1H, d, J=8.3Hz), 7.52(1H, dd, J=8.3Hz, 1.9Hz), 7.43(1H, d, J=0.8Hz), 7.34(1H, dd, J=8.8Hz, 5.6Hz), 7.28-7.25(1H, m), 7.09-7.04(1H, m), 3.90-3.78(2H, m), 3.32-3.25(1H, m), 3.11-3.03(1H, m).
63	35	NMR2 (500MHz) ; 9.04(1H, d, J=1.5Hz), 8.32-8.27(1H, m), 8.21(1H, d, J=9.0Hz), 8.13(1H, d, J=7.5Hz), 7.38(1H, d, J=8.5Hz), 7.89(1H, s), 4.39(2H, t, J=6.5Hz), 3.95(3H, s), 3.11(2H, t, J=6.5Hz).
64	39	NMR2 (500MHz) ; 8.13-8.05(3H, m), 7.48(2H, d, J=8.5Hz), 7.56(1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.28-7.24(1H, m), 4.04(2H, t, J=6.5Hz), 3.93(3H, s), 3.15(2H, t, J=6.5Hz).

65	37	NMR1 (500MHz) ; 13, 29 (1H, brs), 8.95 (1H, dd, J=2.5Hz, 0.5Hz), 8.29 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 8.11 (1H, dd, J=9.0Hz, 0.5Hz), 8.02 (1H, d, J=8.5Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 4.29 (2H, t, J=6.5Hz), 3.14 (2H, t, J=6.5Hz).
66	37	NMR1 (500MHz) ; 12, 95 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=8.5Hz), 7.95 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (2H, d, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 4.03 (2H, t, J=6.5Hz), 3.16 (2H, t, J=6.5Hz).
67	39	NMR2 (500MHz) ; 8.08 (2H, dd, J=8.5Hz, 1.5Hz), 7.52 (2H, dd, J=8.5Hz, 1.5Hz), 7.42 (1H, d, J=8.0Hz), 7.35 (1H, dt, J=7.5Hz, 1.5Hz), 7.17 (1H, d, J=7.5Hz), 3.99 (2H, t, J=5.5Hz), 3.95-3.83 (3H, m), 3.14 (2H, t, J=5.5Hz).
68	37	NMR1 (500MHz) ; 12, 96 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=8.5Hz), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.53-7.42 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=7.0Hz), 3.96 (2H, t, J=6.0Hz), 3.14 (2H, t, J=6.0Hz).
69		NMR2 (400MHz) ; 8.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.59 (1H, d, J=16.0Hz), 7.53-7.50 (1H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 7.12-6.98 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=16.0Hz), 3.91-3.80 (2H, m), 3.36-3.13 (1H, m), 3.14-3.07 (1H, m), 1.52 (9H, s).
70		NMR3 (400MHz) ; 8.12 (1H, d, J=8.0Hz), 8.06-8.03 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J=8.8Hz, 5.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 7.26-7.20 (1H, m), 4.00-3.89 (2H, m), 3.41-3.24 (2H, m).
71	30	NMR1 (500MHz) ; 13.51-12.65 (1H, br), 10.26 (1H, brs), 7.90-7.84 (1H, m), 7.75-7.70 (1H, m), 7.67-7.57 (3H, m), 7.52-7.43 (4H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 7.35-7.30 (1H, m).
72	30	NMR3 (400MHz) ; 8.24 (1H, t, J=8.2Hz), 7.91-7.87 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=11.3Hz, 1.8Hz), 7.39-7.34 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=7.7Hz), 7.04 (1H, t, J=8.9Hz), 2.43 (3H, s).
73	30	NMR1 (500MHz) ; 13.05 (1H, s), 11.08 (1H, s), 7.89 (1H, t, J=8.5Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.47-7.39 (1H, m), 7.22-7.13 (2H, m), 2.33 (3H, s).

74	30	NMR1 (500MHz) ; 13.45-12.43 (1H, br), 11.11 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J=8.8Hz, 5.1Hz), 7.90 (1H, t, J=8.6Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.70 (1H, dd, J=13.3Hz, 1.9Hz), 7.61 (1H, dt, J=8.4Hz, 2.3Hz), 7.50 (1H, dd, J=8.6Hz, 1.9Hz).
75	30	NMR1 (500MHz) ; 13.20 (1H, s), 10.79 (1H, s), 8.12 (1H, t, J=8.0Hz), 7.94 (1H, dd, J=9.0Hz, 5.0Hz), 7.83 (1H, d, J=8.5Hz), 7.76 (1H, dd, J=11.0Hz, 1.5Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.58 (1H, dt, J=8.5Hz, 2.0Hz).
76	61	NMR1 (500MHz) ; 13.62 (1H, brs), 11.06 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=10.2Hz), 7.50-7.42 (3H, m), 7.37-7.31 (5H, m).
77	30	NMR3 (400MHz) ; 8.22 (1H, t, J=8.0Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.5Hz, 0.98Hz), 7.81 (1H, d, J=1.8Hz), 7.78-7.73 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=9.1Hz, 2.5Hz), 7.51 (1H, dt, J=8.3Hz, 2.5Hz).
78	30	NMR1 (500MHz) ; 13.02 (1H, brs), 10.80 (1H, s), 7.83-7.79 (1H, m), 7.57-7.51 (3H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.40-7.29 (6H, m).
79		NMR1 (500MHz) ; 13.40-12.10 (1H, br), 10.23 (1H, s), 8.03-7.90 (1H, m), 7.89-7.60 (4H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 2.32 (3H, s).
80	61	NMR1 (500MHz) ; 13.57 (1H, brs), 10.98 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.7Hz, 10.2Hz), 7.62-7.57 (2H, m), 7.51-7.30 (7H, m).
81		NMR1 (400MHz) ; 13.10-12.30 (1H, br), 10.66 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.65 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57-7.38 (5H, m), 7.21 (2H, t, J=8.8Hz).
82	30	NMR1 (500MHz) ; 12.64 (1H, brs), 10.64 (1H, s), 7.86 (2H, d, J=8.3Hz), 7.63 (2H, d, J=8.3Hz), 7.54-7.49 (2H, m), 7.46-7.34 (5H, m), 7.32-7.28 (1H, m).
83	30	NMR1 (500MHz) ; 13.13 (1H, brs), 10.39 (1H, s), 7.92-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.66 (1H, d, J=11.1Hz), 7.53-7.48 (2H, m), 7.46-7.36 (5H, m), 7.35-7.31 (1H, m).
84	30	NMR1 (500MHz) ; 12.79 (1H, brs), 10.90 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.86-7.81 (3H, m), 7.71 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.1Hz), 7.56 (1H, dt, J=8.5Hz, 2.6Hz), 7.28 (1H, t, J=55.3Hz).

85	30	NMR1 (500MHz) : 13.22 (1H, brs), 10.73 (1H, s), 8.02 (1H, t, J=8.0Hz), 7.85-7.80 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J=11.0Hz, 1.8Hz), 7.69 (1H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, dt, J=8.5Hz, 2.6Hz), 7.27 (1H, t, J=55.3Hz).
86	35	NMR2 (500MHz) : 9.05 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.21 (1H, dd, J=9.2Hz, 0.6Hz), 7.87 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.7Hz), 7.26 (1H, t, J=8.2Hz), 7.21 (1H, dt, J=8.3Hz, 2.8Hz), 4.39 (2H, t, J=6.3Hz), 3.95 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=6.4Hz).
87	35	NMR2 (500MHz) : 9.04 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.3Hz), 8.21 (1H, d, J=8.7Hz), 8.20 (1H, d, J=9.3Hz), 7.08 (1H, dt, J=8.6Hz, 2.6Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 4.40 (2H, t, J=6.3Hz), 3.95 (3H, s), 3.12 (2H, t, J=6.4Hz).
88	37	NMR2 (500MHz) : 9.09 (1H, s), 8.34 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.23 (1H, dd, J=8.7Hz, 0.5Hz), 7.87 (1H, dd, J=9.1Hz, 2.7Hz), 7.26 (1H, t, J=8.2Hz), 7.22 (1H, dt, J=8.3Hz, 2.8Hz), 4.40 (2H, t, J=6.4Hz), 3.11 (2H, t, J=6.4Hz).
89	37	NMR2 (500MHz) : 9.10 (1H, s), 8.34 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.3Hz), 8.31 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, dd, J=8.7Hz, 5.8Hz), 7.08 (1H, dt, J=8.6Hz, 2.5Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 4.42 (2H, t, J=6.3Hz), 3.13 (2H, t, J=6.4Hz).
90	39	NMR2 (500MHz) : 8.16 (1H, d, J=7.8Hz), 8.10 (2H, d, J=8.7Hz), 7.59 (1H, t, J=7.7Hz), 7.55 (1H, d, J=7.7Hz), 7.51 (2H, d, J=8.7Hz), 7.39 (1H, t, J=7.7Hz), 4.07 (2H, s), 3.93 (3H, s), 2.44 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.08 (2H, m).
91	30	NMR1 (400MHz) : 13.21 (1H, brs), 10.66 (1H, s), 7.99 (1H, t, J=7.9Hz), 7.85-7.65 (6H, m), 7.32 (1H, t, J=55.4Hz).
92	30	NMR1 (500MHz) : 13.00 (1H, brs), 10.84, (1H, s), 7.83 (1H, t, J=8.6Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.9Hz, 2.1Hz), 7.58 (1H, d, J=13.4Hz), 7.55-7.48 (2H, m), 7.43-7.35 (3H, m), 7.26-7.18 (2H, m).
93	30	NMR1 (500MHz) : 14.17-11.90 (1H, br), 10.39 (1H, s), 7.86 (1H, t, J=7.5Hz), 7.74 (1H, d, J=8.4Hz), 7.68 (1H, d, J=10.9Hz), 7.59 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.1Hz), 7.53-7.46 (2H, m), 7.44-7.35 (2H, m), 7.25-7.18 (2H, m).

94	30	NMR1 (500MHz) ; 14.02-11.41 (1H, br), 10.67 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.7Hz), 7.67 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.9Hz, 2.3Hz), 7.53-7.46 (2H, m), 7.42-7.34 (2H, m), 7.25-7.17 (2H, m).
95		NMR1 (500MHz) ; 13.11 (1H, brs), 11.26 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=2.1Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.1Hz), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz), 7.61-7.57 (1H, m), 7.50-7.46 (2H, m), 7.42-7.33 (2H, m), 7.25-7.16 (2H, m).
96	95	NMR1 (500MHz) ; 13.12 (1H, brs), 11.08 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=1.7Hz), 8.19 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.3Hz), 7.99 (1H, d, J=8.7Hz), 7.54 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.7Hz), 7.39 (1H, dt, J=8.6Hz, 2.7Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.6Hz, 5.6Hz), 7.21-7.10 (4H, m), 2.11 (3H, s).
97		NMR2 (400MHz) ; 7.97 (2H, d, J=8.7Hz), 7.66 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.7Hz), 7.51 (1H, brs), 7.45-7.38 (1H, m), 7.37-7.19 (5H, m), 7.13 (1H, dt, J=7.5Hz, 0.8Hz), 6.91 (1H, d, J=8.0Hz), 3.64 (3H, s).
98		NMR2 (400MHz) ; 8.65-8.50 (1H, m), 7.91-7.78 (2H, m), 7.71-7.58 (2H, m), 7.45-7.20 (4H, m), 7.13-7.02 (1H, m), 6.92-6.81 (1H, m), 3.67 (3H, s).
99		NMR2 (400MHz) ; 8.83-8.69 (1H, m), 8.36-8.12 (2H, m), 7.58-7.15 (6H, m), 7.14-6.96 (1H, m), 6.95-6.79 (1H, m), 3.68 (3H, s).
100	37	NMR1 (500MHz) ; 12.95 (1H, s), 8.00 (2H, d, J=8.7Hz), 7.97 (1H, d, J=7.7Hz), 7.71 (1H, t, J=7.0Hz), 7.66 (1H, t, J=7.3Hz), 7.57 (2H, d, J=8.7Hz), 7.43 (1H, t, J=7.7Hz), 4.03 (2H, s), 2.36 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.98 (2H, m).
101	39	NMR2 (500MHz) ; 8.15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, d, J=7.2Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, dt, J=8.1Hz, 5.4Hz), 7.30-7.21 (1H, m), 4.05 (2H, t, J=6.4Hz), 3.93 (3H, s), 3.19 (2H, t, J=6.5Hz).
102	39	NMR2 (500MHz) ; 8.17 (1H, dd, J=8.2Hz, 5.8Hz), 8.09 (2H, d, J=8.8Hz), 7.7 (1H, dt, J=8.6Hz, 2.6Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.6Hz), 4.05 (2H, t, J=6.4Hz), 3.93 (3H, s), 3.16 (2H, t, J=6.4Hz).

103	39	NMR2 (500MHz) : 8.09 (2H, d, J=8.8Hz), 7.84 (1H, dd, J=9.1Hz, 2.7Hz), 7.48 (2H, d, J=8.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.3Hz, 5.2Hz), 7.19 (1H, dt, J=8.3Hz, 2.8Hz), , 4.04 (2H, t, J=6.4Hz), 3.93 (3H, s), 3.14 (2H, t, J=6.5Hz).
104	37	NMR2 (500MHz) : 8.09 (2H, d, J=8.7Hz), 7.98 (1H, d, J=7.7Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7Hz), 7.38 (1H, dt, J=8.1Hz, 5.5Hz), 7.25 (1H, t, J=8.1Hz), 4.07 (2H, t, J=6.5Hz), 3.20 (2H, t, J=6.5Hz).
105	37	NMR2 (500MHz) : 8.18 (1H, dd, J=8.7Hz, 5.8Hz), 8.14 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (1H, dt, J=8.6Hz, 2.6Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 4.07 (2H, t, J=6.4Hz), 3.17 (2H, t, J=6.4Hz).
106	37	NMR2 (500MHz) : 8.16 (2H, d, J=8.7Hz), 7.85 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.7Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.4Hz, 5.2Hz), 7.20 (1H, dt, J=8.3Hz, 2.7Hz), 4.06 (2H, t, J=6.3Hz), 3.15 (2H, t, J=6.4Hz).
107	30	NMR1 (500MHz) : 14.17-11.94 (1H, br), 10.45 (1H, s), 7.88 (1H, t, J=7.9Hz), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.68 (1H, d, J=10.9Hz), 7.58-7.52 (2H, m), 7.48-7.40 (2H, m), 7.26-7.22 (2H, m), 7.20-7.15 (1H, m).
108	30	NMR1 (500MHz) : 12.76 (1H, brs), 10.69 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.7Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.46 (1H, dt, J=8.5Hz, 2.8Hz), 7.43-7.38 (1H, m), 7.22 (2H, d, J=7.5Hz), 7.17-7.12 (1H, m).
109		NMR1 (500MHz) : 13.98-12.05 (1H, br), 11.26 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=1.8Hz), 8.25 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.3Hz), 8.12-8.07 (1H, brs), 7.55-7.50 (2H, m), 7.44 (1H, dt, J=8.6Hz, 2.7Hz), 7.42-7.37 (1H, m), 7.22-7.18 (2H, m), 7.17-7.11 (1H, m).
110	39	NMR2 (400MHz) : 8.13 (1H, d, J=2.2Hz), 8.09 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48 (2H, d, J=8.7Hz), 7.45 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.4Hz), 7.21 (1H, d, J=8.2Hz), 4.03 (2H, t, J=6.2Hz), 3.93 (3H, s), 3.13 (2H, t, J=6.4Hz).
111	37	NMR1 (400MHz) : 13.22-12.71 (1H, br), 7.99 (2H, d, J=8.7Hz), 7.90 (1H, d, J=2.3Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.3Hz), 7.56 (2H, d, J=8.7Hz), 7.45 (1H, d, J=8.2Hz), 4.03 (2H, t, J=6.2Hz), 3.14 (2H, t, J=6.4Hz).

112	39	NMR1 (400MHz): 8.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, dd, J=7.8Hz, 1.1Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (1H, t, J=7.9Hz), 4.07 (2H, t, J=6.4Hz), 3.87 (3H, s), 3.20 (2H, t, J=6.4Hz).
113	37	NMR1 (400MHz): 12.96 (1H, brs), 8.03-7.94 (3H, m), 7.72 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 7.56 (2H, d, J=8.7Hz), 7.45 (1H, t, J=7.9Hz), 4.06 (2H, t, J=6.4Hz), 3.20 (2H, t, J=6.4Hz).
114	30	NMR1 (500MHz): 12.75 (1H, brs), 10.68 (1H, s), 7.92 (2H, br d, J=8.7Hz), 7.87 (2H, br d, J=8.7Hz), 7.42-7.38 (2H, m), 7.27 (1H, dt, J=0.9Hz, 7.5Hz), 7.03 (1H, d, J=7.8Hz), 2.19-2.13 (1H, m), 0.93-0.90 (2H, m), 0.71-0.68 (2H, m).
115	30	NMR2 (500MHz): 8.75 (1H, t, J=7.5Hz), 8.29 (1H, d, J=3.2Hz), 7.99 (1H, d, J=9.2Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.7Hz, 11.4Hz), 7.63 (1H, dd, J=0.8Hz, 7.6Hz), 7.43 (1H, dt, J=1.0Hz, 7.6Hz), 7.30 (1H, t, J=7.5Hz), 7.07 (1H, d, J=7.9Hz), 2.31-2.26 (1H, m), 1.10-1.06 (2H, m), 0.85-0.82 (2H, m).
116		NMR2 (400MHz): 8.07-8.10 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=1.3Hz), 7.47-7.51 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=7.7Hz, 1.3Hz), 7.15 (1H, d, J=7.7Hz), 4.02 (1H, t, J=6.2Hz), 3.93 (3H, s), 3.11 (1H, t, J=6.2Hz), 2.40 (3H, s).
117	37	NMR1 (500MHz): 13.13-12.65 (1H, br), 7.97 (2H, d, J=10.7Hz), 7.83 (1H, d, J=9.2Hz), 7.55 (2H, d, J=10.8Hz), 7.42 (1H, d, J=9.5Hz), 7.30 (1H, t, J=9.6Hz), 4.02 (2H, t, J=8.0Hz), 3.06 (2H, t, J=8.1Hz), 2.33 (3H, s).
118	39	NMR2 (500MHz): 8.09 (2H, d, J=11.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.9Hz), 7.50 (2H, d, J=11.0Hz), 7.36 (1H, d, J=8.7Hz), 7.30 (1H, t, J=9.6Hz), 4.04 (2H, t, J=7.9Hz), 3.93 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=8.1Hz), 2.36 (3H, s).
119	95	NMR1 (400MHz): 13.70-12.20 (1H, br), 11.20 (1H, s), 8.85 (1H, dd, J=1.0 Hz, 2.1Hz), 8.36-8.30 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J=1.3Hz, 7.6Hz), 7.38 (1H, dt, J=1.3Hz, 7.6Hz), 7.24 (1H, dt, J=1.0Hz, 7.6Hz), 7.02 (1H, br d, J=7.8Hz), 2.22-2.15 (1H, m), 0.93-0.88 (2H, m), 0.71-0.67 (2H, m).

120	35	NMR2 (400MHz): 9.04 (1H, brs), 8.33-8.27 (1H, m), 8.24-8.13 (3H, m), 7.49-7.44 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=8.1Hz), 4.38 (2H, t, J=6.6Hz), 3.95 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=6.4Hz).
121		NMR1 (400MHz): 12.93 (1H, brs), 7.99-7.96 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=1.4Hz), 7.57-7.53 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.7Hz, 1.4Hz), 7.27 (1H, d, J=7.7Hz), 3.99 (2H, t, J=6.2Hz), 3.09 (2H, t, J=6.2Hz), 2.36 (3H, s).
122	30	NMR1 (500MHz): 13.08 (1H, brs), 11.05 (1H, s), 7.91 (1H, t, J=8.6Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.7Hz, 5.3Hz), 7.79-7.71 (2H, m), 7.60-7.53 (2H, m), 7.28 (1H, t, J=55.2Hz).
123	35	NMR2 (400MHz): 9.05 (1H, brd, J=2.2Hz), 8.30 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.21 (1H, brd, J=8.8Hz), 8.14 (1H, brd, J=7.8Hz), 7.58 (1H, dd, J=7.9Hz, 1.2Hz), 7.36 (1H, t, J=7.9Hz), 4.40 (2H, t, J=6.3Hz), 3.95 (3H, s), 3.22 (2H, t, J=6.4Hz).
124	37	NMR1 (400MHz): 13.29 (1H, brs), 8.97 (1H, brd, J=2.3Hz), 8.30 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 8.12 (1H, brd, J=8.7Hz), 8.04 (1H, brd, J=7.8Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz), 7.48 (1H, t, J=7.9Hz), 4.33 (2H, t, J=6.7Hz), 3.18 (2H, t, J=6.4Hz).
125	39	NMR2 (500MHz): 8.17 (1H, dd, J=8.7Hz, 5.8Hz), 7.99 (1H, t, J=8.3Hz), 7.27 (2H, d, J=7.9Hz), 7.07 (1H, dt, J=8.6Hz, 2.6Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 4.4 (2H, q, J=7.2Hz), 4.03 (2H, t, J=6.4Hz), 3.16 (2H, t, J=6.4Hz), 1.40 (3H, t, J=7.1Hz).
126	39	NMR2 (500MHz): 8.17 (1H, dd, J=8.7Hz, 5.8Hz), 7.89 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85 (1H, d, J=10.8Hz), 7.47 (1H, t, J=8.0Hz), 7.07 (1H, dt, J=8.6Hz, 2.6Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.5Hz), 4.4 (2H, q, J=7.2Hz), 3.96 (2H, t, J=6.3Hz), 3.18 (2H, t, J=6.4Hz), 1.41 (3H, t, J=7.1Hz).
127	35	NMR2: 9.04 (1H, brs), 8.33-8.27 (1H, m), 8.24-8.13 (2H, m), 7.49-7.44 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=8.1Hz), 4.38 (2H, t, J=6.6Hz), 3.95 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=6.4Hz).
128	37	NMR1 (400MHz): 13.30 (1H, brs), 8.96 (1H, d, J=2.3Hz), 8.30 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 8.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.96 (1H, brs), 7.65 (1H, brd, J=8.1Hz), 7.47 (1H, d, J=8.1Hz), 4.29 (2H, t, J=6.2Hz), 3.12 (2H, t, J=6.3Hz).

129	37	NMR1 (400MHz): 13.71-12.56 (1H, br), 8.01 (1H, dd, J=8.6Hz, 6.0Hz), 7.88 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.25 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.2Hz), 3.16 (2H, t, J=6.0Hz).
130	37	NMR1 (400MHz): 13.82-12.83 (1H, br), 7.99 (1H, dd, J=8.6Hz, 6.0Hz), 7.84 (1H, d, J=9.0Hz), 7.76 (1H, d, J=10.4Hz), 7.62 (1H, t, J=7.8Hz), 7.29 (1H, d, J=9.7Hz), 7.24 (1H, t, J=8.8Hz), 3.95 (2H, t, J=6.2Hz), 3.18 (2H, t, J=6.4Hz).
131	39	NMR2 (500MHz): 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.98 (1H, t, J=8.1Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.26 (3H, m), 4.40 (2H, q, J=7.2Hz), 4.03 (2H, t, J=6.4Hz), 3.15 (2H, t, J=6.4Hz), 1.40 (3H, t, J=7.2Hz).
132	39	NMR2 (500MHz): 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.3Hz, 1.7Hz), 7.85 (1H, dd, J=10.8Hz, 1.8Hz), 7.46 (1H, t, J=8.0Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.27 (1H, d, J=2.0Hz), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 3.95 (2H, t, J=6.3Hz), 3.16 (2H, t, J=6.4Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz).
133	37	NMR1 (400MHz): 13.66-12.67 (1H, br), 7.95 (1H, d, J=8.4Hz), 7.89 (1H, t, J=8.5Hz), 7.53 (1H, d, J=2.0Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz), 7.44 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 4.03 (2H, t, J=6.3Hz), 3.15 (2H, t, J=6.3Hz).
134	37	NMR1 (400MHz): 13.77-12.80 (1H, br), 7.93 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.3Hz, 1.6Hz), 7.77 (1H, dd, J=10.8Hz, 1.6Hz), 7.63 (1H, t, J=7.9Hz), 7.54 (1H, d, J=2.0Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 3.95 (2H, t, J=6.6Hz), 3.17 (2H, t, J=6.4Hz).
135	39	NMR2 (500MHz): 7.90 (1H, dd, J=6.9Hz, 1.3Hz), 7.86 (1H, dd, J=10.9Hz, 1.8Hz), 7.84 (1H, dd, J=10.1Hz, 2.7Hz), 7.47 (1H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1H, dd, 8.4Hz, 5.2Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 4.40 (2H, q, J=7.2Hz), 3.95 (2H, t, J=6.3Hz), 3.16 (2H, t, J=6.4Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2Hz).
136	37	NMR1 (400MHz): 7.84 (1H, d, J=8.8Hz), 7.77 (1H, d, J=8.2Hz), 7.64 (2H, m), 7.45 (2H, m), 3.95 (2H, t, J=6.2Hz), 3.15 (2H, t, J=6.6Hz).
137		NMR1 (500MHz): 12.92 (1H, s), 9.85 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=8.0Hz), 7.65-7.57 (2H, m), 7.56-7.53 (2H, m), 7.52-7.47 (1H, m), 7.45 (1H, t, J=7.2Hz), 3.88 (3H, s).

138	NMR2 (500MHz) ; 13.54-12.92 (1H, br), 11.64 (1H, s), 8.96-8.78 (2H, m), 8.36 (1H, dd, J=10.9Hz, 2.8Hz), 8.33-8.18 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J=9.8Hz, 6.0Hz).
139	NMR2 (500MHz) ; 7.55-7.43 (5H, m), 7.28-7.23 (2H, m), 4.12-4.02 (2H, m), 2.46-2.31 (5H, m).
140	NMR2 (500MHz) ; 7.69 (1H, d, J=2.5Hz), 7.28-7.23 (1H, m), 6.67 (1H, d, J=9.0Hz), 4.70 (1H, brs), 3.44-3.34 (2H, m), 2.71-2.55 (2H, m).
141	NMR2 (400MHz) ; 7.75 (1H, d, J=2.4Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=8.3Hz), 4.19-4.04 (2H, m), 4.01-3.85 (1H, m), 3.75-3.58 (1H, m), 3.29-3.04 (2H, m), 2.49-2.28 (2H, m), 2.13-2.00 (1H, m).
142	NMR2 (400MHz) ; 8.00 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=8.0Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz), 4.68 (1H, d, J=10.0Hz), 4.34-3.94 (2H, m), 3.86-3.68 (1H, m), 3.32-3.07 (1H, m), 2.94-2.68 (1H, m), 2.48 (3H, m), 2.37-2.17 (1H, m), 0.91 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.07 (3H, s).
143	NMR2 (400MHz) ; 7.79 (1H, d, J=2.4Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.64 (1H, d, J=8.4Hz), 4.23 (1H, d, J=10.0Hz), 3.91 (1H, dt, J=10.0Hz, 2.4Hz), 3.88-3.83 (1H, m), 3.75-3.53 (1H, m), 3.29-3.26 (1H, m), 3.16-2.98 (1H, m), 2.46-2.16 (2H, m), 0.83 (9H, s), -0.03 (1H, s), -0.12 (1H, s).
144	NMR2 (500MHz) ; 7.91-7.81 (1H, m), 7.62-7.33 (2H, m), 3.94-3.67 (2H, m), 2.73-2.55 (2H, m), 1.60-1.31 (9H, m).
145	NMR2 (400MHz) ; 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=8.4Hz), 4.56 (1H, brs), 3.69 (1H, brs), 3.21 (1H, ddd, J=13.6Hz, 7.6Hz, 4.0Hz), 3.10 (1H, ddd, J=13.2Hz, 9.2Hz, 3.2Hz), 2.56 (1H, dddd, J=30.8Hz, 14.4Hz, 9.2Hz, 4.0Hz), 2.27 (1H, dddd, J=27.0Hz, 14.4Hz, 7.2Hz, 3.6Hz), 1.69-1.63 (3H, m).
146	NMR2 (400MHz) ; 7.96-7.84 (1H, m), 7.39-6.97 (2H, m), 4.50-4.10 (1H, m), 4.03-3.59 (2H, m), 3.56-3.35 (1H, m), 3.21-2.84 (1H, m), 2.75-1.72 (3H, m), 1.66-1.16 (9H, m).

147		NMR2 (400MHz): 7.56–7.51 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.41–7.37 (1H, m), 7.37–7.33 (1H, m), 7.21 (2H, d, J=8.0Hz), 3.76 (2H, t, J=6.2Hz), 2.92 (2H, t, J=7.2Hz), 2.40 (3H, s), 2.14–2.02 (2H, m), 1.73 (2H, tt, J=6.0Hz, 6.0Hz), 1.67–1.53 (2H, m), 1.38 (2H, tq, J=7.2Hz, 7.2Hz), 0.96 (3H, t, J=7.2Hz).
148	150	NMR2 (400MHz): 7.96–7.84 (1H, m), 7.39–6.97 (2H, m), 4.50–4.10 (1H, m), 4.03–3.59 (2H, m), 3.56–3.35 (1H, m), 3.21–2.84 (1H, m), 2.75–1.72 (3H, m), 1.66–1.16 (9H, m).
149	154	NMR2 (400MHz): 8.03–7.93 (1H, m), 7.90–7.70 (2H, m), 7.63–7.46 (2H, m), 7.43–7.29 (1H, m), 7.25–7.01 (1H, m), 5.06–4.65 (1H, m), 4.60–4.06 (2H, m), 3.86–3.44 (1H, m), 3.21–2.88 (1H, m), 2.90–2.43 (1H, m), 2.38–1.93 (1H, m), 1.67–1.18 (9H, m).
150		NMR2 (400MHz): 7.96–7.84 (1H, m), 7.39–6.97 (2H, m), 4.50–4.10 (1H, m), 4.03–3.59 (2H, m), 3.56–3.35 (1H, m), 3.21–2.84 (1H, m), 2.75–1.72 (3H, m), 1.66–1.16 (9H, m).
151		NMR2 (400MHz): 7.75 (1H, d, J=2.4Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=8.3Hz), 4.19–4.04 (2H, m), 4.01–3.85 (1H, m), 3.75–3.58 (1H, m), 3.29–3.04 (2H, m), 2.49–2.28 (2H, m), 2.13–2.00 (1H, m).
152		NMR1 (500MHz): 7.64 (1H, d, J=2.4Hz), 7.40–5.60 (6H, m), 3.88–3.71 (2H, m), 3.22 (1H, d, J=13.5Hz), 2.90–2.71 (1H, m), 2.49–2.27 (1H, m), 2.26–2.10 (1H, m).
153		NMR2 (400MHz): 8.03–7.93 (1H, m), 7.90–7.70 (2H, m), 7.63–7.46 (2H, m), 7.43–7.29 (1H, m), 7.25–7.01 (1H, m), 5.06–4.65 (1H, m), 4.60–4.06 (2H, m), 3.86–3.44 (1H, m), 3.21–2.91 (1H, m), 2.90–2.43 (1H, m), 2.38–1.93 (1H, m), 1.67–1.18 (9H, m).
154		NMR2 (400MHz): 8.03–7.93 (1H, m), 7.90–7.70 (2H, m), 7.63–7.46 (2H, m), 7.43–7.29 (1H, m), 7.25–7.01 (1H, m), 5.06–4.65 (1H, m), 4.60–4.06 (2H, m), 3.86–3.44 (1H, m), 3.21–2.91 (1H, m), 2.90–2.43 (1H, m), 2.38–1.93 (1H, m), 1.67–1.18 (9H, m).

155	NMR2 (500MHz) : 7.88-7.80 (3H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 5.14 (1H, d, J=11.9Hz), 4.66-4.58 (1H, m), 3.93 (1H, brs), 3.73 (1H, d, J=5.9Hz), 3.34-3.24 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 2.60-2.28 (2H, m).
156	NMR2 (500MHz) : 7.88-7.80 (3H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 5.14 (1H, d, J=11.9Hz), 4.66-4.58 (1H, m), 3.93 (1H, brs), 3.73 (1H, d, J=5.9Hz), 3.34-3.24 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 2.60-2.28 (2H, m).
157	NMR2 (500MHz) : 7.95-7.79 (1H, m), 7.69-7.50 (2H, m), 7.40-7.14 (6H, m), 7.10-6.94 (3H, m), 5.05-3.78 (5H, m), 3.48 (1H, s), 3.15-2.72 (3H, m), 2.61-1.90 (5H, m), 1.65-1.29 (9H, m).
158	NMR2 (500MHz) : 7.95-7.81 (1H, m), 7.66-7.51 (2H, m), 7.37-6.93 (9H, m), 5.10-4.84 (1H, m), 4.75-3.70 (4H, m), 3.61-3.48 (1H, m), 3.15-2.81 (3H, m), 2.55-1.90 (5H, m), 1.65-1.20 (9H, m).
159	NMR2 (500MHz) : 7.68 (2H, d, J=8.0Hz), 7.59-7.53 (1H, m), 7.33 (2H, d, J=8.0Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.80 (1H, s), 3.92-3.62 (2H, m), 3.44-3.02 (1H, m), 2.81-2.52 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.42-2.26 (1H, m).
160	NMR2 (500MHz) : 7.32 (1H, d, J=2.5Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 3.70 (1H, brs), 3.60 (1H, brs), 3.30-3.22 (1H, m), 3.15-3.08 (1H, m), 2.73-2.59 (1H, m), 2.21-2.11 (1H, m).
161	NMR2 (500MHz) : 7.95-7.79 (1H, m), 7.69-7.50 (2H, m), 7.40-7.14 (6H, m), 7.10-6.94 (3H, m), 5.05-3.78 (5H, m), 3.48 (1H, s), 3.15-2.72 (3H, m), 2.61-1.90 (5H, m), 1.65-1.29 (9H, m).
162	NMR2 (500MHz) : 7.95-7.81 (1H, m), 7.66-7.51 (2H, m), 7.37-6.93 (9H, m), 5.10-4.84 (1H, m), 4.75-3.70 (4H, m), 3.61-3.48 (1H, m), 3.15-2.81 (3H, m), 2.55-1.90 (5H, m), 1.65-1.20 (9H, m).
163	NMR2 (400MHz) : 9.60-9.40 (1H, brs), 8.70-8.60 (1H, m), 8.54 (1H, t, J=8.1Hz), 7.90-7.72 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J=11.6Hz, 1.8Hz), 7.61 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.7Hz), 7.58-7.45 (2H, m), 7.37-7.20 (2H, m), 3.90 (3H, s).

164		NMR2 (400MHz) : 8.82 (1H, d, J=5.6Hz), 8.40 (1H, t, J=7.9Hz), 8.12-7.39 (9H, m).
165		NMR2 (500MHz) : 7.74-7.68 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.3Hz), 7.48-7.19 (5H, m), 7.13 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.5Hz), 6.99 (2H, dd, J=5.9Hz, 2.2Hz), 6.68 (1H, d, J=8.3Hz), 4.98 (1H, d, J=9.2Hz), 4.67 (1H, d, J=11.7Hz), 4.29 (1H, dd, J=11.7Hz, 1.7Hz), 4.22-4.08 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=6.1Hz), 3.41 (1H, brs), 3.28-3.15 (1H, m), 3.12-2.81 (3H, m), 2.41 (3H, s), 2.32-2.05 (2H, m).
166		NMR2 (400MHz) : 7.65 (2H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, d, J=2.4Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4Hz), 4.44-4.27 (1H, m), 3.48-3.32 (1H, m), 2.95-2.85 (1H, m), 2.70-2.49 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.38-2.19 (2H, m).
167		NMR2 (400MHz) : 7.49-7.43 (2H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.35-7.29 (1H, m), 7.23-7.15 (3H, m), 5.38 (1H, s), 4.87 (1H, s), 4.04-3.82 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.28 (2H, tt, J=13.2Hz, 5.6Hz).
168		NMR2 (400MHz) : 8.00 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=8.0Hz), 7.40 (2H, d, J=8.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.88-6.74 (1H, m), 4.28-4.13 (3H, m), 3.54 (1H, brs), 3.31-3.13 (1H, m), 2.93-2.70 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.40-2.24 (1H, m), 2.20-2.08 (1H, m).
169		NMR2 (400MHz) : 8.08-7.89 (1H, m), 7.81 (2H, d, J=8.0Hz), 7.49 (2H, d, J=8.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.00-6.74 (1H, m), 4.37-3.98 (1H, m), 3.33-3.02 (1H, m), 3.02-2.73 (1H, m), 2.73-2.56 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.34-2.12 (1H, m), 1.80 (3H, s).
170		NMR2 (400MHz) : 7.85 (1H, brs), 7.38-6.99 (2H, m), 4.81-4.63 (1H, m), 4.63-4.45 (1H, m), 4.40-3.86 (1H, m), 3.19-2.33 (4H, m), 2.33-1.81 (1H, m), 1.57-1.26 (9H, m).
171		NMR2 (400MHz) : 8.54-8.41 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=7.0Hz), 8.07 (1H, d, J=7.8Hz), 7.97-7.89 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=2.4Hz), 7.68-7.45 (3H, m), 7.44-7.24 (1H, m), 7.24-6.70 (6H, m), 5.40-5.00 (1H, m), 4.75-3.34 (5H, m), 3.28-1.78 (5H, m), 1.67-1.17 (9H, m).

172		NMR2 (400MHz): 8.51-8.41 (1H, m), 8.14 (1H, dd, J=7.4Hz, 1.0Hz), 8.04 (1H, d, J=8.2Hz), 7.94-7.85 (2H, m), 7.64-7.53 (2H, m), 7.52-7.44 (1H, m), 7.36-7.23 (1H, m), 7.11-6.93 (4H, m), 6.91-6.77 (2H, m), 5.35-5.05 (1H, m), 4.74-3.29 (5H, m), 3.18-1.96 (5H, m), 1.66-1.13 (9H, m).
173	165	NMR2 (400MHz): 8.51-8.43 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J=7.4Hz, 1.2Hz), 8.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.95-7.88 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=2.4Hz), 7.64-7.55 (2H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J= 8.3Hz, 2.5Hz), 7.10-6.98 (3H, m), 6.85-6.78 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=8.3Hz), 5.20 (1H, d, J=9.0Hz), 4.70 (1H, d, J=11.6Hz), 4.25-4.06 (2H, m), 3.74-3.56 (1H, m), 3.50-3.34 (1H, m), 3.28-3.15 (1H, m), 3.08-2.95 (1H, m), 2.91-2.75 (2H, m), 2.26-2.06 (2H, m).
174		NMR2 (400MHz): 8.51-8.43 (1H, m), 8.11 (1H, dd, J=7.3Hz, 1.2Hz), 8.03 (1H, d, J=8.2Hz), 7.94-7.86 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=2.5Hz), 7.64-7.55 (2H, m), 7.51-7.43 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J= 8.3Hz, 2.5Hz), 7.10-6.98 (3H, m), 6.91-6.84 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=8.3Hz), 5.37 (1H, d, J=9.0Hz), 4.57 (1H, d, J=11.6Hz), 4.32-4.23 (1H, m), 4.17-4.05 (1H, m), 3.83-3.24 (2H, m), 3.24-3.11 (1H, m), 3.09-2.94 (1H, m), 2.93-2.78 (2H, m), 2.27-2.08 (2H, m).
175		NMR2 (400MHz): 7.75 (1H, d, J=2.4Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=8.3Hz), 4.19-3.44 (4H, m), 3.29-3.02 (2H, m), 2.51-1.82 (3H, m).
176		NMR1 (500MHz): 7.61 (1H, d, J=2.5Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz), 5.75-5.20 (1H, m), 4.06-3.27 (4H, m), 3.19 (1H, d, J=14.3Hz), 2.79-2.68 (1H, m), 2.67-2.01 (3H, m).
177		NMR2 (500MHz): 7.81 (1H, d, J=2.0Hz), 7.12 (1H, dd, J=6.8Hz, 2.0Hz), 6.67 (1H, d, J=6.8Hz), 4.17 (1H, brs), 3.73-3.54 (2H, m), 3.54-3.43 (1H, m), 3.32-3.17 (1H, m), 3.08-2.98 (1H, m), 2.67-2.57 (1H, m), 2.56-2.36 (1H, m), 2.32-2.18 (2H, m), 2.15-2.06 (1H, m).

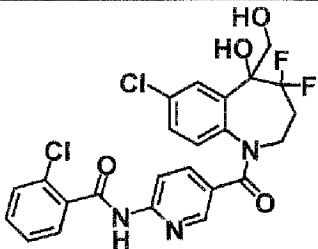
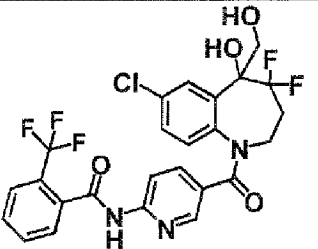
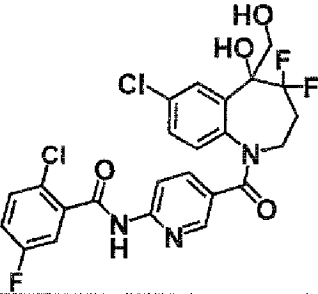
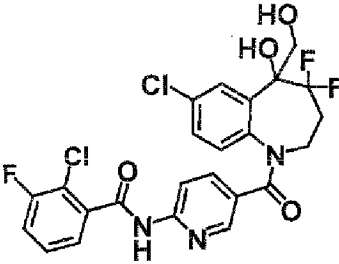
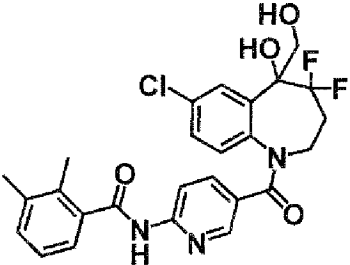
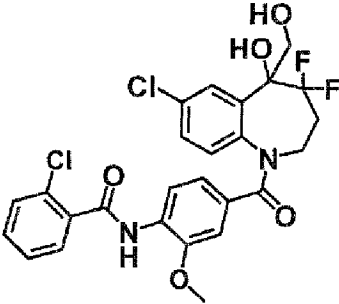
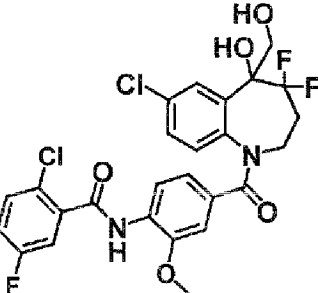
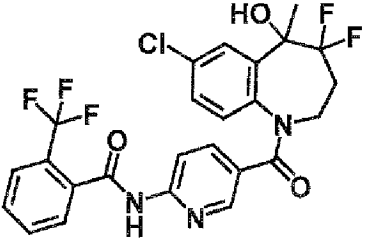
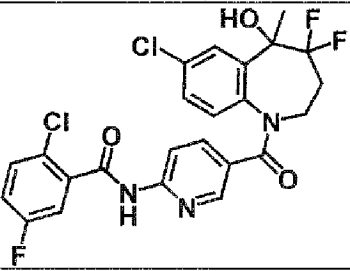
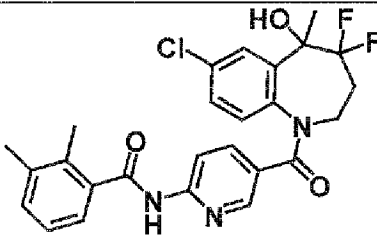
178		NMR2 (500MHz) ; 7.92 (1H, d, J=2.5Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 6.64 (1H, d, J=8.0Hz), 5.37 (1H, s), 3.73-3.64 (1H, m), 3.59 (1H, d, J=6.5Hz), 3.42-3.28 (1H, m), 3.27-3.17 (1H, m), 3.00 (1H, t, J=13.0Hz), 2.58-2.34 (2H, m), 2.32-2.12 (2H, m), 0.91 (9H, m), 0.032 (3H, s), 0.027 (3H, s).
179		NMR2 (500MHz) ; 8.06-7.92 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=8.0Hz), 7.41 (2H, d, J=8.0Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 6.88 (1H, d, J=8.5Hz), 4.23 (1H, d, J=8.0Hz), 4.00 (2H, s), 3.31-3.24 (1H, m), 3.20 (1H, t, J=14.0Hz), 2.86-2.65 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.43-2.16 (1H, m).
180		NMR2 (500MHz) ; 8.03 (1H, d, J=2.5Hz), 7.81 (2H, d, J=8.5Hz), 7.42 (2H, d, J=8.0Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.70 (1H, d, J=8.5Hz), 5.88 (1H, s), 5.01 (1H, dd, J=6.5Hz, 6.5Hz), 4.20 (1H, d, J=15.0Hz), 4.07 (1H, dd, J=10.0Hz, 6.0Hz), 3.97 (1H, dd, J=15.0Hz, 7.0Hz), 3.21 (1H, t, J=9.0Hz), 3.00-2.71 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.40-2.24 (1H, m), 1.14 (9H, m).
181		NMR2 (500MHz) ; 7.78 (1H, d, J=2.0Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 6.67 (1H, d, J=8.0Hz), 4.63 (1H, s), 4.51-4.08 (1H, m), 4.02 (1H, dd, J=14.0Hz, 6.5Hz), 3.69 (2H, dd, J=14.0Hz, 5.5Hz), 3.29-3.16 (1H, m), 3.05 (1H, d, J=12.2Hz), 2.56-2.14 (2H, m), 1.38 (9H, s).
182		NMR2 (500MHz) ; 9.00-7.30 (5H, m), 7.28-6.43 (5H, m), 5.30-4.52 (3H, m), 4.32-1.97 (8H, m), 1.52-1.33 (9H, m).
183		NMR2 (500MHz) ; 7.55-7.41 (1H, m), 7.39-6.94 (2H, m), 4.32-2.09 (6H, m), 1.65-1.20 (9H, m).
184	183	NMR2 (500MHz) ; 7.55-7.41 (1H, m), 7.39-6.94 (2H, m), 4.32-2.09 (6H, m), 1.65-1.20 (9H, m).
185		NMR2 (500MHz) ; 8.05-6.95 (3H, m), 4.50-4.16 (1H, m), 3.17-2.37 (3H, m), 2.30-2.11 (1H, m), 1.85-1.20 (12H, m).
186	185	NMR2 (500MHz) ; 8.05-6.95 (3H, m), 4.50-4.16 (1H, m), 3.17-2.37 (3H, m), 2.30-2.11 (1H, m), 1.85-1.20 (12H, m).

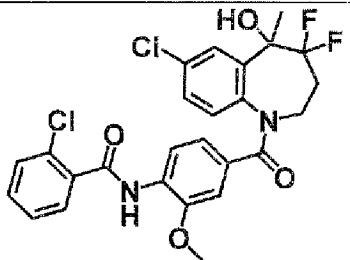
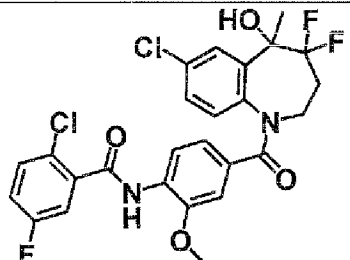
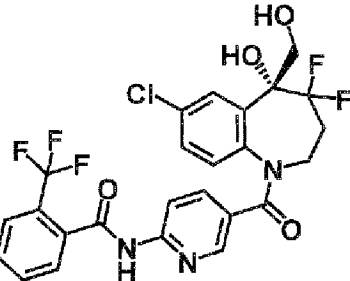
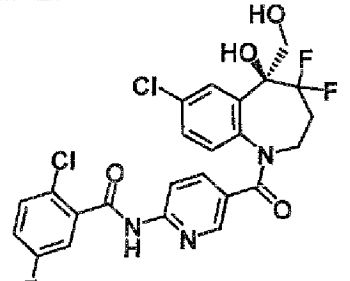
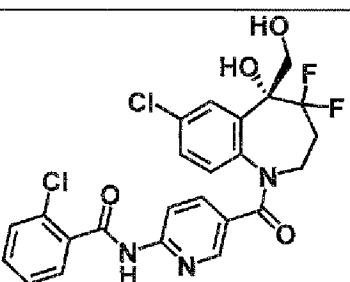
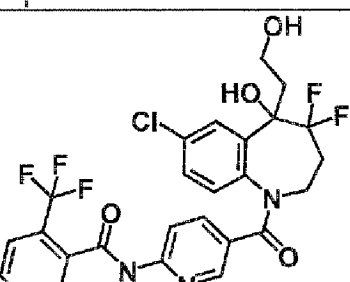
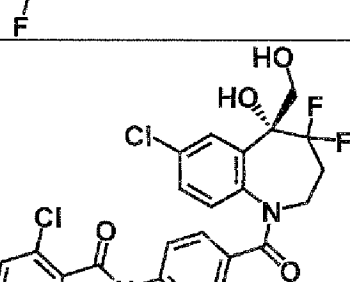
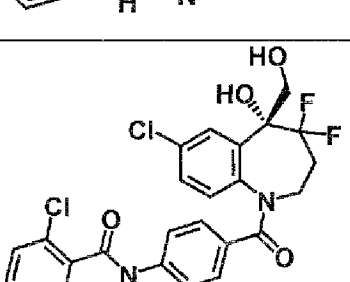
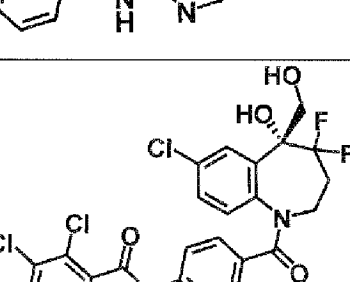
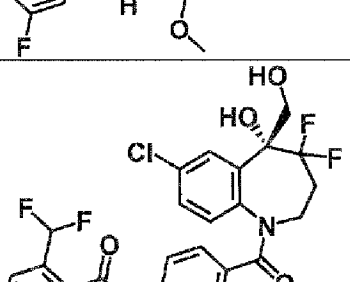
187		NMR2 (500MHz) : 7.58 (1H, d, J=2.5Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=8.5Hz), 4.55 (1H, brs), 3.68 (1H, brs), 3.21 (1H, ddd, J=13.5Hz, 7.0Hz, 4.0Hz), 3.10 (1H, ddd, J=13.5Hz, 9.0Hz, 3.0Hz), 2.57 (1H, dddd, J=30.5Hz, 14.5Hz, 9.0Hz, 4.0Hz), 2.27 (1H, dddd, J=27.5Hz, 14.5Hz, 7.5Hz, 3.5Hz), 1.69-1.63 (3H, m).
188	187	NMR2 (500MHz) : 7.58 (1H, d, J=2.5Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=8.5Hz), 4.55 (1H, brs), 3.68 (1H, brs), 3.21 (1H, ddd, J=13.5Hz, 7.0Hz, 4.0Hz), 3.10 (1H, ddd, J=13.5Hz, 9.0Hz, 3.0Hz), 2.57 (1H, dddd, J=30.5Hz, 14.5Hz, 9.0Hz, 4.0Hz), 2.27 (1H, dddd, J=27.5Hz, 14.5Hz, 7.5Hz, 3.5Hz), 1.69-1.63 (3H, m).
189		NMR2 (500MHz) : 8.80-8.60 (1H, m), 8.21-7.90 (2H, m), 7.80-7.52 (5H, m), 7.50-7.35 (1H, m), 7.20-7.13 (1H, m), 6.73-6.60 (1H, m), 5.18-5.02 (1H, m), 3.70-3.60 (0.7H, m), 3.35-3.07 (2H, m), 2.90-2.60 (1H, m), 2.58-2.20 (1.3H, m).
190		NMR2 (400 MHz) : 7.68-7.66 (2H, m), 7.56 (1H, brs), 7.33 (2H, d, J=8.0Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.82 (1H, brs), 4.74-4.68 (1H, m), 3.78 (1H, brs), 3.27 (1H, brs), 2.62 (1H, brs), 2.49 (3H, s), 2.32 (1H, brs).
191		NMR2 (400 MHz) : 7.33 (1H, d, J=2.4Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 4.70-4.63 (1H, m), 3.70 (1H, brs), 3.63-3.59 (1H, m), 3.28-3.21 (1H, m), 3.18-3.05 (1H, m), 2.71-2.55 (1H, m), 2.17-2.06 (1H, m).
192		NMR2 (400MHz) : 8.48-8.22 (3H, m), 8.04-7.94 (1H, m), 7.84-7.72 (1H, m), 7.65-7.56 (3H, m), 7.27-7.28 (1H, m), 7.16-7.13 (1H, m), 6.64-6.61 (1H, m), 5.45 (1H, brs), 5.27-4.67 (2H, m), 3.22-2.85 (2H, m), 2.35-1.98 (1H, m).
193	192	NMR2 (400MHz) : 8.75-8.68 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 8.24-8.10 (1H, m), 7.92-7.85 (1H, m), 7.64-7.30 (3H, m), 7.20-7.10 (2H, m), 6.67-6.60 (1H, m), 5.30-4.75 (2H, m), 4.12 (1H, brs), 3.15-2.90 (2H, m), 2.17 (1H, brs).

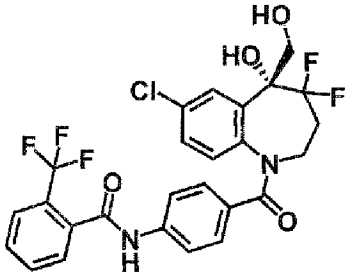
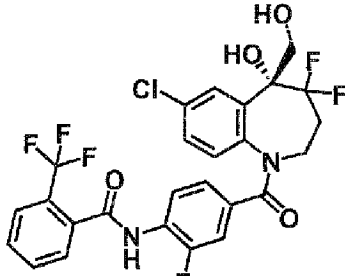
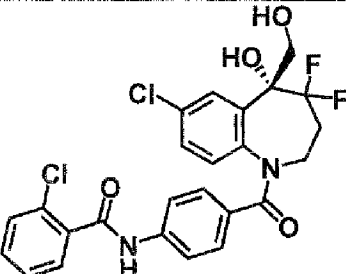
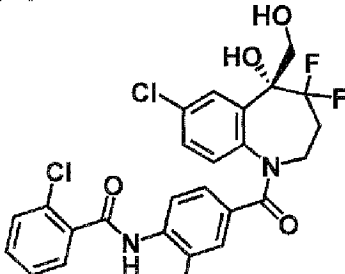
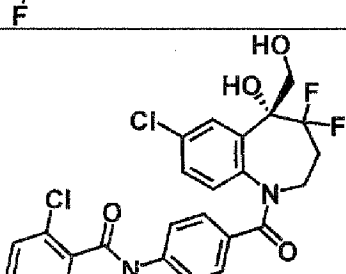
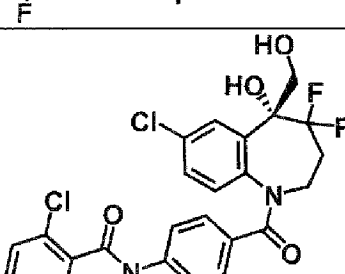
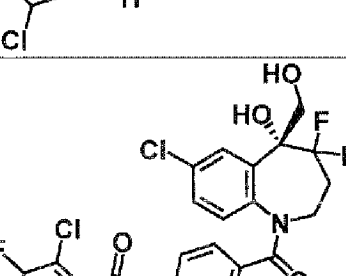
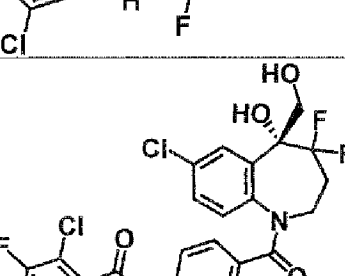
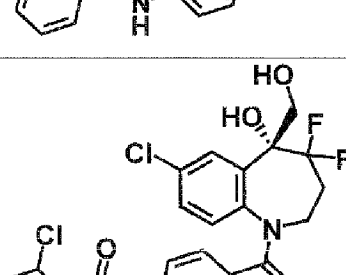
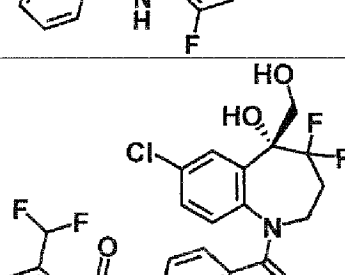
194	192	NMR2 (400MHz) : 8.51-8.28 (2H, m), 7.83-7.25 (4H, m), 7.20-6.53 (4H, m), 5.23-4.75 (2H, m), 3.30-2.73 (3H, m), 2.55-2.08 (1H, m).
195		NMR2 (500MHz) : 8.23-8.03 (2H, m), 7.88-7.79 (1H, m), 7.78-7.68 (2H, m), 7.59-7.49 (1H, m), 7.49-7.30 (7H, m), 7.29-7.21 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 6.62-6.51 (1H, m), 5.27-4.91 (1H, m), 4.90-4.47 (2H, m), 3.21-2.82 (2H, m), 2.59-2.00 (1H, m).
196		NMR2 (500MHz) : 8.08 (1H, brs), 7.86-7.30 (7H, m), 7.22-7.02 (2H, m), 6.61 (1H, brs), 5.31-5.78 (2H, m), 3.48-2.42 (3H, m), 2.37-2.11 (1H, m).
197	192	NMR2 (400 MHz) : 8.47-8.28 (2H, m), 7.58-7.52 (1H, m), 7.52-7.29 (3H, m), 7.10-6.55 (2H, m), 5.28-4.82 (2H, m), 3.20-2.94 (3H, m), 2.55-2.17 (1H, m).
198	192	NMR2 (400 MHz) : 7.88-7.13 (7H, m), 7.08-7.03 (1H, m), 6.58-6.50 (1H, m), 5.80-4.71 (2H, m), 3.25-2.82 (3H, m), 2.61-2.10 (1H, m).
199		NMR1 (500MHz) : 8.26-7.67 (4H, m), 7.57-7.18 (9H, m), 7.16-7.03 (1H, m), 6.65-6.48 (1H, m), 5.30-4.42 (3H, m), 3.35-1.99 (3H, m).
200	192	NMR2 (400MHz) : 8.75-8.68 (1H, m), 8.43 (1H, br), 8.24-8.10 (1H, m), 7.92-7.85 (1H, m), 7.64-7.30 (3H, m), 7.20-7.10 (2H, m), 6.67-6.60 (1H, m), 5.30-4.75 (2H, m), 4.12 (1H, brs), 3.15-2.90 (2H, m), 2.17 (1H, brs).
201		NMR2 (400MHz) : 7.90-7.15 (10H, m), 7.14-6.78 (5H, m), 6.61-6.42 (1H, m), 5.36-4.63 (2H, m), 3.99-3.27 (1H, m), 3.18-2.74 (1H, m), 2.62-1.95 (2H, m).
202	201	NMR2 (400MHz) : 7.91-7.15 (9H, m), 7.13-6.90 (5H, m), 6.66-6.43 (1H, m), 5.32-4.66 (2H, m), 3.55-2.75 (3H, m), 2.62-1.99 (1H, m).

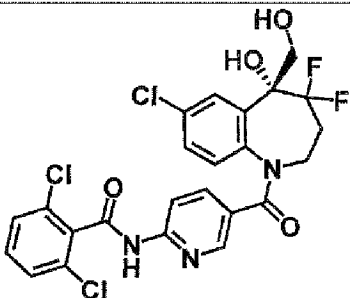
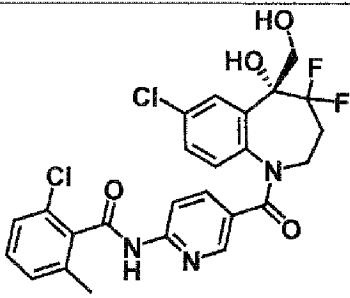
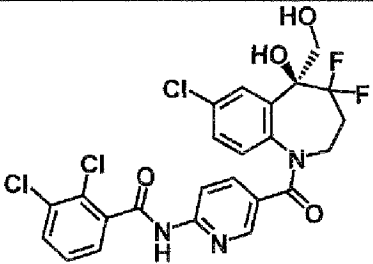
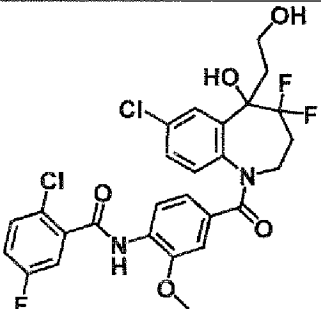
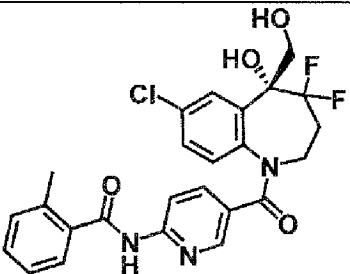
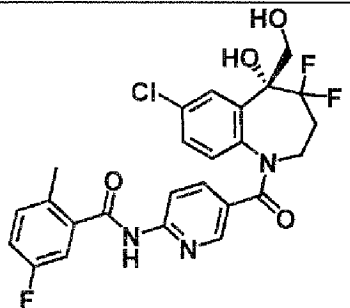
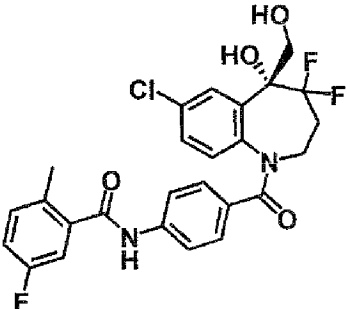
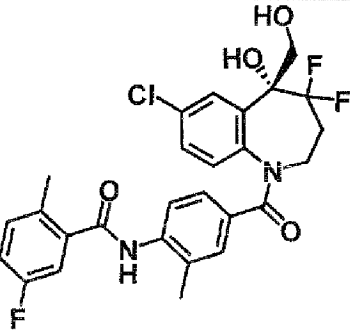
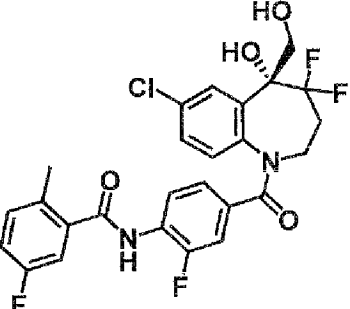
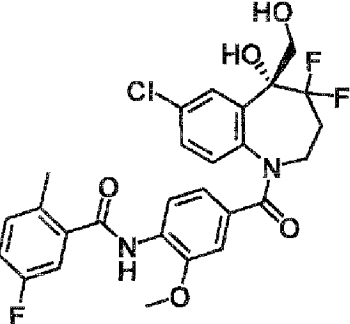
[0238]

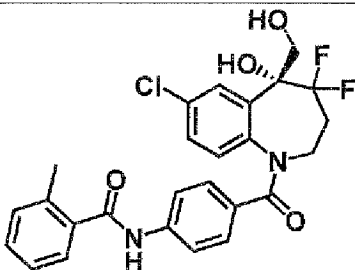
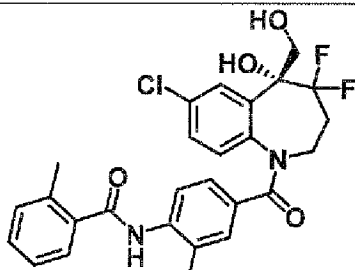
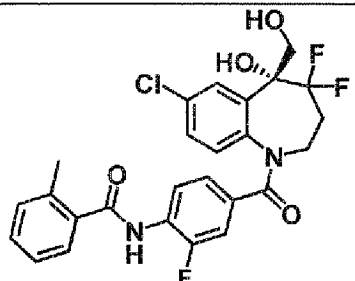
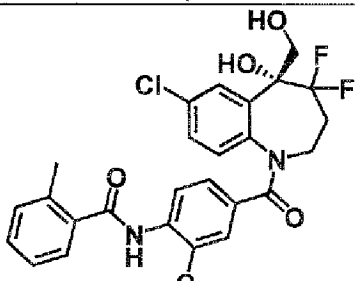
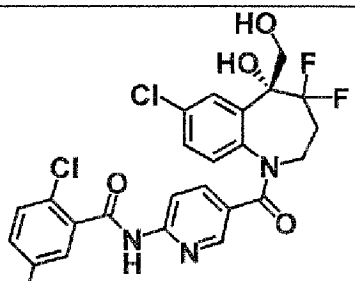
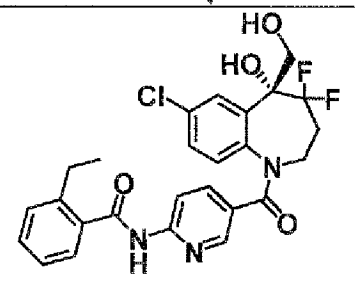
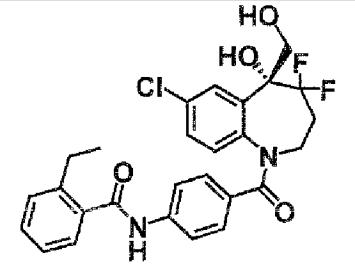
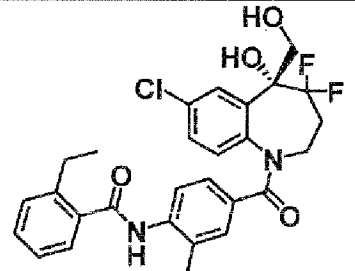
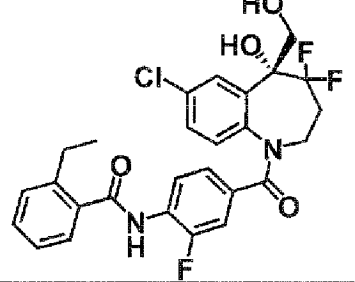
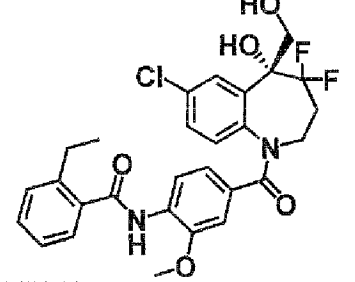
[Таблица 3]

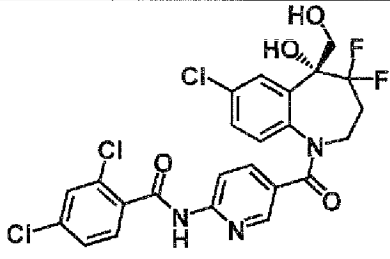
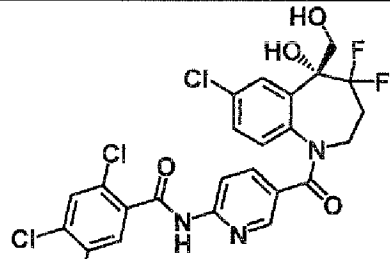
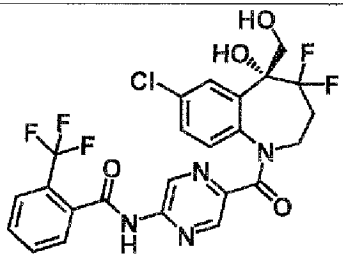
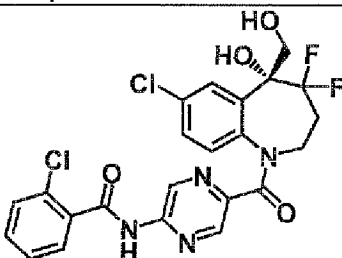
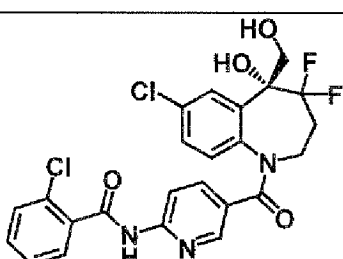
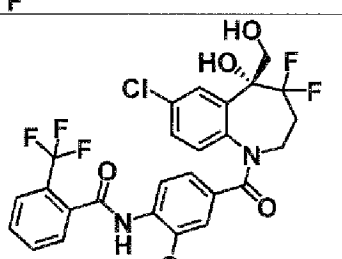
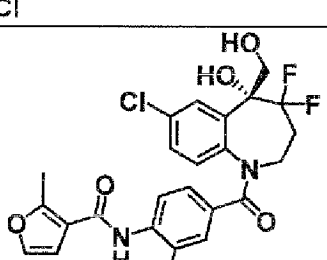
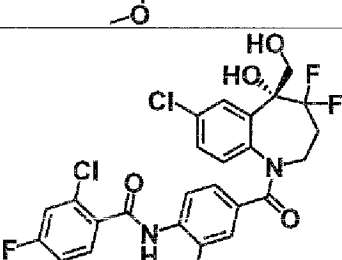
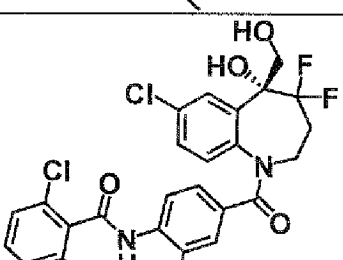
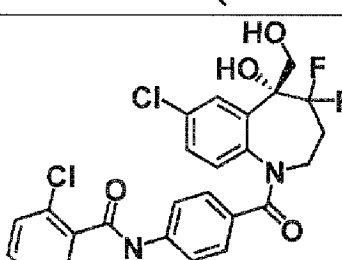
EX	STR	EX	STR
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

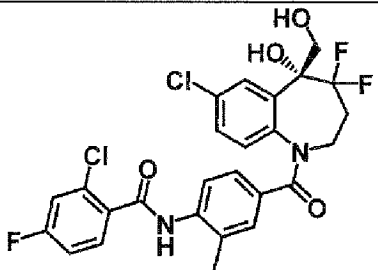
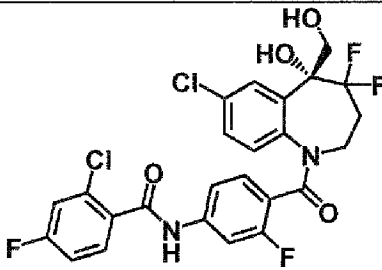
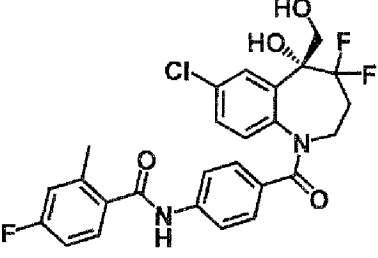
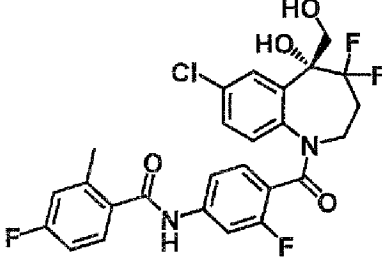
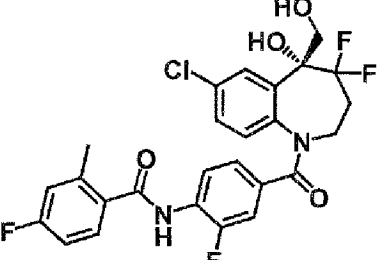
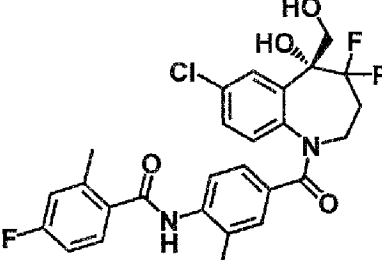
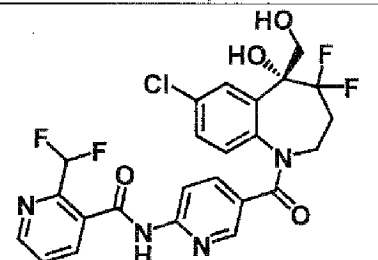
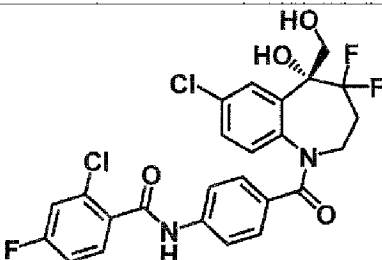
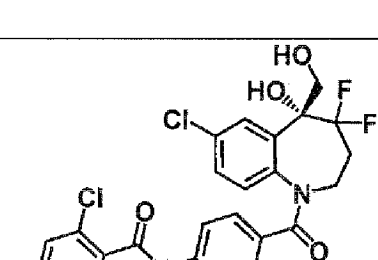
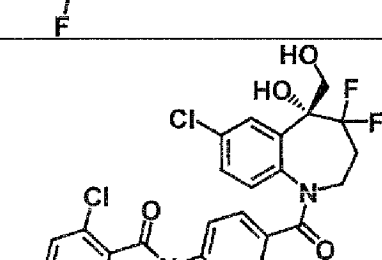
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

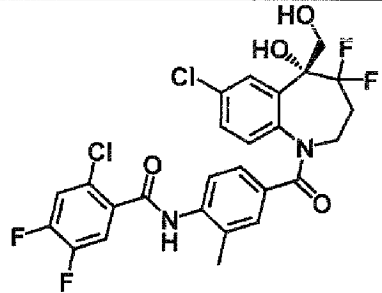
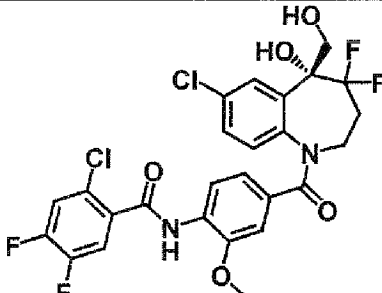
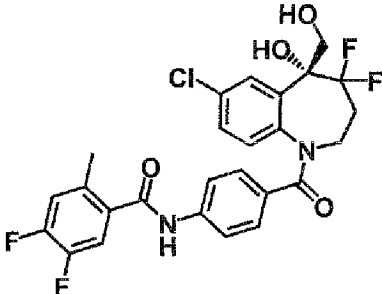
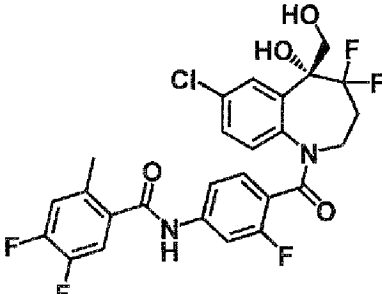
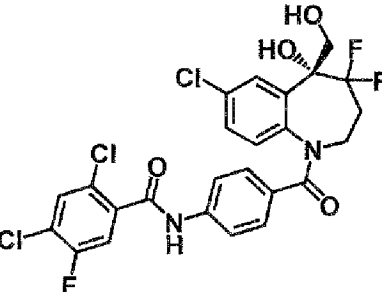
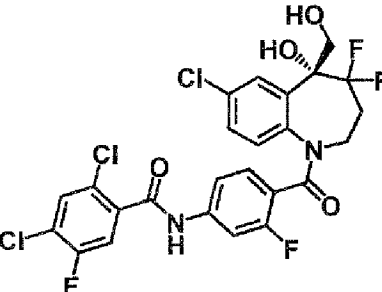
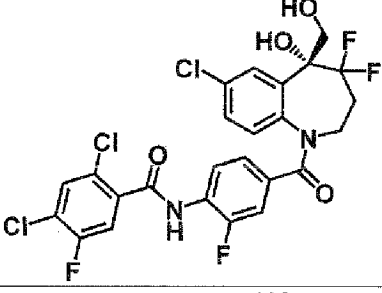
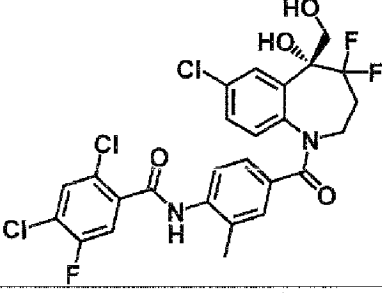
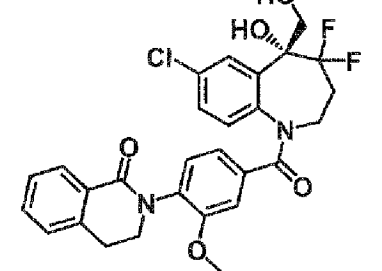
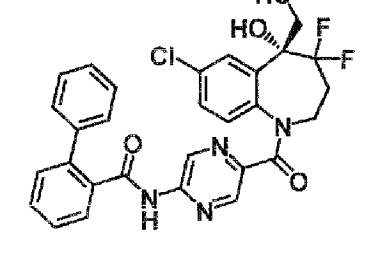
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

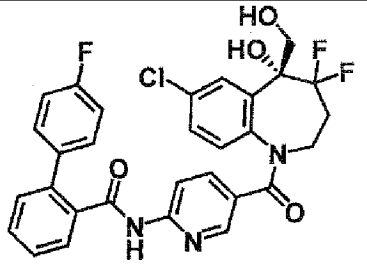
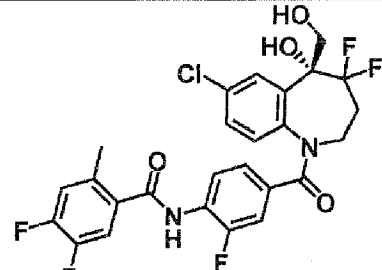
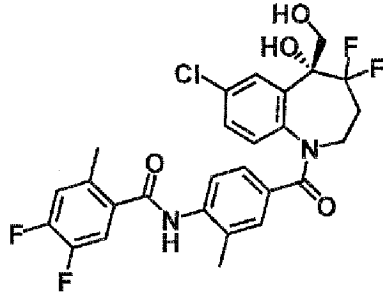
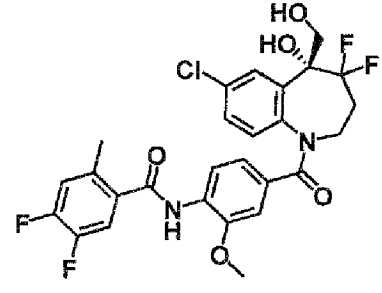
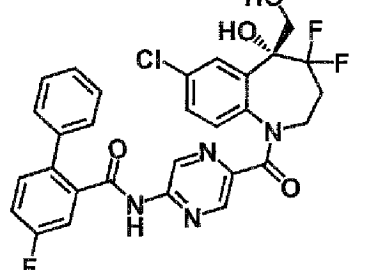
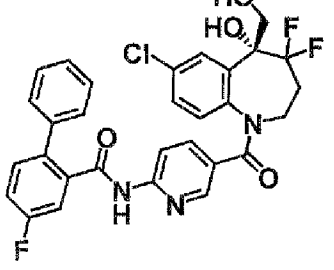
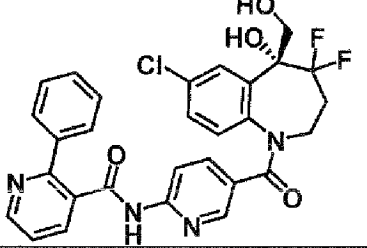
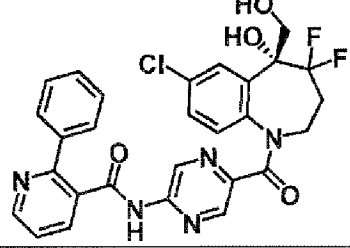
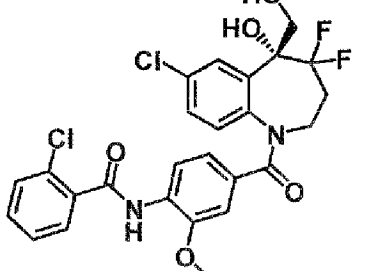
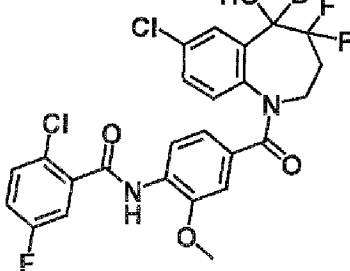
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

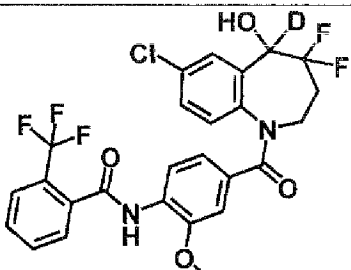
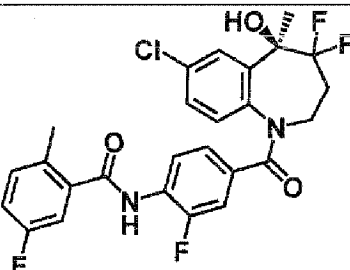
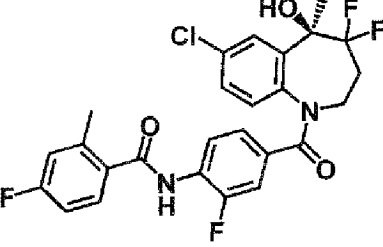
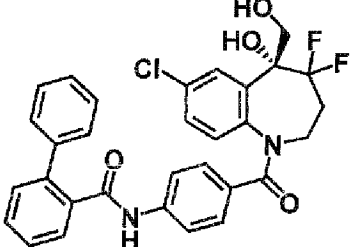
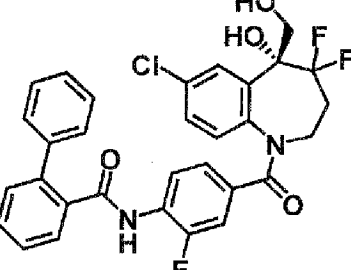
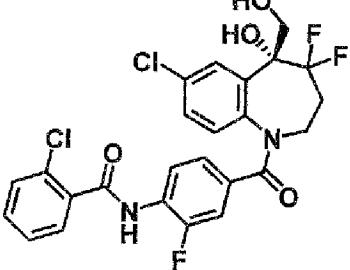
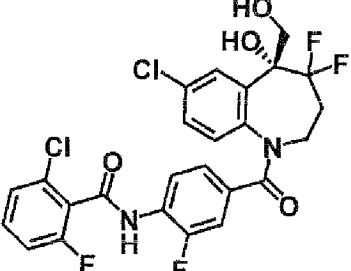
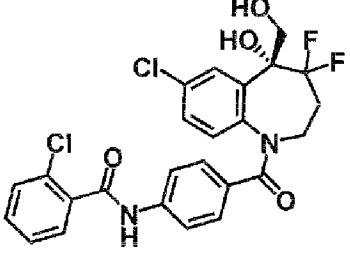
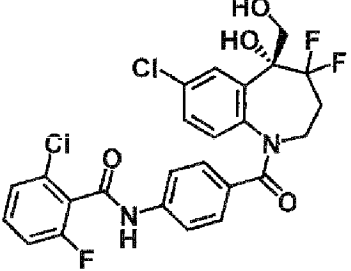
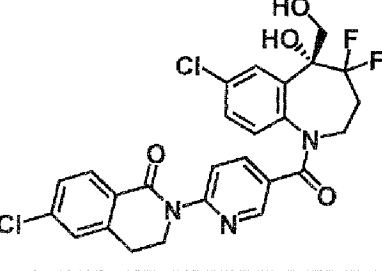
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

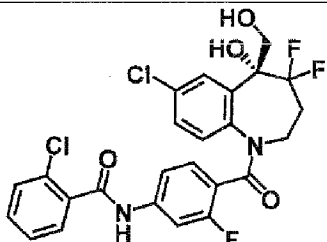
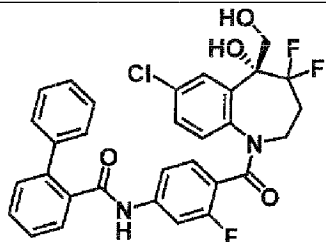
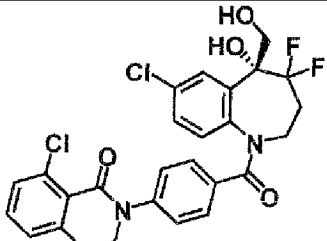
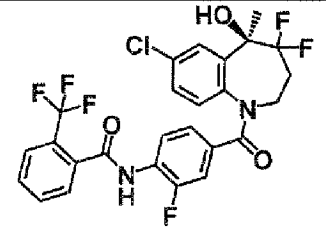
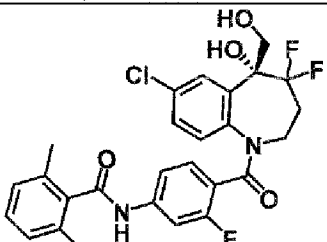
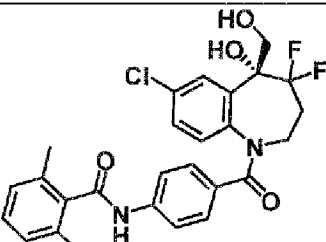
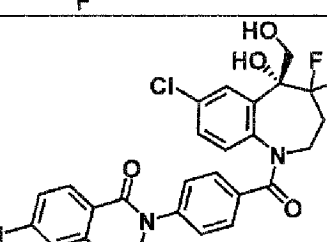
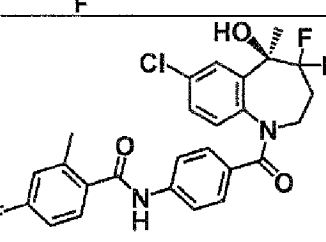
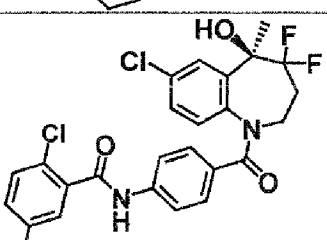
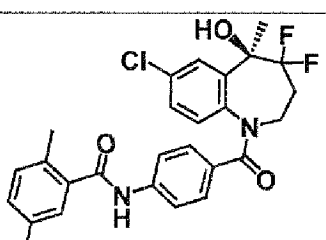
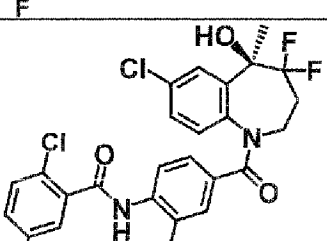
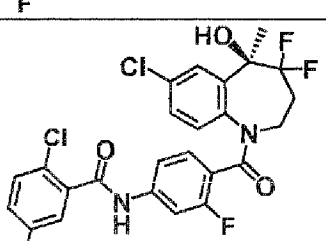
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

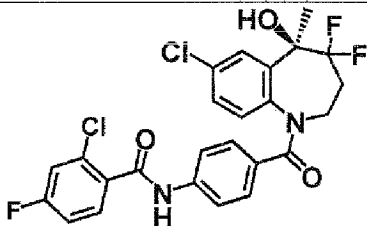
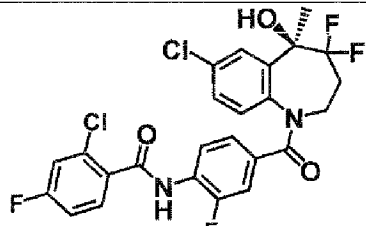
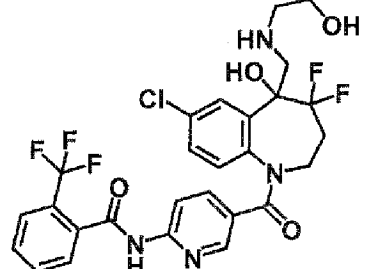
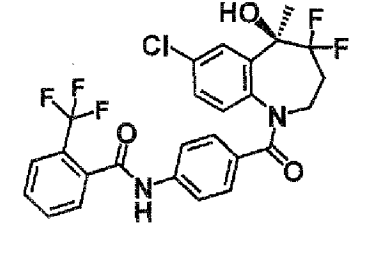
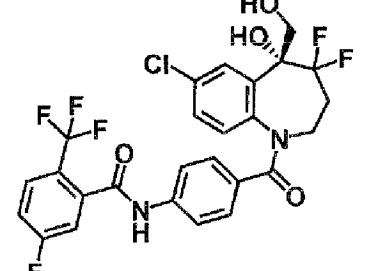
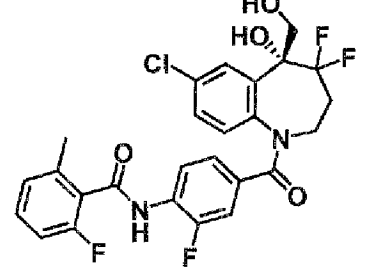
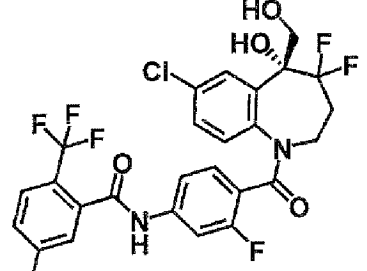
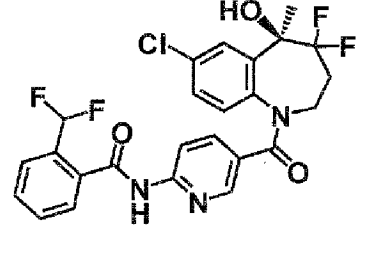
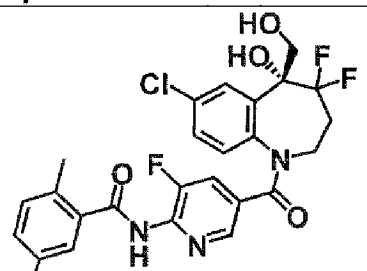
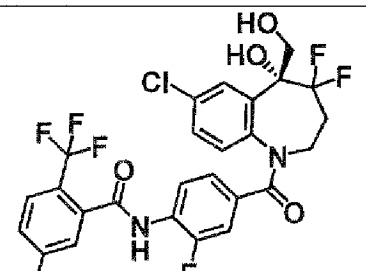
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

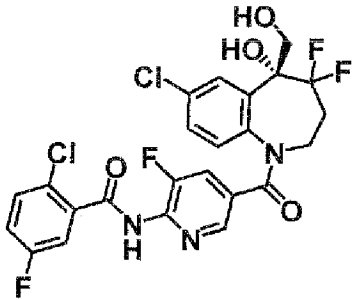
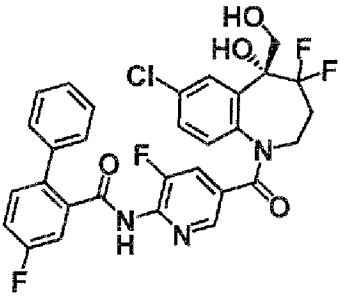
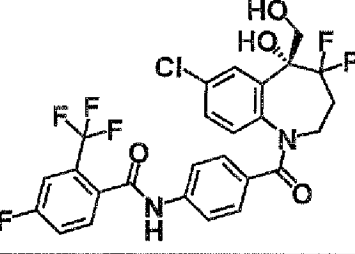
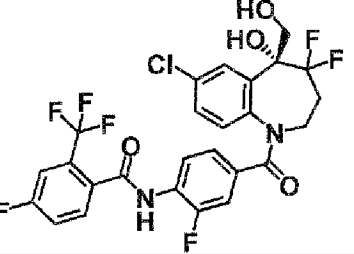
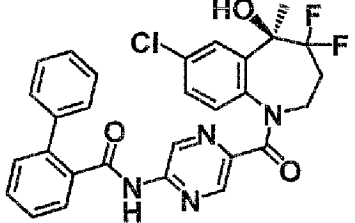
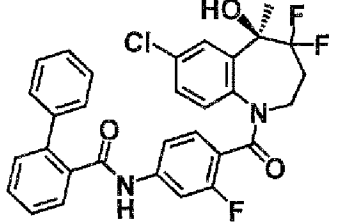
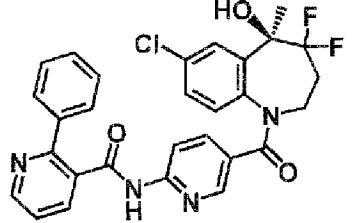
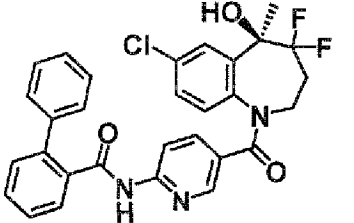
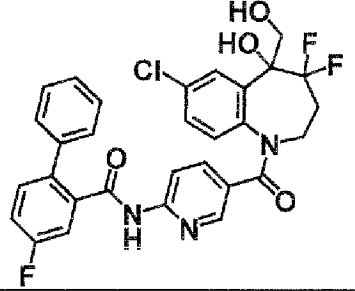
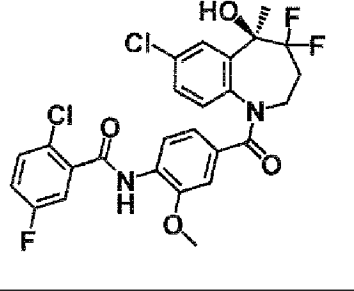
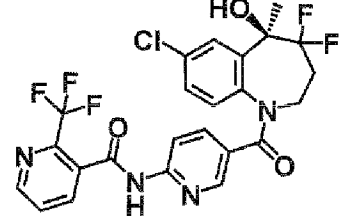
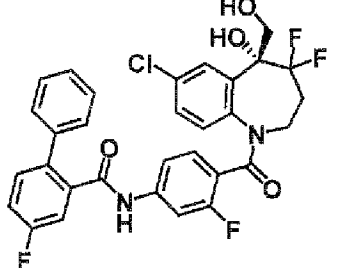
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

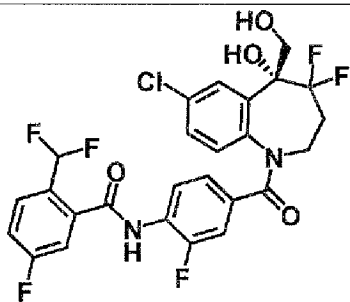
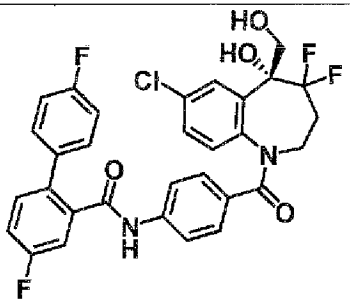
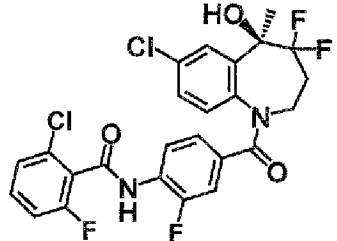
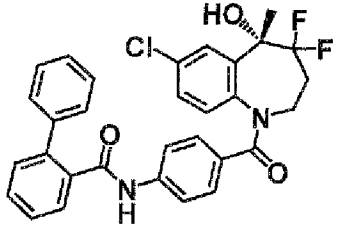
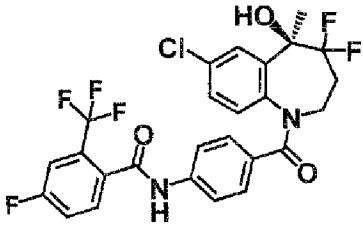
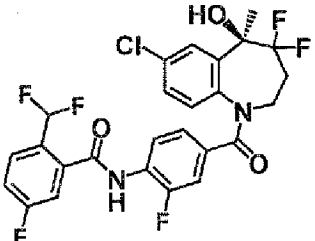
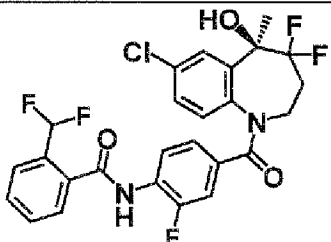
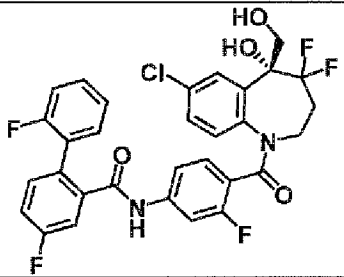
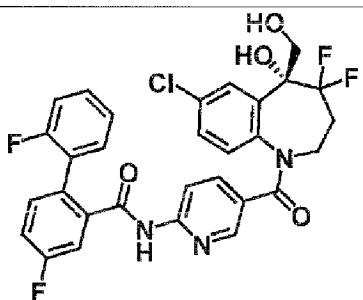
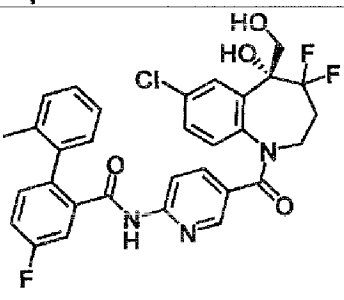
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

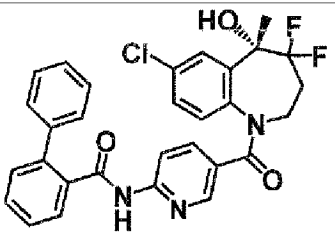
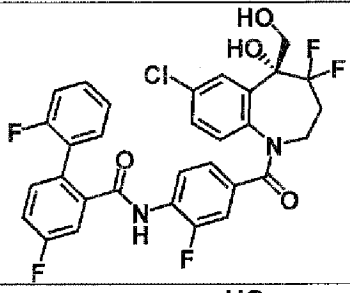
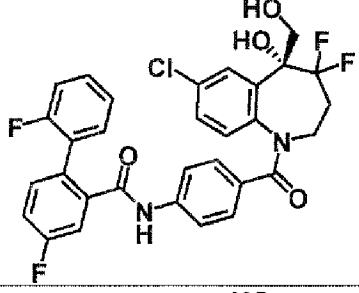
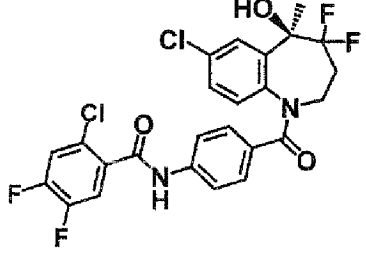
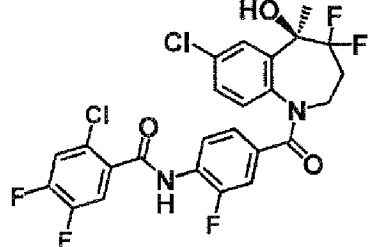
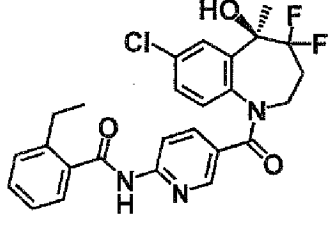
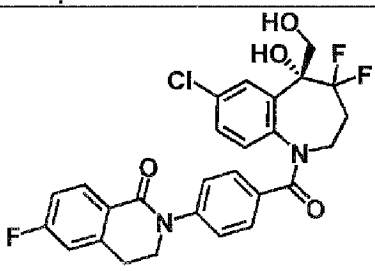
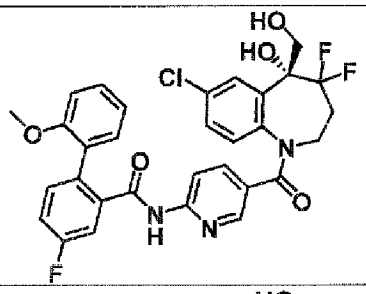
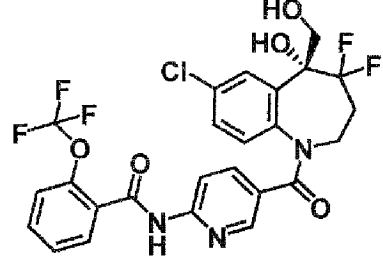
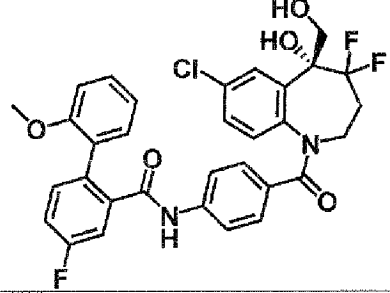
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	

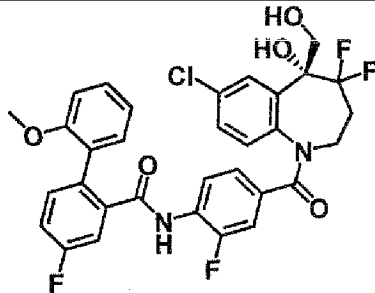
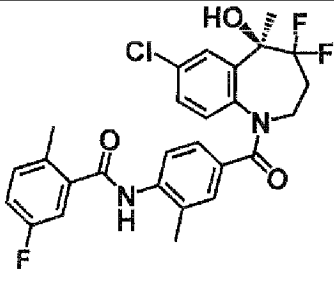
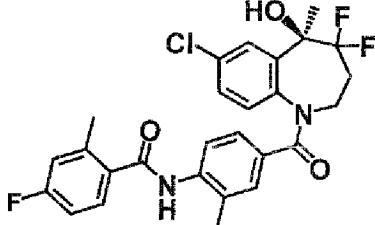
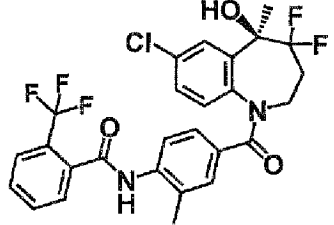
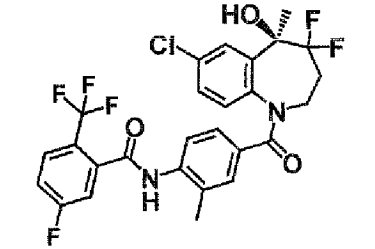
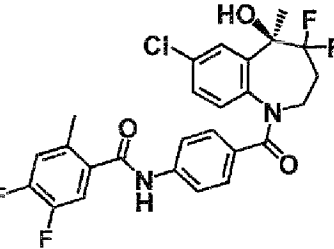
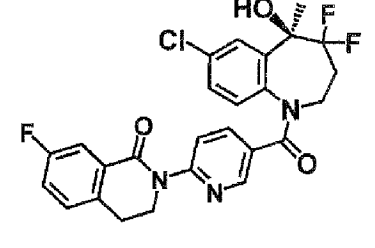
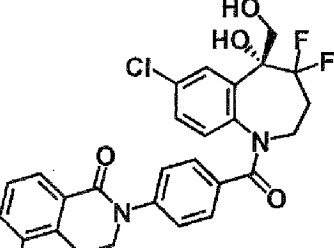
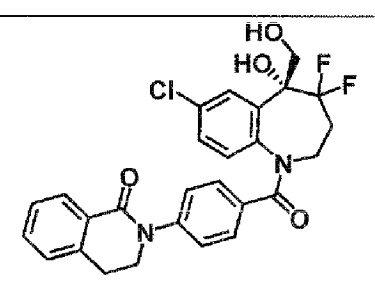
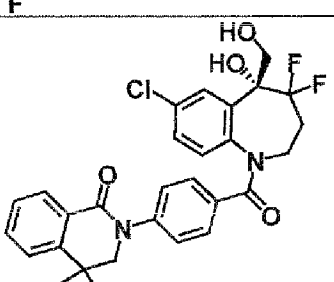
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

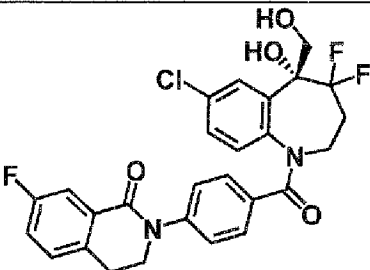
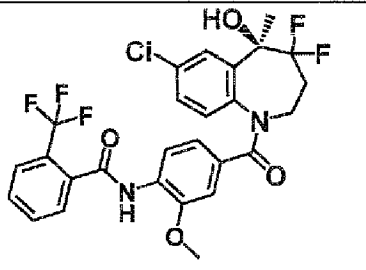
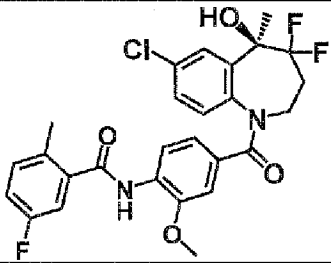
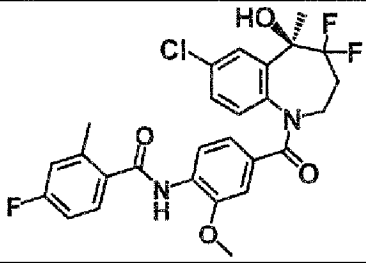
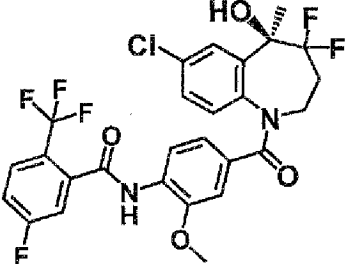
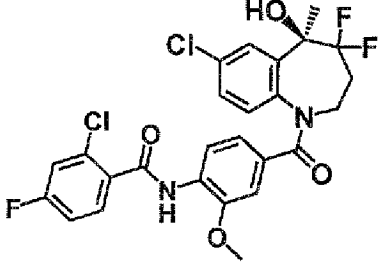
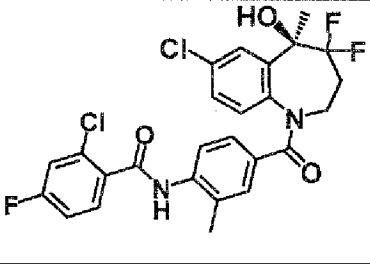
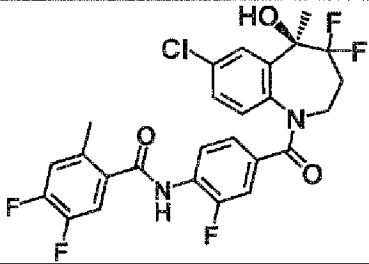
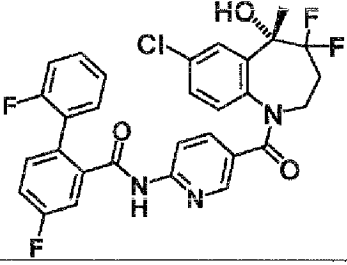
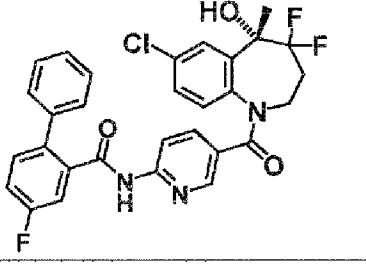
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

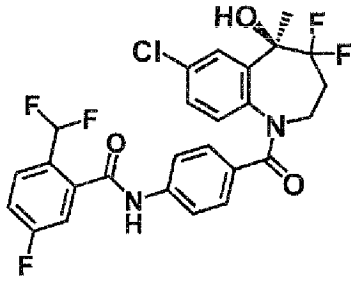
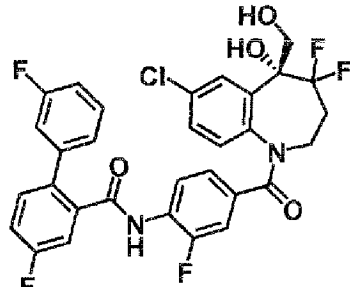
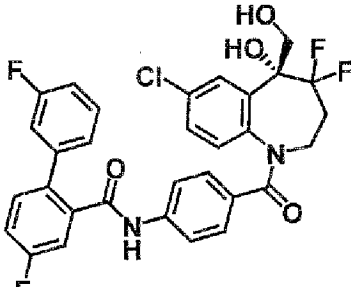
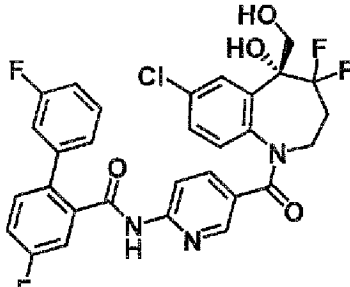
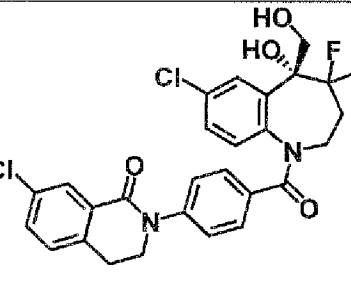
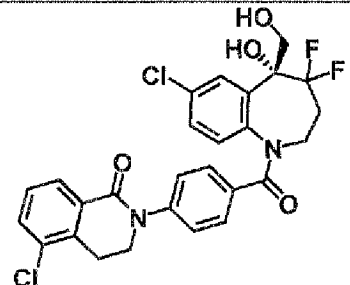
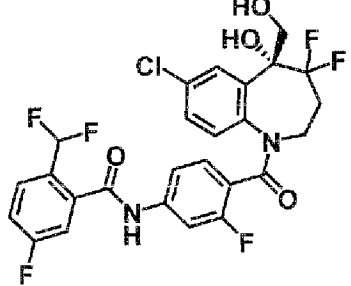
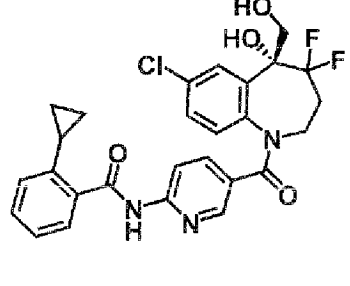
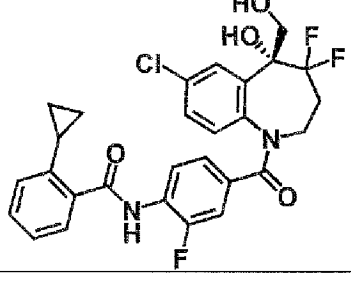
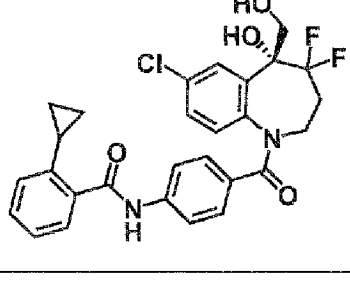
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

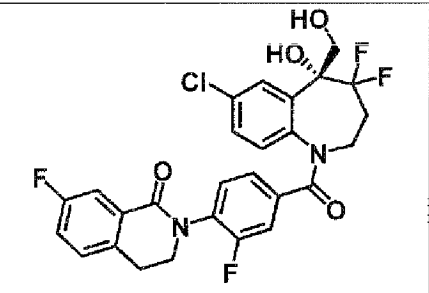
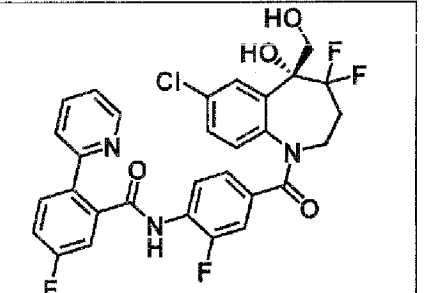
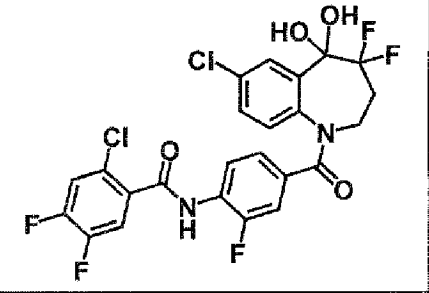
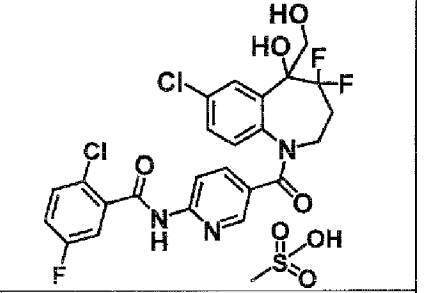
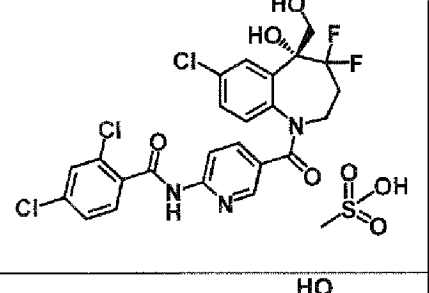
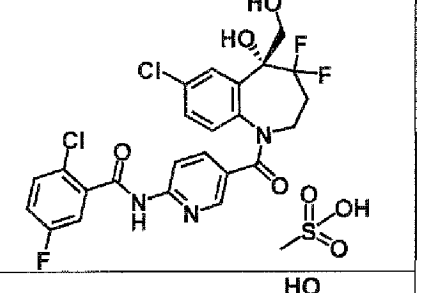
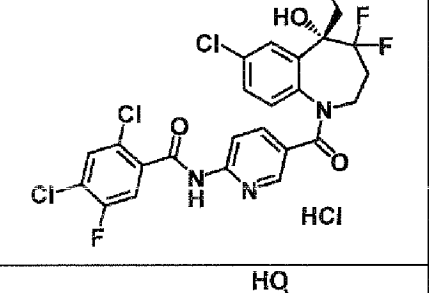
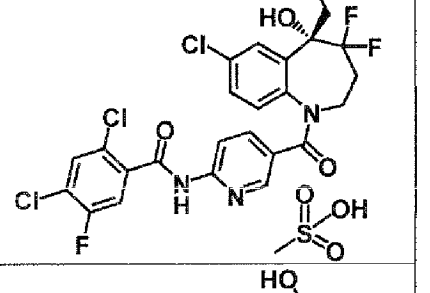
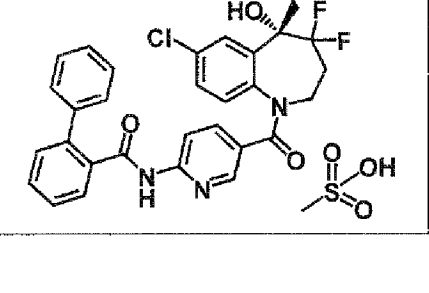
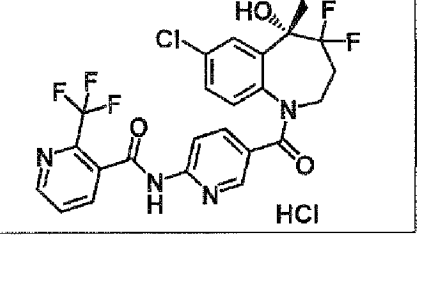
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

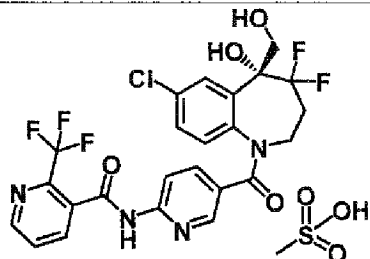
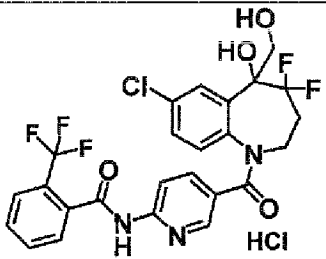
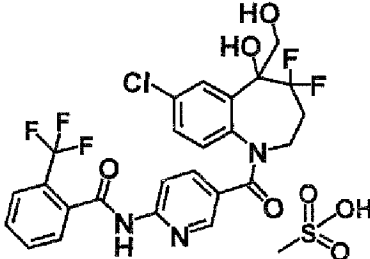
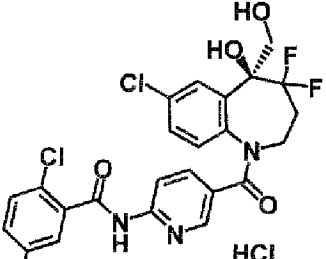
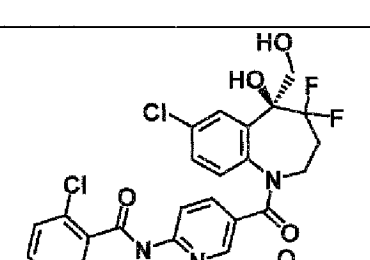
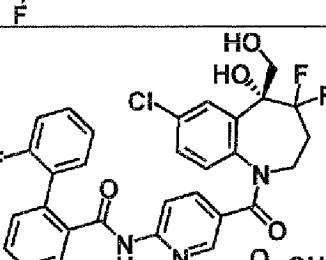
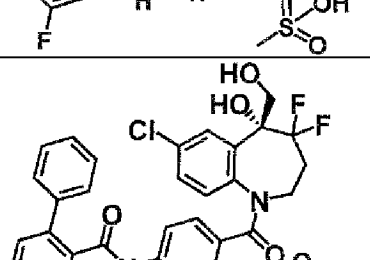
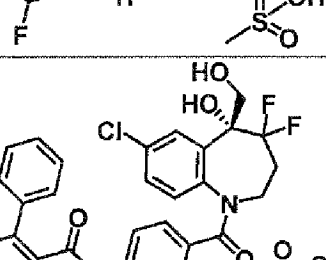
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	

217		218	
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	

227		228	
229		230	
231		232	
233		234	

[0239]

[Таблица 4]

EX	Prop	Data
1		NMR1 (400MHz) ; 11.19-11.02 (1H, m), 8.33-8.23 (1H, m), 8.05-7.95 (1H, m), 7.95-7.73 (2H, m), 7.61-7.36 (4H, m), 7.26-7.16 (1H, m), 6.89-6.76 (1H, m), 6.36-6.23 (1H, m), 5.39-5.15 (1H, m), 5.09-4.71 (1H, m), 4.22-3.72 (2H, m), 3.10-2.06 (3H, m).
2		NMR1 (400MHz) ; 11.25-11.16 (1H, m), 8.30-8.26 (1H, m), 8.01-7.64 (7H, m), 7.25-7.18 (1H, m), 6.89-6.79 (1H, m), 6.33-6.24 (1H, m), 5.39-5.19 (1H, m), 5.04-4.72 (1H, m), 4.21-4.07 (1H, m), 4.04-3.72 (1H, m), 3.07-2.82 (1H, m), 2.70-2.05 (2H, m).
3		NMR1 (400MHz) ; 11.28-11.11 (1H, m), 8.35-8.22 (1H, m), 8.16-7.74 (3H, m), 7.64-7.48 (2H, m), 7.43-7.32 (1H, m), 7.27-7.15 (1H, m), 6.89-6.77 (1H, m), 6.37-6.22 (1H, m), 5.45-5.18 (1H, m), 5.08-4.68 (1H, m), 4.23-3.73 (2H, m), 3.12-2.78 (1H, m), 2.61-2.05 (2H, m).
4	1	NMR1 (400MHz) ; 11.30-11.15 (1H, m), 8.36-8.23 (1H, m), 8.05-7.75 (3H, m), 7.58-7.38 (3H, m), 7.26-7.15 (1H, m), 6.90-6.76 (1H, m), 6.36-6.23 (1H, m), 5.40-5.16 (1H, m), 5.05-4.70 (1H, m), 4.19-4.09 (1H, m), 3.89-3.72 (1H, m), 3.11-2.81 (1H, m), 2.69-2.05 (2H, m).
5	1	NMR1 (400MHz) ; 10.95-10.72 (1H, m), 8.31-8.21 (1H, m), 8.07-7.72 (3H, m), 7.31-7.08 (4H, m), 6.89-6.77 (1H, m), 6.33-6.17 (1H, m), 5.37-5.21 (1H, m), 5.05-4.70 (1H, m), 4.22-4.07 (1H, m), 4.06-3.71 (1H, m), 3.11-2.78 (1H, m), 2.70-2.03 (8H, m).
6	1	NMR1 (400MHz) ; 9.71-9.54 (1H, m), 8.03-7.74 (2H, m), 7.63-7.35 (4H, m), 7.28-7.01 (2H, m), 6.94-6.63 (2H, m), 6.29-6.15 (1H, m), 5.37-5.14 (1H, m), 5.08-4.71 (1H, m), 4.26-3.73 (2H, m), 3.68-3.45 (3H, m), 3.11-2.73 (1H, m), 2.67-2.02 (2H, m).
7	1	NMR1 (400MHz) ; 9.92-9.72 (1H, m), 8.01-7.72 (2H, m), 7.63-7.51 (1H, m), 7.51-7.41 (1H, m), 7.41-7.30 (1H, m), 7.24-7.13 (1H, m), 7.12-7.03 (1H, m), 6.91-6.65 (2H, m), 6.30-6.19 (1H, m), 5.36-5.17 (1H, m), 5.07-4.72 (1H, m), 4.24-4.08 (1H, m), 3.94-3.75 (1H, m), 3.63-3.43 (3H, m), 3.08-2.78 (1H, m), 2.71-2.03 (2H, m).
8		NMR1 (400MHz) ; 11.50-11.12 (1H, m), 8.35-8.13 (1H, m), 8.10-7.55 (7H, m), 7.31-7.21 (1H, m), 6.96-6.87 (1H, m), 6.54-6.32 (1H, m), 5.06-4.67 (1H, m), 3.07-2.55 (2H, m), 2.42-2.07 (1H, m), 1.86-1.61 (3H, m).

9	8	NMR1 (400MHz) : 11.40-11.07 (1H, m), 8.40-8.13 (1H, m), 8.11-7.97 (1H, m), 7.97-7.20 (6H, m), 6.96-6.86 (1H, m), 6.52-6.36 (1H, m), 5.07-4.70 (1H, m), 3.03-2.55 (2H, m), 2.44-2.01 (1H, m), 1.84-1.60 (3H, m).
10	8	NMR1 (400MHz) : 10.95-10.73 (1H, m), 8.34-8.13 (1H, m), 8.11-7.99 (1H, m), 7.97-7.06 (6H, m), 6.95-6.85 (1H, m), 6.50-6.38 (1H, m), 5.07-4.70 (1H, m), 3.03-2.54 (2H, m), 2.43-2.00 (7H, m), 1.87-1.60 (3H, m).
11	8	NMR1 (400MHz) : 9.86-9.55 (1H, m), 8.05-6.66 (10H, m), 6.51-6.34 (1H, m), 5.09-4.68 (1H, m), 3.97-3.50 (3H, m), 3.03-2.53 (2H, m), 2.42-2.05 (1H, m), 1.87-1.46 (3H, m).
12	8	NMR1 (400MHz) : 10.01-9.72 (1H, m), 8.01-6.67 (9H, m), 6.52-6.35 (1H, m), 5.08-4.72 (1H, m), 3.97-3.50 (3H, m), 3.03-2.52 (2H, m), 2.42-2.04 (1H, m), 1.86-1.47 (3H, m).
13		NMR1 (500MHz) : 11.46-11.10 (1H, m), 8.37-8.19 (1H, m), 8.07-7.54 (7H, m), 7.29-7.14 (1H, m), 6.93-6.74 (1H, m), 6.40-6.16 (1H, m), 5.43-5.11 (1H, m), 5.10-4.68 (1H, m), 4.27-3.70 (2H, m), 3.11-2.05 (3H, m).
14		NMR1 (500MHz) : 11.34-11.12 (1H, m), 8.35-8.22 (1H, m), 8.14-7.72 (3H, m), 7.65-7.48 (2H, m), 7.44-7.30 (1H, m), 7.29-7.13 (1H, m), 6.90-6.75 (1H, m), 6.39-6.19 (1H, m), 5.45-5.18 (1H, m), 5.10-4.68 (1H, m), 4.24-3.72 (2H, m), 3.12-2.78 (1H, m), 2.66-2.03 (2H, m).
15		NMR1 (500MHz) : 11.34-11.12 (1H, m), 8.35-8.22 (1H, m), 8.14-7.72 (3H, m), 7.65-7.48 (2H, m), 7.44-7.30 (1H, m), 7.29-7.13 (1H, m), 6.90-6.75 (1H, m), 6.39-6.19 (1H, m), 5.45-5.18 (1H, m), 5.10-4.68 (1H, m), 4.24-3.72 (2H, m), 3.12-2.78 (1H, m), 2.66-2.03 (2H, m).
16		NMR1 (500MHz) : 11.45-11.13 (1H, m), 8.37-7.37 (8H, m), 7.35-7.15 (1H, m), 6.97-6.85 (1H, m), 6.65-6.21 (1H, m), 5.15-4.44 (2H, m), 3.82-3.55 (1H, m), 3.29-3.08 (1H, m), 3.07-2.74 (1H, m), 2.72-2.03 (4H, m).
17		NMR1 (500MHz) : 11.21-11.04 (1H, m), 8.34-8.21 (1H, m), 8.05-7.95 (1H, m), 7.95-7.73 (2H, m), 7.62-7.36 (4H, m), 7.26-7.16 (1H, m), 6.90-6.76 (1H, m), 6.43-6.15 (1H, m), 5.44-5.14 (1H, m), 5.05-4.71 (1H, m), 4.22-3.72 (2H, m), 3.11-2.06 (3H, m).

18	17	NMR1 (500MHz) : 9.92-9.72(1H, m), 8.01-7.72(2H, m), 7.63-7.51(1H, m), 7.51-7.41(1H, m), 7.41-7.30(1H, m), 7.24-7.13(1H, m), 7.13-7.02(1H, m), 6.91-6.65(2H, m), 6.38-6.10(1H, m), 5.42-5.13(1H, m), 5.07-4.72(1H, m), 4.24-3.74(2H, m), 3.63-3.40(3H, m), 3.08-2.78(1H, m), 2.67-2.02(2H, m).
19		NMR4 (500MHz) : 10.17-9.78(1H, m), 8.52-8.33(1H, m), 8.18-7.79(2H, m), 7.71-7.62(1H, m), 7.60-7.53(1H, m), 7.49-7.42(1H, m), 7.35-7.26(1H, m), 7.11-7.03(1H, m), 6.73-6.51(1H, m), 5.63-5.34(1H, m), 5.24-4.81(1H, m), 4.52-3.97(3H, m), 3.20-2.90(1H, m), 2.63-2.06(2H, m).
20	19	NMR2 (400MHz) : 8.80-8.07(3H, m), 8.04-7.86(1H, m), 7.86-7.72(2H, m), 7.72-7.49(3H, m), 7.46-7.26(1H, m), 7.18-7.02(1H, m), 6.72-6.55(1H, m), 5.31-4.79(1H, m), 4.60-3.61(3H, m), 3.20-2.76(2H, m), 2.63-2.06(2H, m).
21		NMR1 (500MHz) : 10.87-10.57(1H, m), 7.92-7.82(2H, m), 7.82-7.75(1H, m), 7.75-7.65(2H, m), 7.52(2H, d, J=8.7Hz), 7.45-7.29(2H, m), 7.17(1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.74-6.62(1H, m), 6.29-6.02(1H, m), 5.49-5.10(1H, m), 5.10-4.65(1H, m), 4.35-3.68(2H, m), 3.13-2.70(1H, m), 2.64-2.39(1H, m), 2.39-2.05(1H, m).
22	21	NMR1 (500MHz) : 10.76-10.34(1H, m), 8.11-7.55(6H, m), 7.55-7.09(3H, m), 7.05-6.57(1H, m), 6.57-6.01(1H, m), 5.50-5.16(1H, m), 5.14-4.63(1H, m), 4.31-3.65(2H, m), 3.11-2.74(1H, m), 2.73-2.44(1H, m), 2.43-2.05(1H, m).
23		NMR1 (500MHz) : 10.84-10.57(1H, m), 7.96-7.73(1H, m), 7.67-7.59(1H, m), 7.59-7.55(1H, m), 7.55-7.48(2H, m), 7.47-7.25(3H, m), 7.23-7.08(1H, m), 6.74-6.57(1H, m), 6.27-6.14(1H, m), 5.43-5.09(1H, m), 5.09-4.72(1H, m), 4.30-3.70(2H, m), 3.11-2.73(1H, m), 2.65-2.40(1H, m), 2.41-2.07(1H, m).
24		NMR1 (500MHz) : 10.61-10.42(1H, m), 7.94-7.86(1H, m), 7.86-7.75(1H, m), 7.68-7.56(1H, m), 7.56-7.50(1H, m), 7.48-7.13(4H, m), 6.95-6.64(1H, m), 6.43-6.14(1H, m), 5.45-5.13(1H, m), 5.08-4.67(1H, m), 4.27-3.71(2H, m), 3.10-2.77(1H, m), 2.71-2.05(2H, m).
25		NMR2 (500MHz) : 8.20-8.00(1H, m), 7.98(1H, d, J=2.2Hz), 7.86-7.61(1H, m), 7.59-7.28(6H, m), 7.06(1H, dd, J=8.3Hz, 2.3Hz), 6.73-6.47(1H, m), 5.36-4.73(1H, m), 4.68-3.83(2H, m), 3.62-3.25(1H, m), 3.25-2.71(1H, m), 2.66-2.01(3H, m).

26		NMR2 (500MHz) : 8.50-8.11 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=2.4Hz), 7.78 (1H, s), 7.53-7.31 (3H, m), 7.31-6.99 (2H, m), 6.75-6.49 (1H, m), 5.31-4.82 (1H, m), 4.73-3.81 (2H, m), 3.49-2.89 (2H, m), 2.69-2.13 (3H, m).
27	21	NMR1 (500MHz) : 10.87-10.57 (1H, m), 8.04-7.70 (1H, m), 7.69-7.26 (7H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.74-6.60 (1H, m), 6.28-6.11 (1H, m), 5.46-5.10 (1H, m), 5.10-4.69 (1H, m), 4.28-3.71 (2H, m), 3.11-2.73 (1H, m), 2.63-2.22 (2H, m).
28	21	NMR1 (500MHz) : 10.78-10.41 (1H, m), 8.13-7.71 (2H, m), 7.71-7.38 (3H, m), 7.38-7.00 (3H, m), 6.92-6.63 (1H, m), 6.41-6.14 (1H, m), 5.42-5.18 (1H, m), 5.04-4.68 (1H, m), 4.28-3.66 (2H, m), 3.10-2.77 (1H, m), 2.60-2.24 (2H, m).
29	19	NMR2 (500MHz) : 10.29-9.93 (1H, m), 8.58-8.31 (1H, m), 8.28-7.72 (2H, m), 7.71-7.55 (1H, m), 7.45-7.30 (1H, m), 7.29-7.16 (1H, m), 7.15-6.96 (2H, m), 6.72-6.50 (1H, m), 5.52-5.27 (1H, m), 5.23-4.80 (1H, m), 4.49-3.91 (3H, m), 3.21-2.46 (2H, m), 2.45-1.95 (1H, m).
30	19	NMR2 (500MHz) : 8.68-8.21 (2H, m), 8.21-8.08 (1H, m), 8.02-7.85 (1H, m), 7.85-7.70 (2H, m), 7.43-7.24 (2H, m), 7.23-7.06 (2H, m), 6.73-6.56 (1H, m), 5.23-4.84 (1H, m), 4.62-3.90 (2H, m), 3.71-2.95 (2H, m), 2.79-2.07 (2H, m), 1.66-1.54 (1H, m).
31	19	NMR1 (500MHz) : 11.49-11.32 (1H, m), 8.35-8.23 (1H, m), 8.07-7.95 (1H, m), 7.94-7.71 (2H, m), 7.59-7.40 (3H, m), 7.27-7.16 (1H, m), 6.94-6.78 (1H, m), 6.34-6.17 (1H, m), 5.40-5.15 (1H, m), 5.07-4.69 (1H, m), 4.21-3.72 (2H, m), 3.10-2.54 (2H, m), 2.39-2.06 (1H, m).
32	19	NMR1 (500MHz) : 11.32-11.10 (1H, m), 8.35-8.23 (1H, m), 8.10-7.99 (1H, m), 7.96-7.72 (2H, m), 7.39-7.30 (2H, m), 7.30-7.17 (2H, m), 6.93-6.76 (1H, m), 6.36-6.20 (1H, m), 5.40-5.17 (1H, m), 5.07-4.69 (1H, m), 4.21-3.72 (2H, m), 3.11-2.45 (2H, m), 2.44-2.04 (4H, m).
33		NMR4 (500MHz) : 10.00-9.73 (1H, m), 8.51-8.34 (1H, m), 8.22-7.78 (2H, m), 7.72-7.63 (1H, m), 7.63-7.52 (1H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 7.36-7.26 (1H, m), 7.14-7.00 (1H, m), 6.69-6.53 (1H, m), 5.54-5.31 (1H, m), 5.21-4.85 (1H, m), 4.46-4.00 (3H, m), 3.18-2.93 (1H, m), 2.55-2.06 (2H, m).
34		NMR1 (500MHz) : 10.00-9.75 (1H, m), 8.25-6.74 (9H, m), 6.60-6.12 (1H, m), 5.15-4.40 (2H, m), 4.00-3.50 (4H, m), 3.29-2.56 (3H, m), 2.46-2.01 (3H, m).

35	13	NMR1 (500MHz) : 10.96-10.75 (1H, m), 8.34-8.21 (1H, m), 8.07-7.98 (1H, m), 7.94-7.72 (2H, m), 7.49-7.42 (1H, m), 7.42-7.32 (1H, m), 7.32-7.16 (3H, m), 6.90-6.76 (1H, m), 6.42-6.16 (1H, m), 5.43-5.13 (1H, m), 5.10-4.69 (1H, m), 4.24-3.72 (2H, m), 3.11-2.07 (6H, m).
36	13	NMR1 (500MHz) : 11.07-10.87 (1H, m), 8.33-8.23 (1H, m), 8.04-7.98 (1H, m), 7.92-7.72 (2H, m), 7.38-7.15 (4H, m), 6.90-6.77 (1H, m), 6.44-6.17 (1H, m), 5.46-5.16 (1H, m), 5.05-4.69 (1H, m), 4.22-3.72 (2H, m), 3.12-2.07 (6H, m).
37		NMR1 (500MHz) : 10.54-10.37 (1H, m), 8.06-7.09 (9H, m), 6.74-6.61 (1H, m), 6.30-6.03 (1H, m), 5.42-5.09 (1H, m), 5.08-4.73 (1H, m), 4.28-3.74 (2H, m), 3.11-2.71 (1H, m), 2.66-2.05 (5H, m).
38	37	NMR1 (500MHz) : 10.02-9.72 (1H, m), 7.99-7.03 (8H, m), 6.80-6.57 (1H, m), 6.32-5.98 (1H, m), 5.42-5.09 (1H, m), 5.09-4.66 (1H, m), 4.28-3.74 (2H, m), 3.11-2.72 (1H, m), 2.66-2.04 (8H, m).
39	37	NMR1 (500MHz) : 10.51-10.00 (1H, m), 8.08-7.00 (8H, m), 6.90-6.68 (1H, m), 6.40-6.07 (1H, m), 5.42-5.09 (1H, m), 5.09-4.66 (1H, m), 4.26-3.67 (2H, m), 3.10-2.75 (1H, m), 2.71-2.04 (5H, m).
40	37	NMR1 (500MHz) : 9.56-9.33 (1H, m), 8.01-7.70 (2H, m), 7.40-6.79 (6H, m), 6.79-6.65 (1H, m), 6.35-6.15 (1H, m), 5.50-5.13 (1H, m), 5.11-4.66 (1H, m), 4.30-3.78 (2H, m), 3.66-3.46 (3H, m), 3.08-2.78 (1H, m), 2.66-2.04 (2H, m).
41	21	NMR1 (500MHz) : 10.56-10.30 (1H, m), 8.13-7.72 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=8.4Hz), 7.53-7.23 (6H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.75-6.60 (1H, m), 6.29-5.99 (1H, m), 5.45-5.09 (1H, m), 5.09-4.74 (1H, m), 4.31-3.70 (2H, m), 3.13-2.73 (1H, m), 2.63-2.43 (1H, m), 2.43-2.21 (4H, m).
42	21	NMR1 (500MHz) : 9.96-9.51 (1H, m), 8.19-7.70 (1H, m), 7.70-7.01 (8H, m), 6.91-6.47 (1H, m), 6.40-5.92 (1H, m), 5.40-5.11 (1H, m), 5.11-4.71 (1H, m), 4.37-3.66 (2H, m), 3.15-2.77 (1H, m), 2.67-2.47 (1H, m), 2.47-2.27 (4H, m), 2.24-2.09 (3H, m).
43	21	NMR1 (500MHz) : 10.36-9.98 (1H, m), 8.02-7.75 (1H, m), 7.75-7.56 (1H, m), 7.56-7.16 (7H, m), 6.96-6.64 (1H, m), 6.49-6.00 (1H, m), 5.42-5.14 (1H, m), 5.14-4.68 (1H, m), 4.27-3.68 (2H, m), 3.09-2.77 (1H, m), 2.68-2.41 (1H, m), 2.41-2.06 (4H, m).

44	21	NMR1 (500MHz) : 9.64-8.88 (1H, m), 8.16-7.73 (2H, m), 7.49-7.04 (6H, m), 6.91-6.81 (1H, m), 6.77-6.66 (1H, m), 6.31-6.15 (1H, m), 5.43-5.12 (1H, m), 5.12-4.49 (1H, m), 4.29-3.70 (2H, m), 3.70-3.45 (3H, m), 3.04-2.80 (1H, m), 2.53-2.44 (1H, m), 2.40-2.29 (4H, m).
45	37	NMR1 (500MHz) : 11.33-10.90 (1H, m), 8.63-7.60 (4H, m), 7.50-7.06 (4H, m), 6.90-6.75 (1H, m), 6.41-6.17 (1H, m), 5.55-5.11 (1H, m), 5.09-4.64 (1H, m), 4.27-3.66 (2H, m), 3.12-2.73 (1H, m), 2.67-2.01 (5H, m).
46	37	NMR1 (500MHz) : 11.16-10.81 (1H, m), 8.32-8.21 (1H, m), 8.10-7.96 (1H, m), 7.94-7.11 (2H, m), 7.50-7.06 (5H, m), 6.91-6.76 (1H, m), 6.40-6.16 (1H, m), 5.47-5.11 (1H, m), 5.09-4.67 (1H, m), 4.27-3.67 (2H, m), 3.11-2.01 (5H, m), 1.14 (3H, t, J=7.5Hz).
47	37	NMR1 (500MHz) : 10.60-10.31 (1H, m), 7.98-7.08 (10H, m), 6.75-6.61 (1H, m), 6.29-6.11 (1H, m), 5.41-5.08 (1H, m), 5.09-4.74 (1H, m), 4.29-3.74 (2H, m), 3.11-2.01 (5H, m), 1.22-1.08 (3H, m).
48	37	NMR1 (500MHz) : 9.98-9.70 (1H, m), 8.6-7.75 (1H, m), 7.66-6.60 (9H, m), 6.35-6.02 (1H, m), 5.38-5.11 (1H, m), 5.07-4.69 (1H, m), 4.29-3.74 (2H, m), 3.09-2.01 (8H, m), 1.23-1.13 (3H, m).
49	37	NMR1 (500MHz) : 10.38-10.02 (1H, m), 8.00-7.09 (9H, m), 6.90-6.71 (1H, m), 6.39-6.04 (1H, m), 5.51-5.17 (1H, m), 5.08-4.70 (1H, m), 4.26-3.74 (2H, m), 3.11-2.01 (5H, m), 1.21-1.12 (3H, m).
50	37	NMR1 (500MHz) : 9.34-9.18 (1H, m), 7.94-7.72 (2H, m), 7.56-6.62 (8H, m), 6.35-6.15 (1H, m), 5.46-5.15 (1H, m), 5.01-4.72 (1H, m), 4.30-3.49 (5H, m), 3.09-1.97 (5H, m), 1.21-1.07 (3H, m).
51		NMR2 (500MHz) : 8.79-8.56 (1H, m), 8.48-8.25 (1H, m), 8.24-8.11 (1H, m), 7.99 (0.8H, d, J=2.4Hz), 7.95-7.71 (1H, m), 7.71-7.62 (1H, m), 7.55-7.42 (1H, m), 7.42-7.33 (1H, m), 7.33-7.28 (0.2H, m), 7.19-7.06 (1H, m), 6.77-6.51 (1H, m), 5.33-4.82 (1H, m), 4.66-3.91 (2H, m), 3.48-2.93 (2H, m), 2.70-2.08 (3H, m).
52		NMR2 (500MHz) : 9.03-8.66 (1H, m), 8.60-8.23 (1H, m), 8.23-8.10 (1H, m), 8.08-7.95 (0.8H, m), 7.95-7.70 (1H, m), 7.67-7.55 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.37-7.29 (0.2H, m), 7.20-7.07 (1H, m), 6.83-6.51 (1H, m), 5.30-4.83 (1H, m), 4.66-3.90 (2H, m), 3.52-2.95 (2H, m), 2.68-2.07 (3H, m).

53	21, 52	NMR2 (500MHz): 9.32-9.12 (1H, m), 9.01-8.73 (1H, m), 8.41-8.22 (1H, m), 8.16-7.83 (1H, m), 7.83-7.75 (1H, m), 7.75-7.57 (3H, m), 7.19-7.04 (1H, m), 6.76-6.41 (1H, m), 5.23-4.82 (1H, m), 4.64-3.70 (2H, m), 3.49-2.96 (3H, m), 2.80-2.09 (2H, m).
54	21, 52	NMR2 (500MHz): 9.31-9.13 (1H, m), 8.99-8.77 (2H, m), 8.17-7.78 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J=8.3Hz, 3.1Hz), 7.50-7.41 (1H, m), 7.24-7.17 (1H, m), 7.17-6.99 (1H, m), 6.68-6.44 (1H, m), 5.21-4.88 (1H, m), 4.66-3.74 (2H, m), 3.55-2.99 (3H, m), 2.76-2.09 (2H, m).
55	21, 52	NMR2 (500MHz): 8.80-8.56 (1H, m), 8.47-8.25 (1H, m), 8.24-8.10 (1H, m), 8.04-7.83 (1H, m), 7.80-7.61 (1.8H, m), 7.46-7.28 (2.2H, m), 7.20-7.05 (1H, m), 6.77-6.51 (1H, m), 5.37-4.83 (1H, m), 4.73-3.89 (2H, m), 3.48-2.89 (2H, m), 2.70-2.07 (3H, m).
56	21, 52	NMR2 (500MHz): 8.63-8.38 (1H, m), 8.15-7.90 (2H, m), 7.84-7.72 (1H, m), 7.72-7.55 (3H, m), 7.55-7.39 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.68-6.58 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=1.7Hz), 5.33-5.10 (1H, m), 5.10-4.87 (1H, m), 4.87-4.64 (1H, m), 4.52-4.23 (1H, m), 4.02-3.83 (1H, m), 3.61 (1H, d, J=2.4Hz), 3.35-3.17 (3H, m), 3.15-2.89 (2H, m), 2.58-2.08 (2H, m).
57		NMR1 (500MHz): 8.85 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=2.5Hz), 7.83-7.71 (1H, m), 7.69-7.54 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.5Hz), 7.12-7.03 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=1.6Hz), 6.83 (1H, d, J=1.1Hz), 6.78-6.60 (1H, m), 6.43-6.16 (1H, m), 5.46-5.17 (1H, m), 5.12-4.72 (1H, m), 4.24-4.07 (1H, m), 4.07-3.74 (1H, m), 3.63-3.49 (3H, m), 3.10-2.75 (1H, m), 2.66-2.22 (5H, m).
58		NMR2 (500MHz): 8.78-8.53 (1H, m), 8.52-8.27 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=2.3Hz), 7.90-7.70 (1H, m), 7.23-7.15 (1H, m), 7.15-7.01 (3H, m), 6.78 (1H, s), 6.73-6.55 (1H, m), 5.40-4.79 (1H, m), 4.70-4.16 (1H, m), 4.08-3.85 (1H, m), 3.80-3.49 (3H, m), 3.38-3.15 (1H, m), 3.15-2.86 (1H, m), 2.67-2.07 (3H, m).
59	58	NMR2 (500MHz): 8.51-8.26 (1H, m), 8.23-8.03 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=2.4Hz), 7.48-7.31 (1H, m), 7.26-7.00 (4H, m), 6.86-6.71 (1H, m), 6.71-6.53 (1H, m), 5.32-4.80 (1H, m), 4.66-4.17 (1H, m), 4.08-3.94 (1H, m), 3.76-3.45 (3H, m), 3.43-3.21 (1H, m), 3.18-2.92 (1H, m), 2.66-2.07 (3H, m).

60	37	NMR1 (500MHz) : 9.81-9.67(1H, m), 7.98-6.64(10H, m), 6.33-6.05(1H, m), 5.42-4.66(4H, m), 4.22-3.76(2H, m), 3.30-2.26(3H, m), 3.08-3.76(1H, m), 2.68-2.04(2H, m).
61	37	NMR1 (500MHz) : 9.80-9.53(1H, m), 7.94-7.73(1H, m), 7.68-7.11(5H, m), 7.03-6.93(1H, m), 6.83-6.70(1H, m), 6.46-6.11(1H, m), 5.48-5.17(1H, m), 5.05-4.65(1H, m), 4.25-3.73(2H, m), 3.11-2.75(1H, m), 2.67-2.02(5H, m).
62	37	NMR1 (500MHz) : 8.86-8.74(1H, m), 8.00-7.66(3H, m), 7.24-6.64(5H, m), 6.44-6.13(1H, m), 5.44-5.19(1H, m), 5.07-4.70(1H, m), 4.24-3.70(2H, m), 3.68-3.55(3H, m), 3.08-2.74(1H, m), 2.66-2.02(5H, m).
63		NMR1 (400MHz) : 10.91-10.69(1H, m), 8.22-8.13(1H, m), 7.92-7.65(3H, m), 7.63-7.13(10H, m), 6.85-6.71(1H, m), 6.38-6.16(1H, m), 5.46-5.13(1H, m), 5.07-4.64(1H, m), 4.24-3.65(2H, m), 3.10-2.01(3H, m).
64	37, 63	NMR1 (500MHz) : 10.23-9.93(1H, m), 7.93-6.61(9H, m), 6.36-6.05(1H, m), 5.42-5.15(1H, m), 5.07-4.71(1H, m), 4.30-3.78(2H, m), 3.10-2.08(6H, m).
65		NMR1 (500MHz) : 10.01-9.69(1H, m), 8.47-6.04(10H, m), 5.10-3.47(4H, m), 3.29-2.03(5H, m), 1.90-1.32(2H, m).
66		NMR1 (500MHz) : 11.61-11.20(1H, m), 8.91-8.73(1H, m), 8.43-7.63(6H, m), 7.30-7.13(1H, m), 6.95-6.70(1H, m), 6.43-6.04(1H, m), 5.50-5.12(1H, m), 5.08-4.68(1H, m), 4.27-3.70(2H, m), 3.11-2.00(3H, m).
67	37, 63	NMR1 (500MHz) : 8.46-8.30(1H, m), 8.07-7.72(4H, m), 7.62-7.50(1H, m), 7.47-7.32(2H, m), 7.29-7.15(1H, m), 6.95-6.78(1H, m), 6.43-6.18(1H, m), 5.45-5.16(1H, m), 5.08-4.71(1H, m), 4.40-3.74(4H, m), 3.18-2.02(5H, m).
68	37, 63	NMR1 (500MHz) : 11.08-10.69(1H, m), 7.92-6.07(9H, m), 6.37-6.04(1H, m), 5.49-3.51(4H, m), 3.27-2.02(3H, m).
69	37, 63	NMR1 (500MHz) : 10.80-10.51(1H, m), 7.96-6.58(10H, m), 6.32-6.02(1H, m), 5.45-5.12(1H, m), 5.09-4.73(1H, m), 4.29-3.75(2H, m), 3.18-2.02(3H, m).
70	37, 63	NMR1 (500MHz) : 10.64-10.24(1H, m), 8.15-7.02(8H, m), 6.87-6.62(1H, m), 6.42-6.04(1H, m), 5.44-5.18(1H, m), 5.10-4.68(1H, m), 4.32-3.49(2H, m), 3.22-2.02(3H, m).
71		NMR1 (500MHz) : 10.16-9.86(1H, m), 7.95-7.07(8H, m), 6.80-6.60(1H, m), 6.37-6.08(1H, m), 5.45-5.11(1H, m), 5.10-4.65(1H, m), 4.31-3.72(2H, m), 3.09-2.01(6H, m).
72	71	NMR1 (500MHz) : 11.04-10.65(1H, m), 8.00-6.68(9H, m), 6.34-5.99(1H, m), 5.50-3.93(4H, m), 3.12-2.00(3H, m).

73	71	NMR1 (500MHz): 10.60-10.27 (1H, m), 8.04-7.03 (9H, m), 6.77-6.55 (1H, m), 6.31-6.14 (1H, m), 5.44-5.09 (1H, m), 5.09-4.72 (1H, m), 4.29-3.67 (2H, m), 3.10-2.71 (1H, m), 2.68-2.02 (5H, m).
74	71	NMR1 (500MHz): 10.81-10.43 (1H, m), 7.96-6.67 (9H, m), 6.37-6.05 (1H, m), 5.47-3.54 (4H, m), 3.27-2.02 (6H, m).
75	71	NMR1 (500MHz): 10.37-10.03 (1H, m), 8.08-7.03 (8H, m), 6.88-6.68 (1H, m), 6.40-6.17 (1H, m), 5.43-5.15 (1H, m), 5.10-4.66 (1H, m), 4.25-3.70 (2H, m), 3.10-2.76 (1H, m), 2.69-2.03 (5H, m).
76	71	NMR1 (500MHz): 10.00-9.63 (1H, m), 8.01-6.94 (8H, m), 6.82-6.57 (1H, m), 6.37-6.02 (1H, m), 5.41-5.14 (1H, m), 5.11-4.70 (1H, m), 4.28-3.70 (2H, m), 3.09-2.72 (1H, m), 2.68-2.22 (5H, m), 2.22-2.03 (3H, m).
77	71	NMR1 (500MHz): 11.47-11.19 (1H, m), 8.85-8.69 (1H, m), 8.42-8.23 (1H, m), 8.23-8.07 (1H, m), 8.07-7.95 (1H, m), 7.93-7.74 (2H, m), 7.74-7.60 (1H, m), 7.33-6.94 (2H, m), 6.90-6.76 (1H, m), 6.37-6.20 (1H, m), 5.48-5.10 (1H, m), 5.10-4.63 (1H, m), 4.26-3.64 (2H, m), 3.10-1.99 (3H, m).
78	71	NMR1 (500MHz): 10.72-10.58 (1H, m), 8.10-7.07 (8H, m), 6.75-6.56 (1H, m), 6.32-6.02 (1H, m), 5.43-5.09 (1H, m), 5.07-4.68 (1H, m), 4.33-3.71 (2H, m), 3.01-2.75 (1H, m), 2.67-2.04 (2H, m).
79	71	NMR1 (500MHz): 11.10-10.73 (1H, m), 8.04-6.71 (8H, m), 6.31-6.01 (1H, m), 5.42-3.53 (4H, m), 3.27-2.00 (3H, m).
80	71	NMR1 (500MHz): 10.63-10.36 (1H, m), 8.24-7.00 (7H, m), 6.86-6.66 (1H, m), 6.39-6.12 (1H, m), 5.47-5.14 (1H, m), 5.14-4.66 (1H, m), 4.33-3.62 (2H, m), 3.12-2.02 (3H, m).
81	71	NMR1 (500MHz): 10.25-9.90 (1H, m), 8.02-7.04 (7H, m), 6.79-6.61 (1H, m), 6.27-6.05 (1H, m), 5.42-5.11 (1H, m), 5.09-4.68 (1H, m), 4.32-3.54 (2H, m), 3.20-2.74 (1H, m), 2.67-2.00 (5H, m).
82	71	NMR1 (500MHz): 9.87-9.75 (1H, m), 8.01-7.69 (4H, m), 7.22-6.62 (4H, m), 6.35-6.18 (1H, m), 5.45-5.16 (1H, m), 5.08-4.71 (1H, m), 4.22-3.45 (5H, m), 3.07-2.81 (1H, m), 2.67-2.03 (2H, m).
83	71	NMR1 (500MHz): 10.56-10.33 (1H, m), 7.96-7.72 (1H, m), 7.72-7.28 (6H, m), 7.22-7.08 (1H, m), 6.74-6.60 (1H, m), 6.28-6.05 (1H, m), 5.39-5.10 (1H, m), 5.08-4.70 (1H, m), 4.28-3.73 (2H, m), 3.09-2.73 (1H, m), 2.68-2.00 (5H, m).

84	71	NMR1 (500MHz): 10.88-10.44 (1H, m), 7.93-6.68 (8H, m), 6.30-6.02 (1H, m), 5.44-3.49 (4H, m), 3.27-2.01 (6H, m).
85	71	NMR1 (500MHz): 10.76-10.60 (1H, m), 8.04-7.74 (3H, m), 7.55-7.29 (4H, m), 7.19-7.10 (1H, m), 6.74-6.61 (1H, m), 6.27-6.14 (1H, m), 5.46-5.10 (1H, m), 5.08-4.69 (1H, m), 4.30-3.72 (2H, m), 3.10-2.75 (1H, m), 2.66-2.01 (2H, m).
86	71	NMR1 (500MHz): 11.12-10.74 (1H, m), 8.10-6.70 (8H, m), 6.30-6.05 (1H, m), 5.44-3.52 (4H, m), 3.27-2.01 (3H, m).
87	71	NMR1 (500MHz): 10.62-10.40 (1H, m), 8.18-7.09 (7H, m), 6.85-6.67 (1H, m), 6.38-6.18 (1H, m), 5.42-5.17 (1H, m), 5.08-4.67 (1H, m), 4.25-3.69 (2H, m), 3.10-2.03 (3H, m).
88	71	NMR1 (500MHz): 10.24-9.95 (1H, m), 8.06-7.08 (7H, m), 6.77-6.61 (1H, m), 6.30-6.02 (1H, m), 5.41-5.13 (1H, m), 5.09-4.69 (1H, m), 4.27-3.70 (1H, m), 3.12-2.74 (1H, m), 2.66-2.02 (6H, m).
89	71	NMR1 (500MHz): 7.97-6.72 (10H, m), 6.34-6.05 (1H, m), 5.39-5.16 (1H, m), 5.11-4.69 (1H, m), 4.22-3.44 (7H, m), 3.20-2.00 (5H, m).
90	21, 52	NMR1 (500MHz): 11.52-11.07 (1H, m), 9.48-8.24 (2H, m), 7.92-7.70 (1H, m), 7.70-7.55 (2H, m), 7.55-7.07 (8H, m), 7.04-6.66 (1H, m), 6.50-5.99 (1H, m), 5.50-4.63 (2H, m), 4.30-3.54 (2H, m), 3.17-2.87 (1H, m), 2.70-2.02 (2H, m).
91		NMR1 (500MHz): 10.93-10.71 (1H, m), 8.24-8.11 (1H, m), 7.94-7.30 (9H, m), 7.29-7.11 (3H, m), 6.87-6.70 (1H, m), 6.38-6.16 (1H, m), 5.41-5.11 (1H, m), 5.04-4.65 (1H, m), 4.19-3.44 (2H, m), 3.09-2.01 (3H, m).
92	71	NMR1 (500MHz): 10.29-10.15 (1H, m), 7.92-7.13 (7H, m), 6.85-6.71 (1H, m), 6.35-6.20 (1H, m), 5.42-5.17 (1H, m), 5.05-4.68 (1H, m), 4.29-3.68 (2H, m), 3.09-2.78 (1H, m), 2.66-2.01 (5H, m).
93	71	NMR1 (500MHz): 9.83-9.75 (1H, m), 7.93-7.08 (7H, m), 6.76-6.63 (1H, m), 6.31-6.16 (1H, m), 5.39-5.15 (1H, m), 5.07-4.70 (1H, m), 4.25-3.74 (2H, m), 3.08-2.77 (1H, m), 2.65-2.05 (8H, m).
94	71	NMR1 (500MHz): 9.56-9.42 (1H, m), 7.95-7.31 (4H, m), 7.23-6.79 (3H, m), 6.77-6.62 (1H, m), 6.32-6.20 (1H, m), 5.37-5.14 (1H, m), 5.07-4.72 (1H, m), 4.27-3.74 (2H, m), 3.65-3.44 (3H, m), 3.10-2.79 (1H, m), 2.66-2.01 (5H, m).

95	96	NMR1 (500MHz): 11.72-11.11 (1H, m), 9.37-8.24 (2H, m), 7.97-7.66 (1H, m), 7.67-7.06 (9H, m), 7.00-6.68 (1H, m), 6.44-5.81 (1H, m), 5.53-4.41 (2H, m), 4.41-3.54 (2H, m), 3.09-2.90 (1H, m), 2.68-2.14 (2H, m).
96		NMR1 (500MHz): 11.20-10.76 (1H, m), 8.30-8.12 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=2.5Hz), 7.85-7.63 (2H, m), 7.59-7.04 (9H, m), 6.90-6.72 (1H, m), 6.37-6.00 (1H, m), 5.44-5.11 (1H, m), 5.08-4.63 (1H, m), 4.21-3.68 (2H, m), 3.11-2.76 (1H, m), 2.71-2.03 (2H, m).
97		NMR1 (500MHz): 11.36-10.85 (1H, m), 8.74 (1H, dd, J=4.8Hz, 1.5Hz), 8.31-8.14 (1H, m), 8.10-7.02 (10H, m), 7.25-7.14 (1H, m), 6.88-6.69 (1H, m), 6.35-6.13 (1H, m), 5.41-5.09 (1H, m), 5.08-4.67 (1H, m), 4.23-3.60 (2H, m), 3.11-2.75 (1H, m), 2.68-2.07 (2H, m).
98	58	NMR1 (500MHz): 11.80-11.14 (1H, m), 9.64-8.28 (3H, m), 8.23-7.97 (1H, m), 7.95-7.73 (1H, m), 7.73-7.31 (6H, m), 7.31-7.03 (1H, m), 7.03-6.61 (1H, m), 6.43-5.92 (1H, m), 5.37-4.58 (2H, m), 4.29-3.57 (2H, m), 3.25-2.83 (1H, m), 2.78-2.08 (2H, m).
99		NMR1 (500MHz): 9.72-9.54 (1H, m), 8.07-6.61 (10H, m), 6.30-6.16 (1H, m), 5.41-5.13 (1H, m), 5.07-4.69 (1H, m), 4.25-4.10 (1H, m), 3.93-3.73 (1H, m), 3.66-3.44 (3H, m), 3.10-2.73 (1H, m), 2.67-2.02 (2H, m).
100		NMR1 (500MHz): 9.85-9.75 (1H, m), 7.92-7.86 (1H, m), 7.69-7.66 (1H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.48-7.44 (1H, m), 7.39-7.32 (1H, m), 7.25-6.97 (1H, m), 6.91-6.75 (1H, m), 4.91-4.60 (1H, m), 3.65-3.54 (3H, m), 2.98-2.90 (1H, m), 2.86-2.70 (1H, m), 2.21-2.12 (1H, m).
101		NMR1 (500MHz): 9.81-9.71 (1H, m), 7.84-7.78 (2H, m), 7.76-7.71 (1H, m), 7.70-7.65 (2H, m), 7.24-6.82 (4H, m), 6.81-6.56 (1H, m), 4.91-4.60 (1H, m), 3.65-3.50 (3H, m), 3.02-2.90 (1H, m), 2.86-2.70 (1H, m), 2.22-2.10 (1H, m).
102		NMR1 (500MHz): 10.45-10.11 (1H, m), 8.05-7.53 (2H, m), 7.53-6.78 (7H, m), 6.58-6.24 (1H, m), 5.07-4.68 (1H, m), 3.03-2.05 (6H, m), 1.90-1.43 (3H, m).
103	102	NMR1 (500MHz): 10.39-10.06 (1H, m), 8.05-6.78 (9H, m), 6.56-6.24 (1H, m), 5.17-4.65 (1H, m), 3.04-2.03 (6H, m), 1.86-1.41 (3H, m).

104	91	NMR1 (500MHz) : 10.37-10.25 (1H, m), 7.87-7.75 (1H, m), 7.60-7.22 (13H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 6.67-6.60 (1H, m), 6.19 (1H, s), 5.35-4.75 (2H, m), 4.16-3.76 (2H, m), 3.03-2.76 (1H, m), 2.57-2.07 (2H, m).
105	91	NMR1 (500MHz) : 10.23-9.99 (1H, m), 7.90-7.76 (1H, m), 7.64-7.28 (10H, m), 7.23-7.10 (3H, m), 6.79-6.68 (1H, m), 6.31-6.19 (1H, m), 5.36-4.71 (2H, m), 4.17-3.75 (2H, m), 3.05-2.80 (1H, m), 2.61-2.08 (2H, m).
106	91	NMR1 (500MHz) : 10.60-10.34 (1H, m), 7.97-7.71 (2H, m), 7.61-7.37 (4H, m), 7.33-7.13 (3H, m), 6.84-6.69 (1H, m), 6.35-6.07 (1H, m), 5.39-4.72 (2H, m), 4.22-3.73 (2H, m), 3.07-2.81 (1H, m), 2.65-2.07 (2H, m).
107	91	NMR1 (500MHz) : 10.85-10.72 (1H, m), 7.91-7.72 (2H, m), 7.57-7.51 (1H, m), 7.48-7.17 (5H, m), 6.84-6.74 (1H, m), 6.33-6.07 (1H, m), 5.38-4.73 (2H, m), 4.19-3.77 (2H, m), 3.07-2.82 (1H, m), 2.65-2.08 (2H, m).
108	91	NMR1 (500MHz) : 10.65-10.55 (1H, m), 7.90-7.76 (1H, m), 7.63-7.31 (8H, m), 7.19-7.13 (1H, m), 6.72-6.63 (1H, m), 6.24-6.18 (1H, m), 5.36-4.77 (2H, m), 4.20-3.79 (2H, m), 3.05-2.78 (1H, m), 2.59-2.08 (2H, m).
109	91	NMR1 (500MHz) : 10.93-10.84 (1H, m), 7.89-7.77 (1H, m), 7.59-7.33 (7H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 6.73-6.65 (1H, m), 6.23-6.19 (1H, m), 5.36-4.76 (2H, m), 4.19-3.78 (2H, m), 3.05-2.80 (1H, m), 2.59-2.08 (2H, m).
110	91	NMR1 (500MHz) : 8.42-8.36 (1H, m), 7.99-7.76 (4H, m), 7.53-7.44 (2H, m), 7.25-7.17 (1H, m), 6.90-6.81 (1H, m), 6.35-6.25 (1H, m), 5.46-4.76 (2H, m), 4.19-3.77 (4H, m), 3.10-3.05 (2H, m), 2.94-2.85 (1H, m), 2.64-2.09 (2H, m).
111	91	NMR1 (500MHz) : 10.97-10.71 (1H, m), 7.88-7.80 (1H, m), 7.75-7.67 (1H, m), 7.65-6.76 (8H, m), 6.26-6.07 (1H, m), 5.37-3.58 (4H, m), 3.24-2.07 (3H, m).
112	91	NMR1 (500MHz) : 10.71-10.41 (1H, m), 7.86-7.14 (13H, m), 7.01-6.70 (2H, m), 6.22-6.05 (1H, m), 5.36-3.58 (4H, m), 3.24-2.07 (3H, m).
113	91	NMR1 (500MHz) : 7.90-7.78 (1H, m), 7.65-7.16 (8H, m), 6.78-6.71 (1H, m), 6.27-6.20 (1H, m), 5.36-4.76 (2H, m), 4.18-3.80 (4H, m), 3.18-2.99 (2H, m), 2.91-2.82 (1H, m), 2.64-2.10 (2H, m).
114	102	NMR2 (400MHz) : 8.40-8.25 (1H, m), 8.10-7.30 (7H, m), 7.25-6.90 (2H, m), 6.68-6.58 (1H, m), 5.23-4.35 (1H, m), 3.20-2.48 (3H, m), 2.45-2.08 (1H, m), 2.00-1.70 (3H, m).

115	91	NMR1 (500MHz): 11.05-10.79 (1H, m), 7.90-7.81 (1H, m), 7.75-7.69 (1H, m), 7.62-6.76 (7H, m), 6.25-6.06 (1H, m), 5.36-3.58 (4H, m), 3.24-2.06 (6H, m).
116	91	NMR1 (500MHz): 10.73-10.63 (1H, m), 7.90-7.77 (1H, m), 7.58-7.51 (2H, m), 7.43-7.31 (3H, m), 7.19-7.11 (3H, m), 6.72-6.65 (1H, m), 6.21 (1H, s), 5.36-4.77 (2H, m), 4.20-3.79 (2H, m), 3.05-2.77 (1H, m), 2.64-2.08 (5H, m).
117	91	NMR1 (500MHz): 7.93-7.78 (2H, m), 7.52-7.36 (4H, m), 7.31-7.09 (3H, m), 6.86-6.69 (1H, m), 6.27-6.19 (1H, m), 5.46-4.75 (2H, m), 4.18-3.80 (4H, m), 3.13-2.82 (3H, m), 2.64-2.08 (2H, m).
118	102	NMR2 (400MHz): 8.04-7.29 (6H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 7.00-6.93 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=8.4Hz), 5.22-4.93 (1H, m), 3.14-2.79 (2H, m), 2.78-2.51 (1H, m), 2.47, 2.49 (total 3H, each s), 2.42-2.06 (1H, m), 1.90, 1.80 (total 3H, each s).
119	102	NMR2 (400MHz): 8.38-8.18 (1H, m), 8.17-7.30 (6H, m), 7.26-7.01 (3H, m), 6.59 (1H, d, J=8.4Hz), 5.25-4.70 (1H, m), 3.40-2.50 (3H, m), 2.45-2.05 (1H, m), 1.95-1.70 (3H, m).
120	102	NMR2 (400MHz): 8.10-7.65 (2H, m), 7.58-6.95 (8H, m), 6.60 (1H, d, J=8.4Hz), 5.25-4.80 (1H, m), 3.30-2.50 (3H, m), 2.48-2.08 (4H, m), 1.92-1.70 (3H, m).
121	102	NMR2 (400MHz): 8.44-8.30 (2H, m), 8.09-6.92 (7H, m), 6.67-6.59 (1H, m), 5.20-4.88 (1H, m), 3.14-2.81 (2H, m), 2.74-2.57 (1H, m), 2.45-2.07 (1H, m), 1.91, 1.80 (total 3H, each s).
122	102	NMR2 (400MHz): 8.75-7.26 (7H, m), 7.26-6.65 (5H, m), 5.10-4.65 (1H, m), 4.00-2.05 (5H, m), 1.90-1.60 (5H, m).
123	102	NMR2 (400MHz): 8.09-7.76 (3H, m), 7.52-7.44 (3H, m), 7.36-7.00 (4H, m), 6.60 (1H, d, J=8.4Hz), 5.20-4.94 (1H, m), 3.07-2.82 (2H, m), 2.76-2.59 (1H, m), 2.41-2.15 (1H, m), 1.90, 1.80 (total 3H, each s).
124	102	NMR2 (400MHz): 8.37-8.31 (2H, m), 8.06-7.52 (2H, m), 7.38-6.94 (5H, m), 6.64-6.60 (1H, m), 5.18-4.92 (1H, m), 3.08-2.81 (2H, m), 2.74-2.55 (1H, m), 2.42-2.16 (1H, m), 1.91, 1.80 (total 3H, each s).
125		NMR2 (500MHz): 8.51-8.20 (2H, m), 8.20-7.75 (3H, m), 7.70-7.58 (4H, m), 7.31-7.22 (1H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 6.70-6.62 (1H, m), 5.20-4.90 (1H, m), 3.90-3.61 (2H, m), 3.32-2.80 (5H, m), 2.65-2.30 (2H, m), 2.10-2.00 (1H, m).

126	102	NMR2 (400MHz) : 8.04-7.25 (10H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 6.61 (1H, d, J=8.3Hz), 5.18-4.92 (1H, m), 3.13-2.57 (3H, m), 2.40-2.13 (1H, m), 1.89, 1.79 (total 3H, each s).
127		NMR1 (500MHz) : 10.76-10.66 (1H, m), 7.97-7.85 (2H, m), 7.79-7.69 (1H, m), 7.60-7.46 (3H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 6.72-6.65 (1H, m), 6.21 (1H, s), 5.36-4.76 (2H, m), 4.20-3.79 (2H, m), 3.05-2.79 (1H, m), 2.64-2.06 (2H, m).
128	91	NMR1 (500MHz) : 10.58-10.47 (1H, m), 7.92-7.71 (2H, m), 7.44-7.09 (6H, m), 6.84-6.74 (1H, m), 6.32-6.21 (1H, m), 5.38-4.72 (2H, m), 4.19-3.75 (2H, m), 3.06-2.82 (1H, m), 2.64-2.07 (5H, m).
129	91	NMR1 (500MHz) : 11.10-10.81 (1H, m), 8.00-6.76 (9H, m), 6.26-6.07 (1H, m), 5.36-3.57 (4H, m), 3.25-2.06 (3H, m).
130	102	NMR2 (400MHz) : 8.70-8.55 (1H, m), 8.35-7.90 (3H, m), 7.85-7.75 (1H, m), 7.70-7.40 (4H, m), 7.18-7.08 (1H, m), 6.70-6.60 (1H, m), 5.22-2.00 (5H, m), 1.80-1.75 (3H, m).
131	91	NMR1 (500MHz) : 10.83 (1H, brs), 8.24-8.20 (1H, m), 7.91-7.70 (2H, m), 7.36-7.21 (4H, m), 7.00-6.88 (1H, m), 6.44-6.28 (1H, m), 5.39-4.70 (2H, m), 4.18-3.74 (2H, m), 3.09-2.89 (1H, m), 2.67-2.09 (5H, m).
132		NMR1 (500MHz) : 10.62-10.48 (1H, m), 8.16-7.44 (5H, m), 7.33-7.17 (3H, m), 6.84-6.73 (1H, m), 6.33-6.23 (1H, m), 5.47-4.68 (2H, m), 4.20-3.74 (2H, m), 3.12-2.75 (1H, m), 2.68-2.09 (2H, m).
133	91	NMR1 (500MHz) : 11.06 (1H, brs), 8.23-8.18 (1H, m), 7.91-7.69 (2H, m), 7.61-7.57 (1H, m), 7.50-7.47 (1H, m), 7.42-7.37 (1H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 6.98-6.88 (1H, m), 6.44-6.28 (1H, m), 5.39-4.70 (2H, m), 4.17-3.74 (2H, m), 3.09-2.88 (1H, m), 2.66-2.11 (2H, m).
134	91	NMR1 (500MHz) : 10.83 (1H, brs), 8.10 (1H, brs), 7.90-7.79 (1H, m), 7.64-7.57 (1H, m), 7.50-7.19 (9H, m), 6.95-6.83 (1H, m), 6.42-6.26 (1H, m), 5.39-4.68 (2H, m), 4.15-3.72 (2H, m), 3.08-2.86 (1H, m), 2.64-2.07 (2H, m).
135	91	NMR1 (500MHz) : 10.73-10.63 (1H, m), 7.90-7.77 (3H, m), 7.71-7.64 (1H, m), 7.53-7.31 (4H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 6.72-6.64 (1H, m), 6.23-6.18 (1H, m), 5.36-4.77 (2H, m), 4.20-3.78 (2H, m), 3.06-2.79 (1H, m), 2.64-2.08 (2H, m).

136	91	NMR1 (500MHz) : 10.56-10.46 (1H, m), 7.90-7.62 (5H, m), 7.32-7.14 (3H, m), 6.86-6.73 (1H, m), 6.34-6.23 (1H, m), 5.45-4.58 (2H, m), 4.18-3.77 (2H, m), 3.06-2.82 (1H, m), 2.64-2.07 (2H, m).
137	102	NMR2 (400MHz) : 9.12-9.04 (1H, m), 8.62-8.57 (1H, m), 8.04-7.30 (11H, m), 7.09-6.95 (1H, m), 6.60-6.43 (1H, m), 6.33 (1H, s), 5.15-4.86 (1H, m), 3.26-2.96 (2H, m), 2.73-2.07 (1H, m), 1.84-1.73 (3H, m).
138	102	NMR2 (400MHz) : 8.01-7.79 (2H, m), 7.63-7.35 (8H, m), 7.25-6.89 (4H, m), 6.79-6.42 (2H, m), 5.06-4.77 (1H, m), 3.15-2.58 (3H, m), 2.40-2.05 (1H, m), 1.88, 1.70 (total 3H, etach s).
139	102	NMR2 (400MHz) : 9.10-7.25 (13H, m), 7.12-7.00 (1H, m), 6.68-6.50 (1H, m), 5.20-4.75 (1H, m), 4.10-2.00 (4H, m), 1.73-1.50 (3H, m).
140	102	NMR2 (400MHz) : 8.05-7.99 (14H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 6.56-6.59 (1H, m), 5.14-4.89 (1H, m), 3.14-2.55 (3H, m), 2.40-2.08 (1H, m), 1.88, 1.73 (total 3H, etach s).
141	1	NMR2 (500MHz) : 8.30-7.02 (14H, m), 6.65-6.51 (1H, m), 5.28-3.90 (3H, m), 3.29-2.90 (2H, m), 2.61-2.02 (3H, m).
142	102	NMR2 (400MHz) : 8.80-8.60 (1H, m), 8.35-8.25 (1H, m), 8.07-7.46 (2H, m), 7.45-7.35 (1H, m), 7.20-6.73 (4H, m), 6.70-6.55 (1H, m), 5.25-4.90 (1H, m), 3.76-3.62 (3H, m), 3.15-2.10 (4H, m), 1.92-1.77 (3H, m).
143	102	NMR2 (400MHz) : 8.82 (1H, dd, J=9.6Hz, 3.8Hz), 8.73, 8.60 (total 1H, each s), 8.19-7.86 (4H, m), 7.63-7.53 (2H, m), 7.25-7.00 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 5.17-4.87 (1H, m), 3.51-2.58 (3H, m), 2.42-2.08 (1H, m), 1.82, 1.77 (total 3H, etach s).
144	91	NMR1 (500MHz) : 10.80-10.50 (1H, m), 7.87-7.71 (1H, m), 7.68-7.15 (11H, m), 7.03-6.69 (2H, m), 6.22-6.06 (1H, m), 5.35-3.55 (4H, m), 3.22-2.05 (3H, m).
145	102	NMR1 (400MHz) : 10.25-9.95 (1H, m), 8.00-6.25 (11H, m), 5.10-4.70 (1H, m), 3.00-1.40 (10H, m).
146	91	NMR1 (400MHz) : 10.77-10.66 (1H, m), 8.15-8.10 (1H, brs), 7.90-7.79 (1H, m), 7.66-7.19 (11H, m), 6.95-6.84 (1H, m), 6.42-6.27 (1H, m), 5.38-4.69 (2H, m), 4.15-3.73 (2H, m), 3.07-2.86 (1H, m), 2.64-2.08 (2H, m).
147	102	NMR2 (400MHz) : 8.04-7.44 (5H, m), 7.35-7.20 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.60 (1H, d, J=8.4Hz), 5.18-4.89 (1H, m), 3.27-2.57 (3H, m), 2.40-2.12 (1H, m), 1.89, 1.79 (total 3H, etach s).

148	102	NMR2(400MHz): 8.30-7.52(4H, m), 7.36-6.94(5H, m), 6.64-6.61(1H, m), 5.17-4.90(1H, m), 3.08-2.58(3H, m), 2.41-2.12(1H, m), 1.90, 1.79(total 3H, etach s).
149	102	NMR2(400MHz): 7.34-7.17(7H, m), 7.28-7.21(3H, m), 7.07-7.04(1H, m), 6.61(1H, d, J=8.4Hz), 5.20-4.95(1H, m), 3.06-2.58(3H, m), 2.48, 2.46(total 3H, each s), 2.40-2.15(1H, m), 1.89, 1.80(total 3H, etach s).
150	102	NMR2(400MHz): 8.37(1H, t, J=8.1Hz), 8.06-6.96(9H, m), 6.64-6.61(1H, m), 5.19-4.91(1H, m), 3.09-2.51(3H, m), 2.50, 2.49(total 3H, each s), 2.43-2.13(1H, m), 1.91, 1.79(total 3H, etach s).
151	102	NMR2(400MHz): 8.04-7.70(3H, m), 7.55-7.29(7H, m), 7.09-7.02(1H, m), 6.60(1H, d, J=8.3Hz), 5.22-4.93(1H, m), 3.09-2.77(2H, m), 2.74-2.56(1H, m), 2.43-2.12(1H, m), 1.88, 1.80(total 3H, etach s).
152	102	NMR2(400MHz): 8.42-8.26(2H, m), 8.08-7.27(6H, m), 7.32-6.92(2H, m), 6.66-6.59(1H, m), 5.20-4.90(1H, m), 3.09-2.75(2H, m), 2.75-2.53(1H, m), 2.45-2.10(1H, m), 1.91, 1.80(total 3H, etach s).
153		NMR1(500MHz): 10.64-10.33(1H, m), 7.95-7.75(1H, m), 7.74-7.22(12H, m), 7.21-7.07(1H, m), 6.69-6.56(1H, m), 6.20(1H, s), 5.47-4.69(2H, m), 4.22-3.73(2H, m), 3.08-2.72(1H, m), 2.59-2.04(2H, m).
154	91	NMR1(500MHz): 10.21-10.12(1H, m), 7.89-7.77(1H, m), 7.59-7.29(9H, m), 7.24-7.12(3H, m), 6.78-6.68(1H, m), 6.31-6.22(1H, m), 5.37-4.70(2H, m), 4.16-3.75(2H, m), 3.04-2.82(1H, m), 2.60-2.05(2H, m).
155	102	NMR1(400MHz): 10.95-10.60(1H, m), 8.26-7.20(13H, m), 7.05-6.93(1H, m), 6.61-6.40(1H, m), 5.00-4.64(1H, m), 3.04-2.06(3H, m), 1.93-1.60(3H, m).
156	91	NMR1(500MHz): 10.72-10.64(1H, m), 7.90-7.08(10H, m), 6.86-6.68(1H, m), 6.25-6.18(1H, m), 5.47-4.58(2H, m), 4.21-3.74(2H, m), 3.06-2.70(1H, m), 2.60-2.06(2H, m).
157		NMR1(500MHz): 10.52(1H, s), 8.03-7.39(5H, m), 7.39-7.08(4H, m), 6.86-6.70(1H, m), 6.37-6.20(1H, m), 5.44-4.70(2H, m), 4.22-3.74(2H, m), 3.10-2.77(1H, m), 2.67-2.05(2H, m).
158	91	NMR1(500MHz): 10.46-10.38(1H, m), 7.88-7.76(1H, m), 7.52-7.16(12H, m), 6.67-6.60(1H, m), 6.19(1H, s), 5.35-4.75(2H, m), 4.16-3.77(2H, m), 3.04-2.78(1H, m), 2.56-2.10(2H, m).

159	102	NMR2 (400MHz) : 8.42-8.25 (1H, m), 8.10-6.90 (8H, m), 6.69-6.58 (1H, m), 5.22-4.85 (1H, m), 3.15-2.06 (4H, m), 1.95-1.70 (3H, m).
160		NMR2 (400MHz) ; 8.06-7.78 (2H, m), 7.62-7.30 (9H, m), 7.16-6.81 (5H, m), 6.60-6.44 (1H, m), 5.21-4.85 (1H, m), 3.12-2.45 (3H, m), 2.43-2.01 (1H, m), 1.92- 1.72 (3H, m).
161	102	NMR2 (400MHz) : 8.20-6.98 (10H, m), 6.65-6.54 (1H, m), 5.20-4.78 (1H, m), 3.85-2.03 (4H, m), 1.95-1.74 (3H, m).
162	102	NMR2 (400MHz) : 8.35-6.90 (10H, m), 6.67-6.55 (1H, m), 5.23-4.85 (1H, m), 3.15-2.07 (4H, m), 1.95-1.73 (3H, m).
163	102	NMR2 (400MHz) : 8.40-8.20 (1H, m), 8.11-6.90 (10H, m), 6.70-6.55 (1H, m), 5.23-4.85 (1H, m), 3.15-2.08 (4H, m), 1.95-1.73 (3H, m).
164	91	NMR1 (500MHz) : 10.82-10.53 (1H, m), 7.87-7.15 (11H, m), 7.05-6.72 (2H, m), 6.23-6.07 (1H, m), 5.35-3.55 (4H, m), 3.23-2.04 (3H, m).
165		NMR1 (500MHz) ; 11.25-10.84 (1H, m), 8.27-8.16 (1H, m), 7.92-7.65 (3H, m), 7.63-7.29 (5H, m), 7.27-7.11 (3H, m), 6.87-6.73 (1H, m), 6.33-6.19 (1H, m), 5.39-4.70 (2H, m), 4.19-3.70 (2H, m), 3.10-2.77 (1H, m), 2.66-2.06 (2H, m).
166	91	NMR1 (500MHz) : 10.84-10.67 (1H, m), 8.21-8.15 (1H, m), 7.89-7.79 (1H, m), 7.72-7.62 (2H, m), 7.50-7.45 (1H, m), 7.39-7.25 (2H, m), 7.21-7.08 (5H, m), 6.82-6.73 (1H, m), 6.29-6.22 (1H, m), 5.35-4.71 (2H, m), 4.13-3.73 (2H, m), 3.05-2.81 (1H, m), 2.59-2.04 (5H, m).
167	160	NMR2 (400MHz) : 8.24-7.95, 7.85-7.22 (total 14H, each m), 7.15-7.02 (1H, m), 6.63-6.51 (1H, m), 5.22-4.81 (1H, m), 3.14-2.50 (3H, m), 2.42-2.03 (1H, m), 1.85, 1.73 (total 3H, etach s).
168		NMR1 (500MHz) : 10.38-10.09 (1H, m), 7.90-7.73 (1H, m), 7.63-7.30 (6H, m), 7.28-7.08 (5H, m), 6.81-6.65 (1H, m), 6.34-6.19 (1H, m), 5.39-4.66 (2H, m), 4.19-3.71 (2H, m), 3.07-2.74 (1H, m), 2.67-2.06 (2H, m).
169		NMR1 (500MHz) ; 10.66-10.32 (1H, m), 7.89-7.74 (1H, m), 7.73-7.43 (3H, m), 7.40-7.07 (9H, m), 6.69-6.58 (1H, m), 6.19 (1H, s), 5.48-4.73 (2H, m), 4.21-3.72 (2H, m), 3.23-2.74 (1H, m), 2.58-2.04 (2H, m).
170	102	NMR2 (400MHz) : 8.55-8.25 (1H, m), 8.08-7.15 (7H, m), 7.11-6.98 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=8.4Hz), 5.23-4.80 (1H, m), 3.55-2.05 (4H, m), 1.94-1.73 (3H, m).

171	102	NMR2 (400MHz): 8.60–6.90 (9H, m), 6.61 (1H, d, J=8.4Hz), 5.22–4.83 (1H, m), 3.18–2.06 (4H, m), 1.95–1.73 (3H, m).
172	102	NMR2 (400MHz): 8.50–7.93 (4H, m), 7.63–7.53 (1H, m), 7.52–7.36 (2H, m), 7.35–7.28 (1H, m), 7.28–7.20 (1H, m), 7.17–7.06 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=8.4Hz), 5.23–4.87 (1H, m), 3.28–2.92 (2H, m), 2.84 (2H, q, J=7.5Hz), 2.77–2.03 (3H, m), 1.80–1.60 (3H, m), 1.30–1.20 (3H, m).
173	102	NMR2 (400MHz): 8.17–6.60 (10H, m), 5.21–4.55 (1H, m), 4.27–3.86 (4H, m), 3.32–2.18 (6H, m).
174	91	NMR1 (500MHz): 10.70–10.50 (1H, m), 8.23–8.16 (1H, m), 7.91–7.60 (3H, m), 7.47–7.13 (6H, m), 7.01–6.85 (2H, m), 6.82–6.71 (1H, m), 6.33–6.22 (1H, m), 5.46–4.58 (2H, m), 4.16–3.73 (2H, m), 3.61–3.41 (3H, m), 3.07–2.82 (1H, m), 2.61–2.07 (2H, m).
175	91	NMR1 (500MHz): 11.17–11.03 (1H, m), 8.31–8.25 (1H, m), 8.00–7.76 (3H, m), 7.71–7.61 (2H, m), 7.52–7.44 (2H, m), 7.23–7.17 (1H, m), 6.87–6.78 (1H, m), 6.33–6.24 (1H, m), 5.37–4.74 (2H, m), 4.17–3.77 (2H, m), 3.08–2.85 (1H, m), 2.64–2.08 (2H, m).
176	37	NMR2 (400MHz): 7.98–6.46 (15H, m), 5.19–4.51 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=10.4Hz), 4.04 (1H, d, J=10.4Hz), 3.60, 3.58 (total 3H, each s), 3.31–3.23 (1H, m), 3.08–2.92 (1H, m), 2.59–2.04 (3H, m).
177	37	NMR2 (400MHz): 8.29–6.50 (14H, m), 5.22–4.56 (1H, m), 4.23–3.88 (2H, m), 3.63, 3.61 (total 3H, each s), 3.25–3.16 (1H, m), 3.13–2.94 (1H, m), 2.59–2.05 (3H, m).
178	102	NMR2 (400MHz): 8.08–6.88 (10H, m), 6.61 (1H, d, J=8.3Hz), 5.25–4.87 (1H, m), 3.15–2.10 (10H, m), 1.93–1.75 (3H, m).
179	102	NMR2 (400MHz): 8.10–7.23 (6H, m), 7.10–6.86 (3H, m), 6.61 (1H, d, J=8.3Hz), 5.24–4.86 (1H, m), 3.13–2.07 (10H, m), 1.93–1.73 (3H, m).
180	102	NMR2 (400MHz): 8.08–6.90 (11H, m), 6.62 (1H, d, J=8.3Hz), 5.23–4.83 (1H, m), 3.15–2.50 (3H, m), 2.45–2.25 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.89 (1H, brs), 1.84–1.57 (4H, m).
181	102	NMR1 (400MHz): 10.00–9.98 (1H, m), 8.03–6.90 (9H, m), 6.78 (1H, t, J=8.8Hz), 6.45–6.25 (1H, m), 5.06–4.70 (1H, m), 3.00–2.73 (4H, m), 2.40–2.24 (1H, m), 2.23–2.05 (3H, m), 1.96 (1H, s), 1.83–1.60 (3H, m).

182	102	NMR2 (400MHz); 8.06–7.18 (7H, m), 7.12–6.97 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=8.4Hz), 5.21–4.90 (1H, m), 3.08–2.79 (2H, m), 2.75–2.56 (1H, m), 2.45–2.08 (4H, m), 1.90, 1.80 (total 3H, each s).
183	102	NMR2 (400MHz); 8.51–8.22 (1H, m), 8.09–7.50 (4H, m), 7.21–7.08 (2H, m), 7.18–7.08 (1H, m), 7.03–6.63 (1H, m), 5.21–4.90 (1H, m), 4.32–4.20 (2H, m), 3.13–2.58 (5H, m), 2.44–2.12 (1H, m), 1.89, 1.79 (total 3H, each s).
184	37	NMR1 (500MHz); 7.88 (1H, d, J=2.2Hz), 7.80–7.75 (1H, m), 7.48–7.38 (4H, m), 7.30–7.15 (3H, m), 6.78–6.71 (1H, m), 6.27–6.21 (1H, m), 5.36–4.76 (2H, m), 4.18–3.80 (4H, m), 3.11–2.82 (3H, m), 2.64–2.08 (2H, m).
185	99	NMR1 (500MHz); 7.93–7.78 (2H, m), 7.55–7.25 (7H, m), 7.19–7.14 (1H, m), 6.78–6.71 (1H, m), 6.26–6.21 (1H, m), 5.36–4.77 (2H, m), 4.18–3.81 (4H, m), 3.13–2.81 (3H, m), 2.64–2.08 (2H, m).
186	99	NMR1 (500MHz); 7.95–7.79 (2H, m), 7.69–7.60 (2H, m), 7.51–7.38 (3H, m), 7.19–7.14 (1H, m), 6.78–6.70 (1H, m), 6.26–6.20 (1H, m), 5.36–4.77 (2H, m), 4.18–3.81 (4H, m), 3.06–2.81 (1H, m), 2.64–1.92 (8H, m).
187		NMR1 (500MHz); 7.91–7.55 (2H, m), 7.53–7.36 (4H, m), 7.35–7.24 (2H, m), 7.22–7.11 (1H, m), 6.81–6.66 (1H, m), 6.30–6.05 (1H, m), 5.39–4.74 (2H, m), 4.22–3.76 (4H, m), 3.20–2.77 (3H, m), 2.66–2.06 (2H, m).
188	102	NMR2 (400MHz); 8.09–7.40 (7H, m), 7.22–6.55 (4H, m), 5.25–4.90 (1H, m), 3.80–3.50 (3H, m), 3.20–2.50 (3H, m), 2.50–2.07 (1H, m), 1.92–1.72 (3H, m).
189	102	NMR2 (400MHz); 8.32 (1H, brd, J=8.3Hz), 8.20–7.48 (2H, m), 7.25–6.54 (7H, m), 5.28–4.93 (1H, m), 3.80–3.60 (3H, m), 3.18–2.07 (7H, m), 1.93–1.73 (3H, m).
190	102	NMR2 (400MHz); 8.40–7.40 (4H, m), 7.43–6.56 (6H, m), 5.30–4.90 (1H, m), 3.83–3.58 (3H, m), 3.20–2.55 (3H, m), 2.54–2.46 (3H, m), 2.45–2.08 (1H, m), 1.93–1.74 (3H, m).
191	102	NMR2 (400MHz); 8.34–7.45 (4H, m), 7.40–6.55 (6H, m), 5.27–4.86 (1H, m), 3.80–3.50 (3H, m), 3.20–2.08 (4H, m), 1.93–1.70 (3H, m).
192	102	NMR2 (400MHz); 8.78–8.50 (1H, m), 8.43–8.24 (1H, m), 8.10–7.46 (2H, m), 7.24–6.55 (6H, m), 5.26–4.90 (1H, m), 3.83–3.55 (3H, m), 3.15–2.53 (3H, m), 2.47–2.10 (1H, m), 1.95–1.70 (3H, m).

193	102	NMR2 (400MHz): 8.13–7.30 (5H, m), 7.25–6.85 (4H, m), 6.60 (1H, brd, J=8.4Hz), 5.25–4.86 (1H, m), 3.20–2.50 (3H, m), 2.48–2.28 (1H, m), 2.27–2.17 (3H, m), 1.93–1.72 (3H, m).
194	102	NMR2 (400MHz): 8.35–8.10 (1H, m), 8.10–7.45 (2H, m), 7.42–6.90 (5H, m), 6.61 (1H, d, J=8.4Hz), 5.22–4.82 (1H, m), 3.20–2.53 (3H, m), 2.50–2.41 (3H, m), 2.40–2.07 (1H, m), 1.96–1.70 (3H, m).
195	160	NMR2 (400MHz): 8.29–7.76 (4H, m), 7.54–7.44 (2H, m), 7.44–7.29 (4H, m), 7.32–7.13 (1H, m), 7.13–6.97 (2H, m), 6.63–6.55 (1H, m), 5.17–4.88 (1H, m), 3.10–2.54 (3H, m), 2.44–2.08 (1H, m), 1.84, 1.74 (total 3H, etach s).
196	160	NMR2 (400MHz): 8.22–7.75 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.55–7.30 (8H, m), 7.31–7.20 (1H, m), 7.12–7.03 (1H, m), 7.02–6.53 (1H, m), 5.16–4.87 (1H, m), 3.08–2.53 (3H, m), 2.39–2.04 (1H, m), 1.82, 1.73 (total 3H, etach s).
197	102	NMR2 (400MHz): 8.15–6.93 (11H, m), 6.59 (1H, d, J=8.4Hz), 5.22–4.78 (1H, m), 3.30–2.50 (3H, m), 2.45–2.05 (1H, m), 1.94–1.70 (3H, m).
198	91	NMR1 (400MHz): 10.28–10.18 (1H, m), 7.89–7.76 (1H, m), 7.61–7.36 (5H, m), 7.27–7.10 (6H, m), 6.80–6.68 (1H, m), 6.33–6.23 (1H, m), 5.38–4.69 (2H, m), 4.17–3.74 (2H, m), 3.06–2.86 (1H, m), 2.62–2.05 (2H, m).
199	91	NMR1 (400MHz): 10.50–10.40 (1H, m), 7.88–7.76 (1H, m), 7.57–7.24 (8H, m), 7.21–7.09 (4H, m), 6.67–6.60 (1H, m), 6.21 (1H, s), 5.46–4.58 (2H, m), 4.17–3.76 (2H, m), 3.05–2.77 (1H, m), 2.58–2.05 (2H, m).
200	91	NMR1 (400MHz): 11.05–10.88 (1H, m), 8.24–8.16 (1H, m), 7.91–7.67 (3H, m), 7.54–7.32 (4H, m), 7.22–7.10 (4H, m), 6.83–6.74 (1H, m), 6.30–6.21 (1H, m), 5.37–4.71 (2H, m), 4.16–3.73 (2H, m), 3.08–2.80 (1H, m), 2.68–2.05 (2H, m).
201	99	NMR1 (400MHz): 7.88 (1H, d, J=2.5Hz), 7.85 (1H, d, J=2.1Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.2Hz), 7.48–7.38 (3H, m), 7.31–7.25 (2H, m), 7.20–7.14 (1H, m), 6.77–6.70 (1H, m), 6.25 (1H, brs), 5.38–4.76 (2H, m), 4.19–3.80 (4H, m), 3.11–2.81 (3H, m), 2.68–2.08 (2H, m).
202	99	NMR1 (400MHz): 7.91 (1H, d, J=7.7Hz), 7.88 (1H, d, J=2.5Hz), 7.69 (1H, d, J=7.2Hz), 7.48–7.37 (3H, m), 7.32–7.25 (2H, m), 7.19–7.14 (1H, m), 6.78–6.70 (1H, m), 6.27–6.22 (1H, m), 5.37–4.76 (2H, m), 4.19–3.80 (4H, m), 3.13–3.11 (2H, m), 3.08–2.81 (1H, m), 2.68–2.07 (2H, m).

203	91	NMR1 (400MHz) ; 11.04-10.75 (1H, m), 7.89-7.43 (6H, m), 7.39-6.75 (4H, m), 6.28-6.08 (1H, m), 5.37-3.57 (4H, m), 3.27-2.05 (3H, m).
204	99	NMR1 (400MHz) ; 10.99-10.84 (1H, m), 8.26-8.20 (1H, m), 7.91 (1H, d, J=8.7Hz), 7.90 (1H, d, J=2.5Hz), 7.86-7.74 (1H, m), 7.40-7.32 (2H, m), 7.25-7.17 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=7.7Hz), 6.88-6.78 (1H, m), 6.34-6.23 (1H, m), 5.38-4.74 (2H, m), 4.18-3.76 (2H, m), 3.08-2.83 (1H, m), 2.68-2.09 (3H, m), 0.94-0.81 (2H, m), 0.72-0.61 (2H, m).
205	91	NMR1 (400MHz) ; 10.25-10.14 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=2.4Hz), 7.82-7.65 (1H, m), 7.47-7.16 (6H, m), 6.99 (1H, d, J=7.7Hz), 6.84-6.73 (1H, m), 6.34-6.23 (1H, m), 5.38-4.73 (2H, m), 4.21-3.77 (2H, m), 3.07-2.80 (1H, m), 2.64-2.08 (3H, m), 0.97-0.84 (2H, m), 0.75-0.60 (2H, m).
206	91	NMR1 (400MHz) ; 10.50-10.41 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=2.5Hz), 7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 7.41-7.30 (4H, m), 7.26-7.13 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=8.0Hz), 6.71-6.64 (1H, m), 6.21 (1H, brs), 5.37-4.77 (2H, m), 4.20-3.79 (2H, m), 3.06-2.78 (1H, m), 2.68-2.07 (3H, m), 0.95-0.82 (2H, m), 0.74-0.60 (2H, m).
207	99	NMR1 (400MHz) ; 7.88 (1H, brs), 7.78 (1H, d, J=7.4Hz), 7.49-7.36 (3H, m), 7.33-7.22 (3H, m), 7.20-7.14 (1H, m), 6.79-6.70 (1H, m), 6.27-6.18 (1H, m), 5.36-4.76 (2H, m), 4.20-3.79 (4H, m), 3.10-2.81 (3H, m), 2.68-2.07 (5H, m).
208	99	NMR1 (400MHz) ; 7.88 (1H, d, J=2.5Hz), 7.81-7.71 (1H, m), 7.47-7.22 (6H, m), 7.19-7.14 (1H, m), 6.78-6.71 (1H, m), 6.26-6.21 (1H, m), 5.36-4.76 (2H, m), 4.19-3.81 (4H, m), 3.07-2.81 (3H, m), 2.63-2.09 (5H, m).
209	91	NMR1 (400MHz) ; 8.43-8.35 (1H, m), 7.93-7.76 (4H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.2Hz), 7.44 (1H, d, J=8.1Hz), 7.25-7.18 (1H, m), 6.91-6.81 (1H, m), 6.37-6.30 (1H, m), 5.39-4.74 (2H, m), 4.20-3.77 (4H, m), 3.10-2.84 (3H, m), 2.68-2.07 (2H, m).
210	91	NMR1 (400MHz) ; 7.95 (1H, dd, J=8.6Hz, 6.0Hz), 7.90-7.79 (1H, m), 7.38-7.17 (6H, m), 6.89-6.78 (1H, m), 6.36-6.24 (1H, m), 5.37-4.71 (2H, m), 4.19-3.78 (4H, m), 3.15-2.83 (3H, m), 2.68-2.07 (2H, m).
211	91	NMR1 (400MHz) ; 8.08-7.86 (1H, m), 7.80-7.26 (6H, m), 7.20-7.12 (1H, m), 6.83-6.70 (1H, m), 6.29-6.23 (1H, m), 5.37-4.72 (2H, m), 4.22-3.61 (4H, m), 3.12-2.84 (3H, m), 2.67-2.07 (2H, m).

212	91	NMR1 (400MHz) ; 8.05-7.74 (2H, m), 7.70-6.79 (7H, m), 6.30-6.09 (1H, m), 5.37-3.58 (6H, m), 3.28-2.89 (3H, m), 2.70-2.05 (2H, m).
213	91	NMR1 (400MHz) ; 8.42-8.34 (1H, m), 8.06-7.74 (4H, m), 7.30-7.18 (3H, m), 6.90-6.80 (1H, m), 6.36-6.26 (1H, m), 5.40-4.74 (2H, m), 4.22-3.75 (4H, m), 3.12-2.83 (3H, m), 2.69-2.07 (2H, m).
214	91	NMR1 (400MHz) ; 7.98-7.82 (2H, m), 7.70-6.79 (7H, m), 6.30-6.09 (1H, m), 5.37-3.58 (6H, m), 3.30-2.91 (3H, m), 2.70-2.05 (2H, m).
215	91	NMR1 (400MHz) ; 7.91-7.78 (2H, m), 7.53-7.43 (2H, m), 7.38-7.17 (4H, m), 6.89-6.77 (1H, m), 6.37-6.25 (1H, m), 5.38-4.71 (2H, m), 4.17-3.77 (4H, m), 3.15-2.82 (3H, m), 2.68-2.07 (2H, m).
216	91	NMR1 (400MHz) ; 7.93-7.80 (2H, m), 7.54 (1H, td, J=7.5Hz, 1.2Hz), 7.43-7.18 (6H, m), 6.89-6.79 (1H, m), 6.36-6.24 (1H, m), 5.37-4.73 (2H, m), 4.19-3.78 (4H, m), 3.15-2.84 (3H, m), 2.69-2.08 (2H, m).
217	91	NMR1 (400MHz) ; 7.91-7.79 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.5Hz), 7.49-7.18 (6H, m), 6.89-6.78 (1H, m), 6.36-6.24 (1H, m), 5.38-4.72 (2H, m), 4.19-3.77 (4H, m), 3.14-2.84 (3H, m), 2.65-2.07 (2H, m).
218	99	NMR1 (400MHz) ; 10.22-10.13 (1H, m), 8.47 (1H, d, J=4.0Hz), 7.90-7.62 (5H, m), 7.49-7.40 (2H, m), 7.32-7.14 (4H, m), 6.79-6.69 (1H, m), 6.33-6.24 (1H, m), 5.37-4.72 (2H, m), 4.18-3.75 (2H, m), 3.07-2.81 (1H, m), 2.67-2.07 (2H, m).
219		NMR1 (400MHz) ; 10.55 (1H, s), 7.94-7.90 (2H, m), 7.81-7.77 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=8.6Hz), 7.20 (1H, d, J=11.4Hz), 7.07-7.00 (2H, m), 4.80-3.60 (2H, br), 2.78-2.65 (2H, br).
220		NMR1 (500MHz) ; 11.25-11.16 (1H, m), 8.31-8.28 (1H, m), 7.99-7.78 (3H, m), 7.59-7.52 (2H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 5.00-4.75 (1H, m), 4.16-3.78 (2H, m), 3.07-2.86 (1H, m), 2.64-2.13 (5H, m).
221	220	NMR1 (500MHz) ; 11.23-11.13 (1H, m), 8.31-8.28 (1H, m), 7.99-7.73 (4H, m), 7.61-7.59 (1H, m), 7.53-7.51 (1H, m), 7.23-7.19 (1H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 5.00-4.75 (1H, m), 4.15-3.98 (1H, m), 3.79 (1H, br d, J=10.9Hz), 3.07-2.86 (1H, m), 2.64-2.10 (5H, m).

222	220	NMR1 (500MHz) : 11.25-11.16 (1H, m), 8.31-8.28 (1H, m), 7.99-7.77 (3H, m), 7.59-7.52 (2H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 5.00-4.75 (1H, m), 4.16-3.78 (2H, m), 3.07-2.86 (1H, m), 2.64-2.13 (5H, m).
223		NMR1 (500MHz) : 11.28-11.18 (1H, m), 8.31-8.28 (1H, m), 7.98-7.77 (5H, m), 7.23-7.19 (1H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 4.99-4.75 (1H, m), 4.15-3.78 (2H, m), 3.07-2.86 (1H, m), 2.64-2.12 (2H, m).
224	220	NMR1 (500MHz) : 11.28-11.18 (1H, m), 8.32-8.28 (1H, m), 7.98-7.77 (5H, m), 7.23-7.19 (1H, m), 6.87-6.80 (1H, m), 4.99-4.75 (1H, m), 4.15-3.78 (2H, m), 3.07-2.86 (1H, m), 2.64-2.12 (5H, m).
225	220	NMR1 (500MHz) : 10.85-10.74 (1H, m), 8.19-8.16 (1H, m), 7.88-7.67 (3H, m), 7.57-7.54 (2H, m), 7.47-7.27 (7H, m), 7.22-7.17 (1H, m), 6.82-6.76 (1H, m), 4.98-4.74 (1H, m), 4.12-3.76 (2H, m), 3.05-2.84 (1H, m), 2.64-2.11 (5H, m).
226	223	NMR1 (500MHz) : 11.41-11.31 (1H, m), 8.84-8.83 (1H, m), 8.32-8.19 (2H, m), 7.98-7.79 (4H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 5.00-4.75 (1H, m), 4.15-3.78 (2H, m), 3.07-2.13 (3H, m).
227	220	NMR1 (500MHz) : 11.41-11.31 (1H, m), 8.84-8.83 (1H, m), 8.32-8.19 (2H, m), 7.98-7.79 (4H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 5.00-4.75 (1H, m), 4.16-3.78 (2H, m), 3.07-2.13 (6H, m).
228	223	NMR1 (500MHz) : 11.26-11.17 (1H, m), 8.30-8.26 (1H, m), 7.98-7.66 (7H, m), 7.24-7.20 (1H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 5.00-4.75 (1H, m), 4.15-3.78 (2H, m), 3.07-2.86 (1H, m), 2.62-2.13 (2H, m).
229	220	NMR1 (500MHz) : 11.27-11.17 (1H, m), 8.30-8.27 (1H, m), 7.98-7.66 (7H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 5.00-4.76 (1H, m), 4.16-3.78 (2H, m), 3.07-2.86 (1H, m), 2.62-2.10 (5H, m).
230	223	NMR1 (500MHz) : 11.25-11.16 (1H, m), 8.31-8.28 (1H, m), 7.99-7.77 (3H, m), 7.63-7.52 (2H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.24-7.13 (1H, m), 6.93-6.80 (1H, m), 5.00-4.75 (1H, m), 4.18-3.77 (2H, m), 3.22-2.12 (3H, m).
231	220	NMR1 (500MHz) : 11.25-11.16 (1H, m), 8.31-8.28 (1H, m), 7.99-7.77 (3H, m), 7.64-7.52 (2H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.24-7.15 (1H, m), 6.93-6.80 (1H, m), 5.00-4.75 (1H, m), 4.16-3.78 (2H, m), 3.23-2.10 (6H, m).

232	220	NMR1 (500MHz) ; 11.01–10.89 (1H, m), 8.24–8.20 (1H, m), 7.88–7.68 (3H, m), 7.55–7.33 (5H, m), 7.23–7.15 (3H, m), 6.84–6.77 (1H, m), 4.99–4.74 (1H, m), 4.13–3.76 (2H, m), 3.05–2.85 (1H, m), 2.60–2.11 (5H, m).
233	220	NMR1 (500MHz) ; 10.97–10.87 (1H, m), 8.21–8.17 (1H, m), 7.88–7.68 (3H, m), 7.48–7.17 (9H, m), 6.82–6.75 (1H, m), 4.98–4.73 (1H, m), 4.12–3.76 (2H, m), 3.05–2.84 (1H, m), 2.59–2.11 (5H, m).
234	220	NMR1 (500MHz) ; 11.14–11.03 (1H, m), 8.77–8.76 (1H, m), 8.22–7.17 (12H, m), 6.83–6.76 (1H, m), 4.98–4.74 (1H, m), 4.13–3.76 (2H, m), 3.06–2.85 (1H, m), 2.60–2.12 (5H, m).

[0240]

Тестовые примеры

Тестовый пример 1: Аффинность связывания с рецепторами вазопрессина V_{1a} и V_2

Различные соединения были исследованы на аффинность связывания с рецепторами вазопрессина с индикатором ингибирования связывания рецептора вазопрессина V_{1a} и рецептора вазопрессина V_2 крыс с ^3H -аргининвазопрессином (AVP) (NET800, производства PerkinElmer Inc., Life Sciences).

(1) Тест на ингибирование связывания с рецептором V_{1a} крысы (r V_{1a} R)

50 мкг фракций рецептора V_{1a} , полученных из мембран печени крыс, разбавляли реакционным раствором (100 мМ Tris-HCl (pH 8,0), 0,1% BSA, 5 мМ MgCl_2 , 1 мМ EDTA) и добавляли в каждую лунку в 96-луночный планшет. Соединение добавляли в каждую лунку в различных концентрациях (от 0,3 нМ до 100 нМ), и туда же добавляли ^3H -AVP в диапазоне от 1 нМ до 3 нМ. Реакции проводили при температуре 4°C в течение 2 часов в планшете. После реакции, фракции рецептора V_{1a} собирали с помощью 96-луночного стеклянного фильтра (Unifilter GF/B), трижды промывали раствором для промывания (10 мМ Tris-HCl (pH 8,0), 5 мМ MgCl_2 , 1 мМ EDTA), а затем сцинтилляционным счетчиком измеряли радиоактивность ^3H -AVP.

(2) Тест на ингибирование связывания с рецептором V_2 крыс (r V_2 R)

Экспрессирующие рецептор V_2 крыс клетки CHO (r V_2 R-CHO) инкубировали в 24-луночном планшете в DMEM/F12, содержащей 10% FBS, и дважды каждую лунку промывали в D-PBS. В каждую лунку добавляли реакционный раствор (D-PBS, содержащий 0,1% BSA и 0,05% азид натрия), содержащий соединение в различных концентрациях (от 0,3 нМ до 100 нМ), и туда же добавляли определенное количество ^3H -AVP (100-кратное разведение). Реакции проводили при температуре 4°C в течение 2 часов в планшете. Затем, каждую лунку промывали дважды в D-PBS, и добавляли в каждую лунку 0,1н NaOH. Клетки собирали и сцинтилляционным счетчиком измеряли радиоактивность ^3H -AVP.

(3) Вычисление IC_{50}

Степень связывания ^3H -AVP в присутствии соединения рассчитывали согласно следующему уравнению:

$$\text{Степень связывания (\%)} = (B - \text{NSB}) / (TB - \text{NSB}) \times 100$$

(B: Количество связанного ^3H -AVP в присутствии каждого соединения, NSB: Количество связанного ^3H -AVP в присутствии 1 мкМ немеченого AVP, TB: Количество связанного ^3H -AVP в отсутствие 1 мкМ немеченого AVP)

Концентрацию (IC_{50}), при которой каждое соединение ингибирует количество связанного ^3H -AVP на 50%, рассчитывали с использованием степени связывания ^3H -AVP и концентраций соединения.

Результаты представлены ниже.

[0241]

[Таблица 5]

Таблица 1. Аффинность связывания с рецепторами вазопрессина V_{1a} и V_2 (IC_{50} : нМ)		
Соединение (EX)	rV_{1a}	rV_2
2	3,4	2,1
3	9,5	2,1
15	2,9	1,0
23	2,6	1,0
24	2,7	1,5
51	16,1	1,7
52	8,8	3,0
58	9,3	1,3
63	1,4	1,1
66	21,1	3,5
96	2,0	5,0
97	5,4	1,4
127	7,2	1,8
132	5,2	2,3
153	3,6	4,5
157	12,0	3,2
165	1,7	3,4
168	2,2	4,7
169	1,6	3,3
187	2,6	0,4

[0242]

Тестовый пример 2: Тест на метаболическую стабильность

Реакционная система и инкубация

В соответствии со способами Obach and Jones, et al. (способы описаны в R. S. Obach, Drug Metab. Dispos. 1999 (27): 1350–1359 и H. Jones and J. B. Houston, Drug Metab. Dispos. 2004 (32): 973–982), приготавливали представленную ниже реакционную систему, и оценивали метаболическую стабильность тестируемых соединений (соединений согласно настоящему изобретению и толваптана) с использованием представленной ниже реакционной системы. Использовали микросомы печени человека производства Corning Inc. Тестируемые соединения растворяли в DMSO в концентрации 10 ммоль/л, а затем разбавляли ацетонитрилом до получения 100 мкмоль/л раствора для применения в тесте. В эксперименте использовали растворы в концентрации 100 мкмоль/л.

<Реакционная система>

Тестируемое соединение 1 мкмоль/л

Микросомы печени человека 1 мг/мл

Кофакторы (NADPH и NADH) 1 ммоль/л каждый

Хлорид магния 5 ммоль/л

100 ммоль/л калий–фосфатный буфер (pH 7,4)

Количество образцов: n=4

<Условия реакции>

Реакционную смесь без кофакторов предварительно инкубировали при температуре 37°C в течение 5 минут, и затем инициировали реакцию путем добавления кофакторов. Смесь инкубировали в течение 0, 5, 10, 20, 30 и 60 минут после добавления кофакторов. Отбирали аликвоту реакционной смеси, добавляли ее в раствор метанола, содержащий внутренний стандарт (IS), и перемешивали до последующей остановки реакции в predeterminedенное время.

Аналитический способ

После остановки реакции смесь разделяли центрифугированием, и осуществляли инъекцию супернатанта в сопряженный с масс–спектрометром жидкостной хроматограф (LC–MS/MS) для измерения неизменившихся веществ, оставшихся в реакционной системе. Масс–спектрометр работал в режиме определения положительно заряженных ионов с ионизацией электрораспылением (ESI). Неизменившиеся вещества и IS определяли посредством мониторинга множественных реакций (MRM) переходов с использованием выбранного набора иона–предшественника и ионов–продуктов.

Данные анализа

Долю неизменившихся тестируемых соединений вычисляли посредством следующего уравнения.

Долю неизменившихся соединений = (Соотношение площадей пиков тестируемого соединения и IS через t минут после инкубации) / (Соотношение площадей пиков тестируемого соединения и IS в точке 0 минут)

Наклон оси X (время инкубации) и оси Y (логарифм доли неизменившихся соединений) рассчитывали нелинейным методом наименьших квадратов. Собственный клиренс печени (CL_{int}) рассчитывали согласно следующему уравнению:

$$CL_{int} (\text{мкл/мин/мг}) = -(\text{Наклон (мин}^{-1}\text{)}) - 1 (\text{мг/мл}) \times 1000$$

Результаты представлены ниже.

[0243]

[Таблица 6]

Таблица 2. Собственный клиренс печени для тестируемых соединений, измеренный в тесте на метаболическую стабильность микросом печени человека	
Тестируемые соединения	CL_{int} (мкл/мин/мг) среднее $\pm$ SD
EX2	<4
EX3	<4
EX15	<4
EX23	1,11 $\pm$ 2,21
EX24	<4
EX51	<4
EX52	<4
EX58	1,81 $\pm$ 2,10
EX63	3,10 $\pm$ 3,58
EX66	<4
EX96	0,953 $\pm$ 1,905
EX97	6,98 $\pm$ 4,77
EX127	<4
EX132	<4
EX153	1,91 $\pm$ 2,22
EX157	<4
EX165	3,61 $\pm$ 2,43
EX168	7,48 $\pm$ 1,50
EX169	5,09 $\pm$ 0,32
EX187	<4
Толваптан	105 $\pm$ 11
n=4	
SD: Стандартное отклонение	

[0244]

Тестовый пример 3: Исследование фармакокинетики у мышей

Способ тестирования

Для сравнения свойств перорального всасывания соединений согласно настоящему изобретению с толваптаном, проводили исследование фармакокинетики (РК) с использованием самцов мышей ICR. Тестируемые соединения суспендировали в растворе 1% гидроксипропилметилцеллюлозы (НПМС), доводя до концентрации 4,5 мг/мл. Соединения согласно настоящему изобретению использовали в форме, полученной в вышеуказанных примерах (включая аморфную форму) для тестируемого соединения, или использовали после высушивания распылением, если необходимо.

Самцов мышей ICR (в возрасте 7 недель) свободно кормили и поили и взвешивали на электронных весах. Затем, перорально вводили тестируемое соединение в дозе 30 мг/кг (15 мл/кг). После перорального введения кровь отбирали из нижней полой вены под анестезией изофлураном с использованием 1 мл гепаринизированного шприца с инъекционной иглой 26G. Кровь разделяли посредством центрифугирования при температуре 4°C, 3000 об./мин. в течение 10 минут для получения плазмы в супернатант. Концентрацию тестируемого соединения в плазме измеряли методом LC–MS/MS.

Результаты теста

Следующие параметры РК рассчитывали с использованием средних концентраций неизменившихся веществ в плазме, полученных от двух животных в одной и той же временной точке.

$C_{\max}$: Максимальная концентрация в плазме (мкг/мл)

$t_{\max}$: Время достижения максимума концентрации в плазме (часы)

$AUC_{\inf}$: Площадь под кривой соотношения концентрации в плазме ко времени от момента введения до бесконечности (мкг часы/мл)

Результаты продемонстрировали, что значения $C_{\max}$ и $AUC_{\inf}$ для соединений согласно настоящему изобретению были выше, чем таковые для толваптана. Результаты представлены ниже.

[0245]

[Таблица 7]

Таблица 3. Параметры фармакокинетики при однократном пероральном введении 30 мг/кг тестируемых соединений самцам мышей ICR			
Тестируемые соединения	$C_{\max}$ (мкг/мл)	$t_{\max}$ (часы)	$AUC_{\inf}$ (мкг часы/мл)
EX2	9,232	1	95,68
EX3	4,819	1	38,91
EX15	6,182	1	63,07
EX23	5,420	4	71,32
EX24	4,081	4	44,05
EX51	5,068	1	53,78
EX52	5,571	1	62,68

EX58	5,888	1	44,86
EX63	4,436	1	14,41
EX66	4,553	1	38,31
EX96	5,551	4	42,96
EX97	3,131	1	8,313
EX127	7,952	1	93,76
EX132	3,589	4	56,52
EX153	5,482	1	33,96
EX157	6,212	1	80,54
EX165	7,716	1	41,49
EX168	7,111	1	40,91
EX169	5,651	1	32,25
EX187	2,043	1	5,438
Толваптан	0,6815	1	1,783

[0246]

Тестовый пример 4

Фармакологические эффекты некоторых соединений из числа соединений согласно настоящему изобретению на поликистозную болезнь почек оценивали в соответствии с тестами, раскрытыми в WO 2015/056805, с использованием PKD модели животных, мышей PCY и крыс PCK, и для соединений согласно настоящему изобретению были получены положительные результаты, которые подтверждают результаты тестирования в Тестовых примерах 1–3.

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

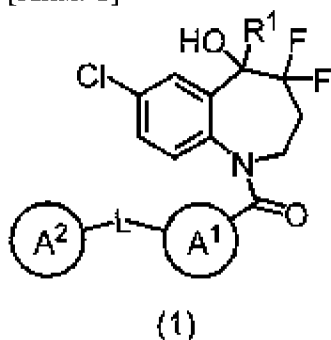
[0247]

Соединение согласно настоящему изобретению с антагонистическим действием в отношении вазопрессина может быть применимо для диагностики, профилактики и/или лечения различных заболеваний, ассоциированных с рецепторами вазопрессина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Бензазепиновое соединение формулы (1):

[Хим. 1]



где R^1 представляет собой, OH, COOH, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил-O-CO- или необязательно замещенный C_{2-6} алкенил;

L представляет собой прямую связь или $-C(=O)-NH-$;

Кольцо A^1 представляет собой углеводородное кольцо или гетероцикл;

Кольцо A^2 представляет собой углеводородное кольцо или гетероцикл; и

каждое из Колец A^1 и A^2 может содержать по меньшей мере один заместитель, или его соль.

2. Соединение по п. 1, где Кольцо A^1 представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо или насыщенный или ненасыщенный 3–15–членный моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл, содержащий в качестве кольцевых атомов от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

Кольцо A^2 представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо или насыщенный или ненасыщенный 3–15–членный моноциклический, бициклический или трициклический гетероцикл, содержащий в качестве кольцевых атомов от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и

каждое из Колец A^1 и A^2 может содержать по меньшей мере один заместитель, или его соль.

3. Соединение по любому из пп. 1 или 2 или его соль, где Кольцо A^1 представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 4 атомов азота, насыщенный или ненасыщенный 7–15–членный гетеробицикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 5 атомов азота, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов кислорода и по меньшей мере один атом азота, или насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов серы и по меньшей мере один атом азота,

Кольцо A^2 представляет собой насыщенное или ненасыщенное 3–8–членное моноциклическое углеводородное кольцо, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 4 атомов азота, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов кислорода, насыщенный или ненасыщенный 7–12–членный гетеробиицикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 3 атомов кислорода, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов серы, насыщенный или ненасыщенный 7–15–членный гетеробиицикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома от 1 до 5 атомов азота, насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов кислорода и по меньшей мере один атом азота, или насыщенный или ненасыщенный 5– или 6–членный гетеромоноцикл, содержащий в качестве кольцевого гетероатома 1 или 2 атомов серы и по меньшей мере один атом азота, и

каждое из Колец A^1 и A^2 может содержать по меньшей мере один заместитель.

4. Соединение по любому из пп. 1–3, где Кольцо A^1 представляет собой бензол, пиридин, пиазин или тетрагидроизохинолин, и Кольцо A^1 может содержать от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–O–, галогена и оксо;

Кольцо A^2 представляет собой бензол, пиридин, фуран, тиафен или тетрагидроизохинолин, и Кольцо A^2 может содержать от 1 до 4 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–O–, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, галогена, оксо, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного пиридила,

при условии, что если Кольцо A^2 содержит множество заместителей на своих атомах углерода, то заместители могут объединяться вместе с атомами углерода с образованием C_{3-6} циклоалкила; или его соль.

5. Соединение по п. 4, в котором в Кольце A^1 каждый заместитель необязательно замещенного C_{1-6} алкила или необязательно замещенного C_{1-6} алкил–O– независимо представляет собой одинаковые или разные 1–3 группы, выбранные из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкил–O–,

в Кольце A^2 каждый заместитель необязательно замещенного C_{1-6} алкила или необязательно замещенного C_{1-6} алкил–O– независимо представляет собой одинаковые или разные 1–3 галогена, заместитель необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила представляет собой одинаковые или разные 1–3 галогена, заместитель необязательно замещенного фенила представляет собой 1–3 группы, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкил–O–, и заместитель необязательно замещенного пиридила представляет собой одинаковые или разные 1–3 галогена, или его соль.

6. Соединение по любому из пп. 1–5, где R^1 представляет собой дейтерий; ОН; COOH ; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из необязательно замещенного амина, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–О–, необязательно замещенного C_{1-6} алкил– SO_2 –О–, необязательно замещенного силил–О–, ОН, необязательно замещенного C_{1-6} алкил– COO –, тетрагидропиранил–О–, тиазолила и пиридила; необязательно замещенный C_{1-6} алкил–О– CO –; или необязательно замещенный C_{2-6} алкенил,

необязательно замещенный амина представляет собой амина, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного ОН, необязательно замещенного C_{1-6} алкил– SO_2 –, необязательно замещенного C_{1-6} алкил–О– CO – и бензил–О– CO –,

необязательно замещенный C_{1-6} алкил в необязательно замещенном C_{1-6} алкил–О–, необязательно замещенном C_{1-6} алкил– SO_2 –, необязательно замещенном C_{1-6} алкил– SO_2 –О–, необязательно замещенном C_{1-6} алкил– COO – и необязательно замещенном C_{1-6} алкил–О– CO – представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкил–О–, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного фенил– SO_2 – NH – и нафталинил– SO_2 – NH –, причем необязательно замещенный фенил представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и NO_2 ,

необязательно замещенный силил–О– представляет собой силил–О–, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 C_{1-6} алкилами, и

необязательно замещенный C_{2-6} алкенил представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 галогенами, или его соль.

7. Соединение по любому из пп. 1–6, где R^1 представляет собой дейтерий; ОН; или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный необязательно замещенным амина, необязательно замещенным C_{1-6} алкил–О– или ОН,

необязательно замещенный амина представляет собой амина, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным ОН, и

необязательно замещенный C_{1-6} алкил–О– представляет собой C_{1-6} алкил–О–, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1–3 галогенами, или его соль.

8. Соединение по любому из пп. 1–7, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН, или его соль.

9. Соединение по любому из пп. 1–8, где Кольцо A^1 представляет собой бензол, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, галоген– C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил–О–, галоген– C_{1-6} алкил–О–, C_{1-6} алкил–О– C_{1-6} алкил–О–, галоген– C_{1-6} алкил–О– C_{1-6} алкил–О–, C_{1-6} алкил–О–галоген– C_{1-6} алкил–О– или галоген– C_{1-6} алкил–О–галоген– C_{1-6} алкил–О–; пиридин, необязательно замещенный галогеном; пирозин; или тетрагидроизохинолин, необязательно замещенный оксо; и

Кольцо A^2 представляет собой бензол, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-О-, галоген- C_{1-6} алкил-О-, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила и пиридила, причем необязательно замещенный фенил представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, галоген- C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил-О- или галоген- C_{1-6} алкил-О-; пиридин, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, галоген- C_{1-6} алкилом или фенилом; фуран, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом; тιοфен, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом; или тетрагидроизохинолин, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и оксо, при условии, что если тетрагидроизохинолин содержит множество C_{1-6} алкильных групп на своих кольцевых атомах углерода, то C_{1-6} алкильные группы могут объединяться вместе с атомами углерода с образованием C_{3-6} циклоалкила, или его соль.

10. Соединение по любому из пп. 1–9, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН,

Кольцо A^1 представляет собой бензол, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил-О- или C_{1-6} алкил-О- C_{1-6} алкил-О-; или пиридин, необязательно замещенный галогеном, и

Кольцо A^2 представляет собой бензол, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-О-, галоген- C_{1-6} алкил-О-, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила и пиридила, причем необязательно замещенный фенил представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, галоген- C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкил-О- или галоген- C_{1-6} алкил-О-, или его соль.

11. Соединение по любому из пп. 1–9, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН,

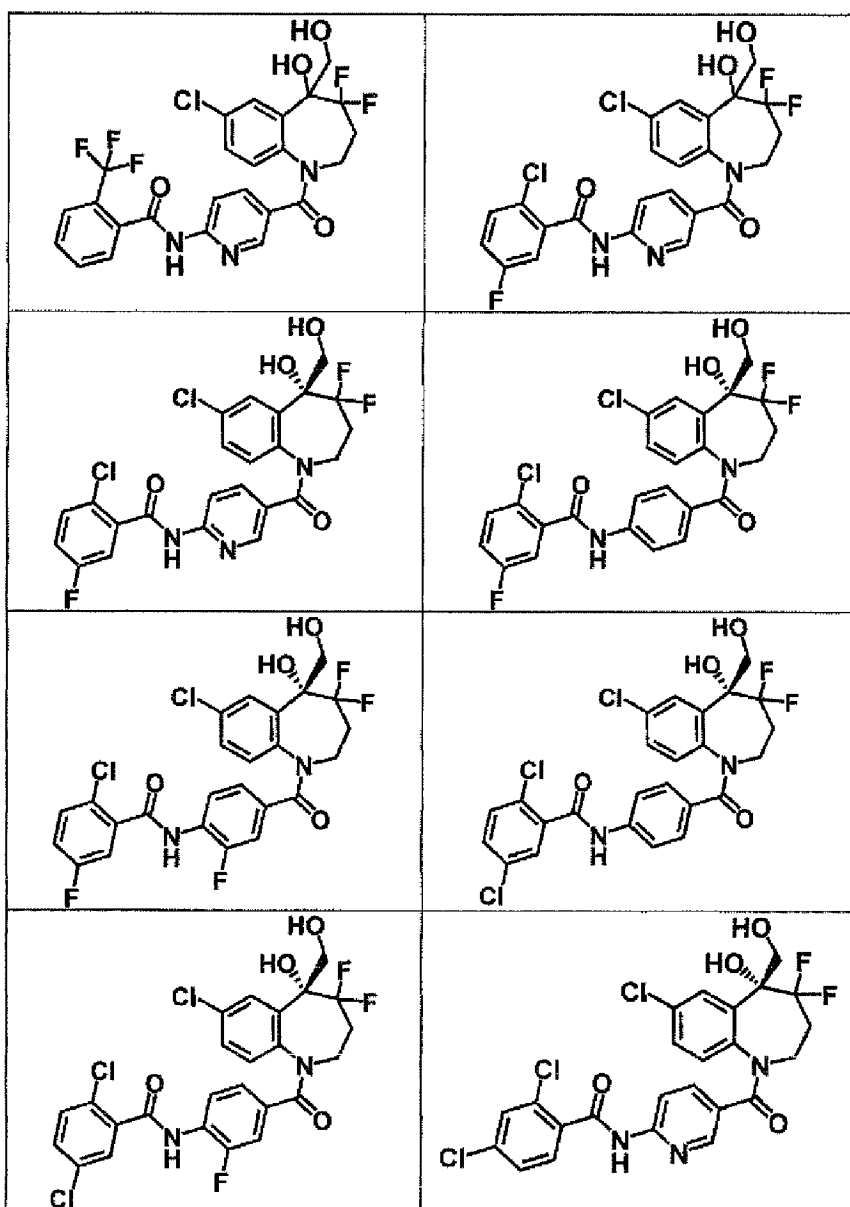
Кольцо A^1 представляет собой бензол, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкил-О- или галоген- C_{1-6} алкил-О-; или пиридин, и

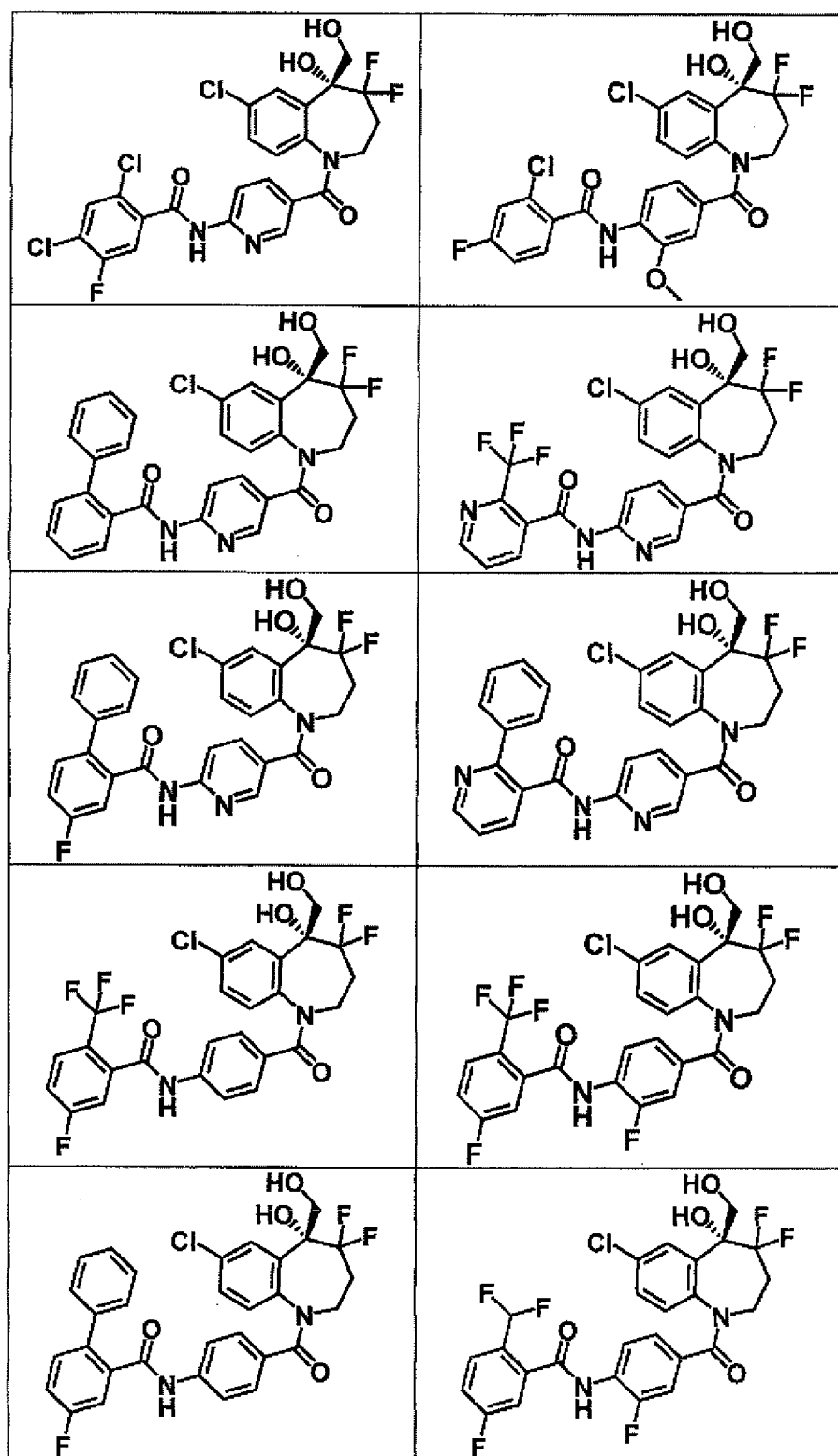
Кольцо A^2 представляет собой бензол, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила и фенила, необязательно замещенного галогеном; пиридин, необязательно замещенный фенилом или галоген- C_{1-6} алкилом; или тетрагидроизохинолин, необязательно замещенный 1–3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и оксо, или его соль.

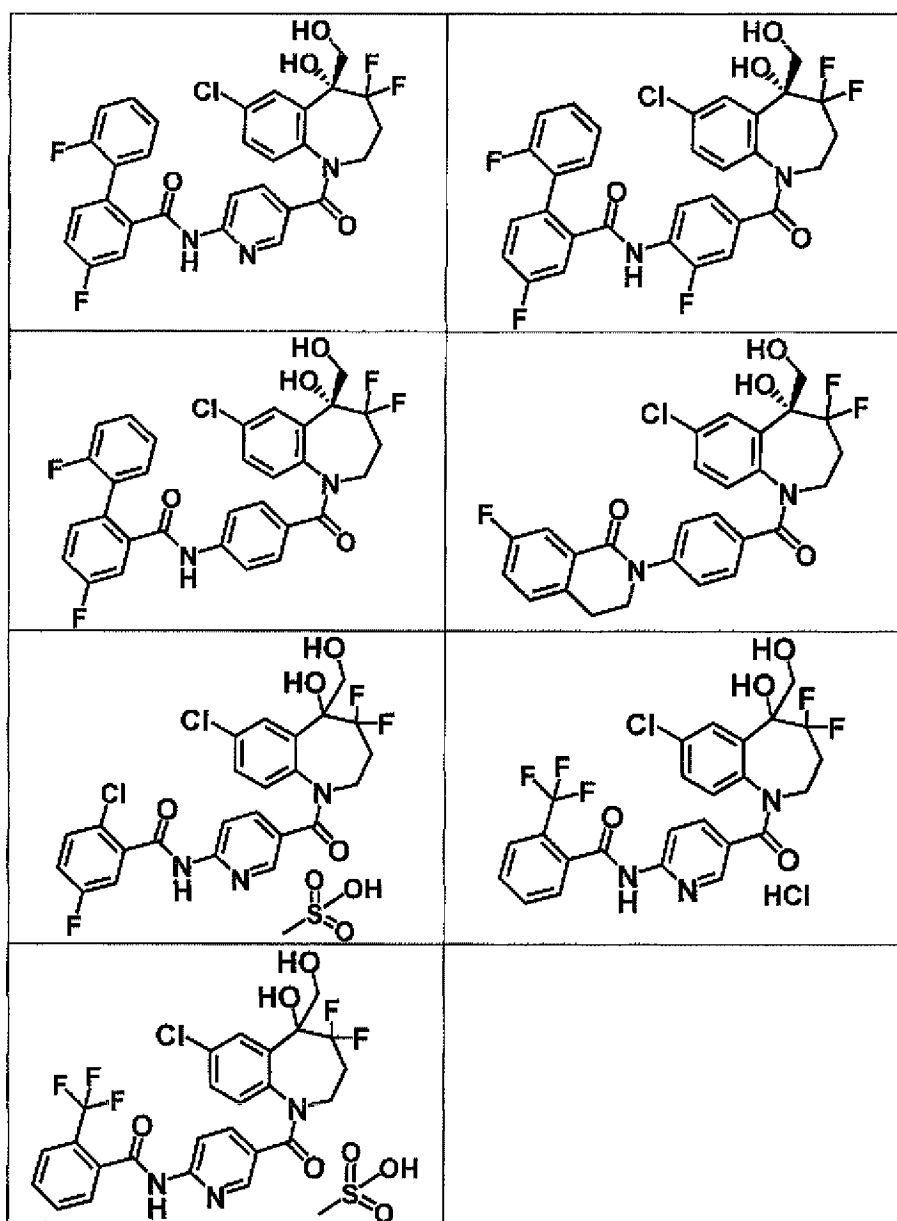
12. Соединение по любому из пп. 1–11, где L представляет собой $-C(=O)-NH-$, или его соль.

13. Соединение или его соль, выбранное из следующей группы соединений:

[Хим. 2]







По доверенности